

## **Update breast cancer 2023 part 2: advanced-stage breast cancer**

**Michael P. Lux, Andreas D. Hartkopf, Tanja N. Fehm, Manfred Welslau, Volkmar Müller, Florian Schütz, Peter A. Fasching, Wolfgang Janni, Isabell Witzel, Christoph Thomssen, Milena Beierlein, Erik Belleville, Michael Untch, Marc Thill, Hans Tesch, Nina Ditsch, Bahriye Aktas, Maggie Banys-Paluchowski, Cornelia Kolberg-Liedtke, Achim Wöckel, Hans-Christian Kolberg, Nadia Harbeck, Rupert Bartsch, Andreas Schneeweiss, Johannes Ettl, Rachel Würstlein, David Krug, Florin-Andrei Taran, Diana Lüftner, Elmar Stickeler**

### **Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:**

Lux, Michael P., Andreas D. Hartkopf, Tanja N. Fehm, Manfred Welslau, Volkmar Müller, Florian Schütz, Peter A. Fasching, et al. 2023. "Update breast cancer 2023 part 2: advanced-stage breast cancer." *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 83 (06): 664–72.  
<https://doi.org/10.1055/a-2074-0125>.

### **Nutzungsbedingungen / Terms of use:**

**CC BY-NC-ND 4.0**



## Update Mammakarzinom 2023 Teil 2 – Brustkrebs in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

### Update Breast Cancer 2023 Part 2 – Advanced-Stage Breast Cancer

**OPEN  
ACCESS**



#### Autorinnen/Autoren

Michael P. Lux<sup>1</sup>, Andreas D. Hartkopf<sup>2</sup>, Tanja N. Fehm<sup>3</sup>, Manfred Welslau<sup>4</sup>, Volkmar Müller<sup>5</sup>, Florian Schütz<sup>6</sup>, Peter A. Fasching<sup>7</sup>, Wolfgang Janni<sup>2</sup>, Isabell Witzel<sup>8</sup>, Christoph Thomssen<sup>9</sup>, Milena Beierlein<sup>7</sup>, Erik Belleville<sup>10</sup>, Michael Untch<sup>11</sup>, Marc Thill<sup>12</sup>, Hans Tesch<sup>13</sup>, Nina Ditsch<sup>14</sup>, Bahriye Aktas<sup>15</sup>, Maggie Banys-Paluchowski<sup>16</sup>, Cornelia Kolberg-Liedtke<sup>17</sup>, Achim Wöckel<sup>18</sup>, Hans-Christian Kolberg<sup>19</sup>, Nadia Harbeck<sup>20</sup>, Rupert Bartsch<sup>21</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>22</sup>, Johannes Ettl<sup>23</sup>, Rachel Würstlein<sup>20</sup>, David Krug<sup>24</sup>, Florin-Andrei Taran<sup>25</sup>, Diana Lüftner<sup>26</sup>, Elmar Stickeler<sup>27</sup>

#### Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn, Germany
- 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm, Germany
- 3 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 4 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg, Germany
- 5 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg, Germany
- 6 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer, Germany
- 7 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany
- 8 Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Switzerland
- 9 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany
- 10 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg, Germany
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany
- 12 Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main, Germany
- 13 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main, Germany
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg, Germany
- 15 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany

17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen, Germany

18 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

19 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop, Germany

20 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, München, Germany

21 Department of Medicine I, Division of Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

22 National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

23 Klinik für Frauenheilkunde und Gynäkologie, Klinikum Kempten, Klinikverbund Allgäu, Kempten, Germany

24 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

25 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

26 Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Immanuel Hospital Märkische Schweiz, Buckow, Germany

27 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen, Germany

#### Schlüsselwörter

Brustkrebs, metastatisch, endokrine Therapie, Antikörper-Medikament-Konjugat, Chemotherapie

#### Key words

breast cancer, metastatic, endocrine therapy, antibody drug conjugate, chemotherapy

eingereicht 13.4.2023

akzeptiert 14.4.2023

## Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 664–673

DOI 10.1055/a-2074-0125

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

Prof. Peter A. Fasching, MD

Erlangen University Hospital, Department of  
Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer  
Center Erlangen-EMN  
Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg  
Universitätsstr. 21–23  
91054 Erlangen, Germany  
[peter.fasching@uk-erlangen.de](mailto:peter.fasching@uk-erlangen.de)  
[peter.fasching@fau.de](mailto:peter.fasching@fau.de)



English version at:

<https://doi.org/10.1055/a-2074-0125>.

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine Reihe von neuen Therapien hat in den letzten Jahren die Fortschritte in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bestimmt. Diese Substanzen sind hauptsächlich die CDK4/6-Inhibitoren und weitere Substanzen, welche die endokrine Resistenz überwinden können, die oralen selektiven Östrogenrezeptor-Degradierer, die Antikörper-Medikament Konjugate (ADCs) und die PARP-Inhibitoren. In dieser Übersichtsarbeit werden die neuesten Studien-

ergebnisse zusammengefasst und bewertet, die in den letzten Monaten veröffentlicht worden sind. Dies beinhaltet die Gesamtüberlebensdaten der Destiny-Breast03-Studie, die erste Analyse der CAPtello-291-Studie, den Vergleich einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie mit Chemotherapie in der ersten Therapielinie (RIGHT Choice-Studie), die erste Analyse der Destiny-Breast02-Studie im Therapie-Setting nach T-DM1-Therapie und die erste Analyse der Serena-2-Studie.

Die meisten dieser Studien haben das Potenzial, die Therapielandschaft für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom deutlich zu verändern, und zeigen, dass die Entwicklung neuer Therapien mit einer nach wie vor hohen Geschwindigkeit immer neue Ergebnisse produziert.

## ABSTRACT

In recent years, a number of new therapies have led to advances in the treatment of patients with advanced breast carcinoma. These substances are mainly CDK4/6 inhibitors and other substances that can overcome endocrine resistance, oral selective estrogen receptor degraders, antibody drug conjugates (ADCs), and PARP inhibitors. This review summarizes and evaluates the latest study results that have been published in recent months. This includes the overall survival data of the Destiny-Breast03 study, the first analysis of the CAPtello-291 study, the comparison of CDK4/6 inhibitor treatment with chemotherapy in the first line of therapy (RIGHT Choice study), the first analysis of the Destiny-Breast02 study in the treatment setting after T-DM1 treatment, and the first analysis of the Serena-2 study.

Most of these studies have the potential to significantly change the therapeutic landscape for patients with advanced breast carcinoma and show that the continued rapid development of new therapies is always producing new results.

## Einleitung

Nach der Etablierung der CDK4/6-Inhibitoren, der PARP-Inhibitoren und des PI3 K-Inhibitors Alpelisib, ist mit den selektiven Östrogenrezeptor-Degradierern (SERD), neuen Akt-Kinase-Inhibitoren und den Antikörper-Medikament-Konjugaten (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan und Sacituzumab Govitecan eine ganze Serie neuer Substanzen und Studien in den Fokus des Interesses bei der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem HRpos/HER2neg Mammakarzinom gerückt. Einige dieser Medikamente sind auch bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (Sacituzumab Govitecan und Trastuzumab-Deruxtecan) von Relevanz. Beim HER2-positiven Mammakarzinom haben Trastuzumab-Deruxtecan und Tucatinib neue Standards gesetzt. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Erkenntnisse zusammen, die in den letzten Monaten entweder als Vollpublikation oder auf einem der größeren Kongresse wie z.B. dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 veröffentlicht worden sind.

## Patientinnen mit HRpos/HER2neg, fortgeschrittener Erkrankung

### RIGHT Choice-Studie – Chemotherapie vs. Ribociclib in der 1. Therapielinie

Für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Mammakarzinom empfehlen die nationalen und internationalen Leitlinien uniform, dass alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sein sollten, bevor eine Chemotherapie als Behandlung gewählt wird [1]. Erst im Falle einer viszeralen Krise sollte eine Chemotherapie als Therapieoption gewählt werden [2]. Trotzdem sind vor der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren 40–50% der fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Patientinnen in der 1. Therapielinie mit einer Chemotherapie behandelt worden [3, 4, 5]. Nach Einführung der CDK4/6-Inhibitoren ging dieser Anteil auf 10–20% zurück [6]. Anhand dieser Daten von Real-World-Erhebungen wurden auch Auswertungen für die Prognose und den Vergleich der Therapiegruppen (endokrine Therapie vs. Chemotherapie) zur Ver-

fügung gestellt. Alle diese Auswertungen zeigten, dass Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden, eine schlechtere Prognose haben [5, 6, 7]. Eine Darstellung dieser Vergleiche ist in ▶ Abb. 1 zu finden. Bei den multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, dass die Wahl der Therapie einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose hatte [5, 6]. Trotzdem wurde in diesen Arbeiten geschlussfolgert, dass die schlechtere Prognose der Patientinnen mit Chemotherapie durch eine Auswahl von Patientinnen mit einer schlechteren Prognose bei Festlegung der Therapie zu begründen sei. Diese Interpretation wurde durch die Veröffentlichung der RIGHT Choice-Studie auf die Probe gestellt [8].

In die RIGHT Choice-Studie wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem HRpos/HER2neg Mammakarzinom in der 1. Therapielinie eingeschlossen. Es war gefordert, dass die Patientinnen entweder symptomatische viszerale Metastasen, eine viszerale Krise, eine schnelle Krankheitsprogression oder eine deutlich symptomatische nicht viszerale Erkrankung haben mussten [8]. Nach ärztlicher Beurteilung sollte es ein Patientinnenkollektiv sein, das eine Indikation für eine Polychemotherapie hat. Die Patientinnen wurden zu einer Therapie mit Ribociclib + Letrozol ( $\pm$  Goserebin) oder einer Kombinationschemotherapie mit einer der folgenden Chemotherapien randomisiert: Docetaxel + Capecitabin, Paclitaxel + Gemcitabin oder Capecitabin + Vinorelbine. Primäres Studienziel war das progressionsfreie Überleben (PFS). Ein Großteil der 222 eingeschlossenen Patientinnen hatte symptomatische viszerale Metastasen (67,6%), und die meisten Patientinnen hatten eine de novo metastasierte Erkrankung (64,9%) [8]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24,1 Monate. Beim Vergleich der beiden Randomisationsarme war das mediane PFS im Ribociclib-Arm deutlich besser (24,0 Monate) als im Chemotherapiearm (12,3 Monate). Die Hazard Ratio betrug 0,54 (95%-KI: 0,36–0,79;  $p = 0,007$ ) [8]. Die Zeit bis zum Therapieansprechen war sehr ähnlich in beiden Randomisationsarmen (4,9 Monate im Ribociclib-Arm und 3,2 Monate im Chemotherapiearm). Erwartungsgemäß war die Frequenz von behandlungsbezogenen schweren unerwünschten Ereignissen trotz längerer Behandlung im Ribociclib-Arm seltener (1,8%) als im Chemotherapiearm (8%). Lebensqualitätsanalysen wurden noch nicht berichtet.

Mit der RIGHT Choice-Studie wird das Paradigma, für ein schnelles Ansprechen bei einer aggressiven Erkrankung eine Chemotherapie zu benötigen, in Frage gestellt. Es unterstreicht einmal mehr, dass vor dem Einsatz einer Chemotherapie alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sein sollten und dass eine Kombinationstherapie mit Ribociclib und Letrozol in einem besseren PFS resultiert als eine Chemotherapie.

### Die Wirksamkeit von bestimmten ADC-Therapien scheint von der Expression des Targets unabhängig zu sein – Analysen am Beispiel von Sacituzumab Govitecan in der TROPiCS-02-Studie

Von der TROPiCS-02-Studie war bereits berichtet worden, dass das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei einer Therapie mit Sacituzumab Govitecan verglichen mit einer Chemotherapie verbessert werden konnte. In die TROPiCS-02-Studie wurden HRpos/HER2neg Patientinnen eingeschlossen, die bereits

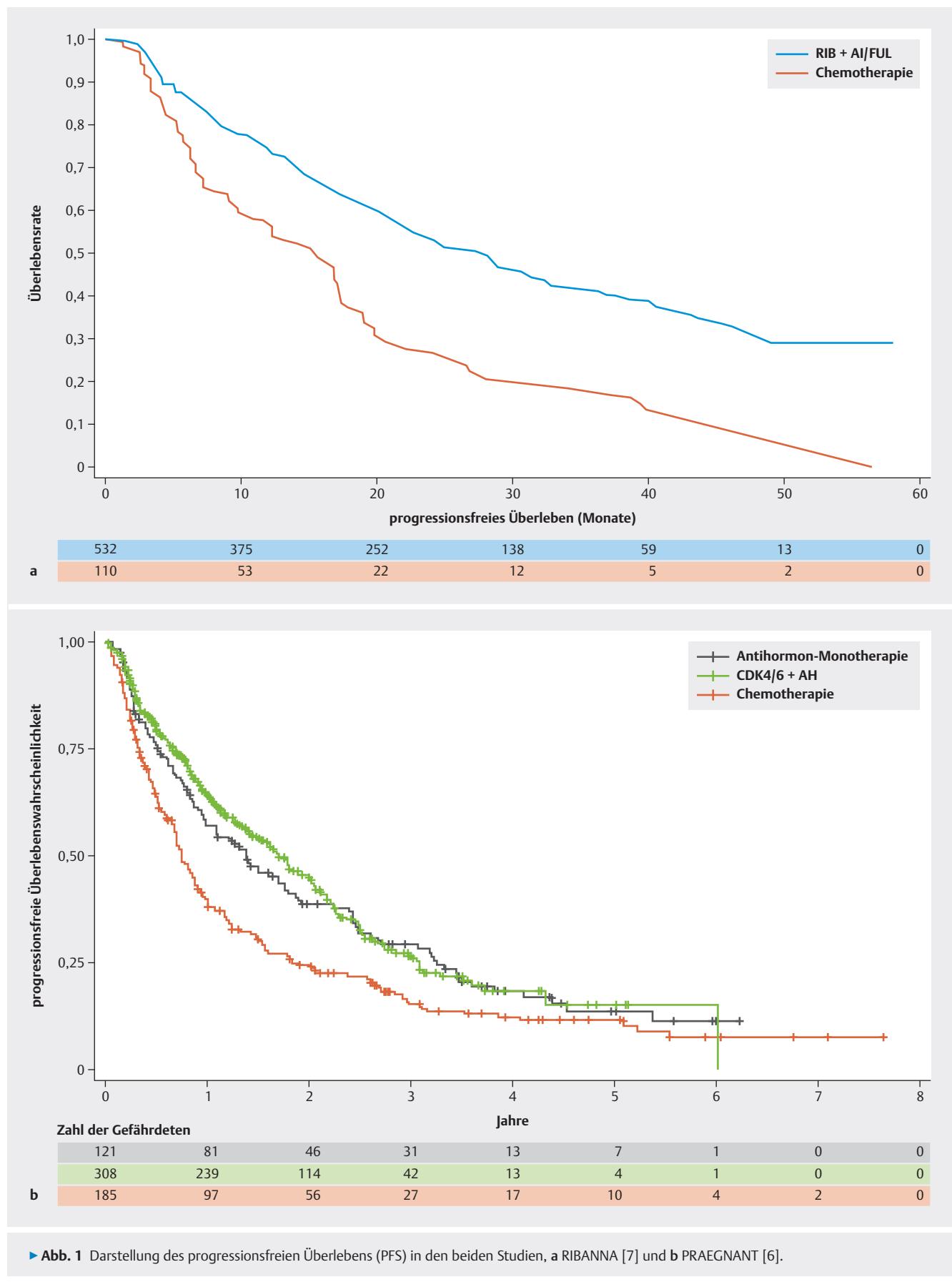
mehrere Vortherapien erhalten hatten. Diese beinhalteten mindestens eine endokrine Therapie, eine taxanhaltige Therapie und eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Es mussten mindestens 2 und nicht mehr als 4 Chemotherapielinien für die metastasierte Erkrankung abgeschlossen sein. Somit wurden nur deutlich vortherapierte, HRpos/HER2neg Patientinnen in diese Studie eingeschlossen [9]. Die Patientinnen wurden 1 : 1 randomisiert zu einer Therapie mit Sacituzumab Govitecan oder zu einer Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes (Capecitabin, Vinorelbine, Gemcitabin, Eribulin). Das Ziel einer solchen Studie sollte die Verbesserung der Effektivität bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil sein.

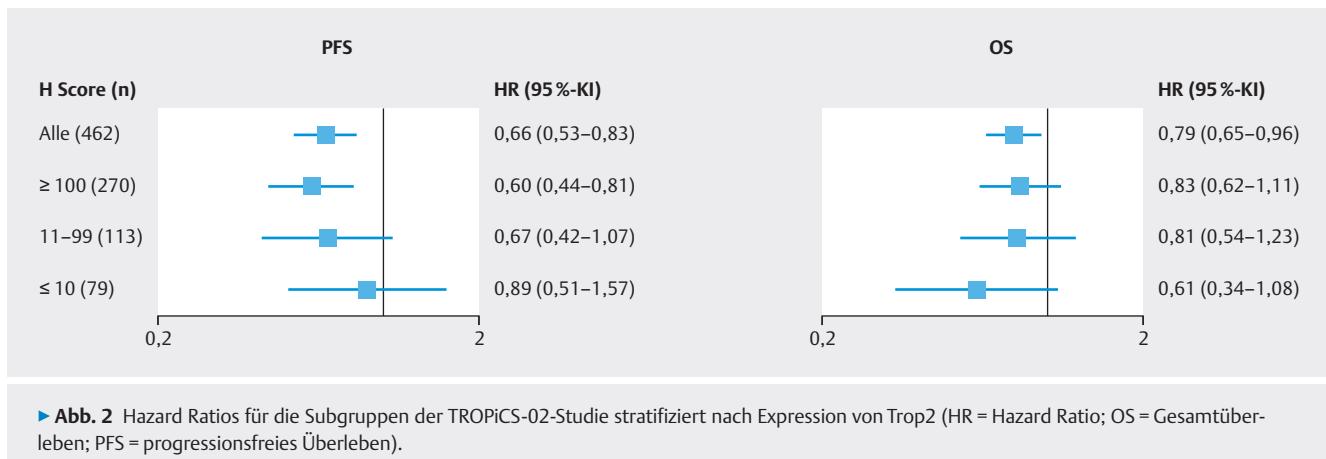
Bei einigen ADCs wird vermutet, dass durch einen sogenannten Bystander-Effekt eine Wirksamkeit auch bei niedriger Expression des Targets erreicht werden kann. Dies wurde bereits für Trastuzumab-Deruxtecan bei HRpos/HER2neg, HER2-low exprimierenden Tumoren [10] als auch für Sacituzumab Govitecan bei triple-negativen Tumoren gezeigt [11]. Nun wurden auch für die TROPiCS-02-Studie die entsprechenden Ergebnisse in Bezug auf die Trop2-Expression berichtet [12]. ▶ Abb. 2 zeigt die Hazard Ratios für die verschiedenen Subgruppen für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die Patientinnen wurden in Gruppen eingeteilt mit einem H Score (mögliche Werte 0–300) [0–10], [11–99] und [100–300]. Für die beiden Gruppen [11–99] und [100–300] waren die Vergleiche zwischen den Randomisationsarmen sehr ähnlich. In der kleineren Gruppe der Patientinnen mit einem H Score [0–10] lag die Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben bei 0,89 und damit höher als in den anderen beiden Gruppen. In Bezug auf das Gesamtüberleben lag die Hazard Ratio jedoch niedriger bei 0,61 [12]. Diese Gruppe war jedoch klein ( $n = 79$ ) und umfasste auch 25 Patientinnen komplett ohne Trop2-Expression [12]. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit nicht von der Trop2-Expression abhängig zu sein scheint und dass manche Effekte der ADC deutlich besser verstanden werden müssen.

### Camizestrant verbessert ebenfalls das progressionsfreie Überleben

Die Substanzgruppe der oralen, selektiven Östrogenrezeptor-Degradierer (SERDs) ist von besonderem Interesse, weil diese Therapien besser bioverfügbar sind als der SERD Fulvestrant und ggf. eine bessere Effektivität haben als Aromatasehemmer, insbesondere bei Patientinnen mit einer somatischen *ESR1*-Mutation. Für den oralen SERD Elacestrant wurde bereits mit der EMERALD-Studie berichtet, dass bei vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem HRpos/HER2neg Erkrankung und einer endokrinen Resistenz das progressionsfreie Überleben mit Elacestrant verbessert werden kann, verglichen mit einer endokrinen Standardtherapie [13, 14]. Für die beiden SERDs Giredestrant (acelERA-Studie) und Amcenestrant (AMEERA-3-Studie) konnte in einer ähnlichen Therapiesituation keine Überlegenheit, verglichen mit einer endokrinen Standardtherapie, nachgewiesen werden [15, 16].

Aufgrund des Wirkmechanismus [17, 18] der SERDs wird angenommen, dass diese Substanzen bei Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation eine Überlegenheit gegenüber anderen endokrinen Therapieoptionen haben. Für den SERD Elacestrant traf dies zu, sodass





Elacestrant in den USA nur bei nachgewiesener *ESR1*-Mutation zugelassen worden ist [19].

Mit Camizestrant und der Serena-2-Studie wurde nun eine weitere Studie mit positiven Ergebnissen veröffentlicht [20]. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die einen Rückfall oder einen Progress unter einer endokrinen Therapie hatten, und somit Zeichen einer endokrinen Resistenz aufwiesen. Die Patientinnen wurden randomisiert zu einer Therapie mit entweder Fulvestrant oder Camizestrant 75 mg oder Camizestrant 150 mg. Insgesamt 220 Patientinnen wurden eingeschlossen. Etwa ein Drittel der Patientinnen wurde unter einem Progress in einer adjuvanten Therapie und zwei Drittel unter einem Progress in der ersten endokrinen Therapielinie eingeschlossen [20]. Ebenfalls hatte ca. ein Drittel der Patientinnen (36,7%) eine *ESR1*-Mutation. Sowohl die Gruppe der Patientinnen, die mit 75 mg Camizestrant (HR = 0,58; 95%-KI: 0,41–0,81) als auch die Patientinnen, die mit 150 mg Camizestrant (HR = 0,67; 95%-KI: 0,48–0,92) behandelt worden waren, hatten ein längeres progressionsfreies Überleben verglichen mit der Fulvestrant-Therapie [20]. Dies war auch der Fall für die Gruppe der Patientinnen, die mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt worden waren. Bei Patientinnen ohne *ESR1*-Mutation konnte kein Behandlungsvorteil nachgewiesen werden, während der Benefit bei Patientinnen mit *ESR1*-Mutation beträchtlich war (►Tab. 1). In der Gruppe der Patientinnen mit *ESR1*-Mutation und einer Behandlung mit Camizestrant 150 mg konnte das mediane PFS von 2,2 Monaten mit Fulvestrant auf 9,2 Monate verlängert werden [20]. In Bezug auf die Nebenwirkungen traten mit Camizestrant Grad-1- und Grad-2-Sinusbradykardien häufiger auf, mit 75 mg Camizestrant bei 5,4% der Patientinnen und mit Camizestrant 150 mg bei 25% der Patientinnen.

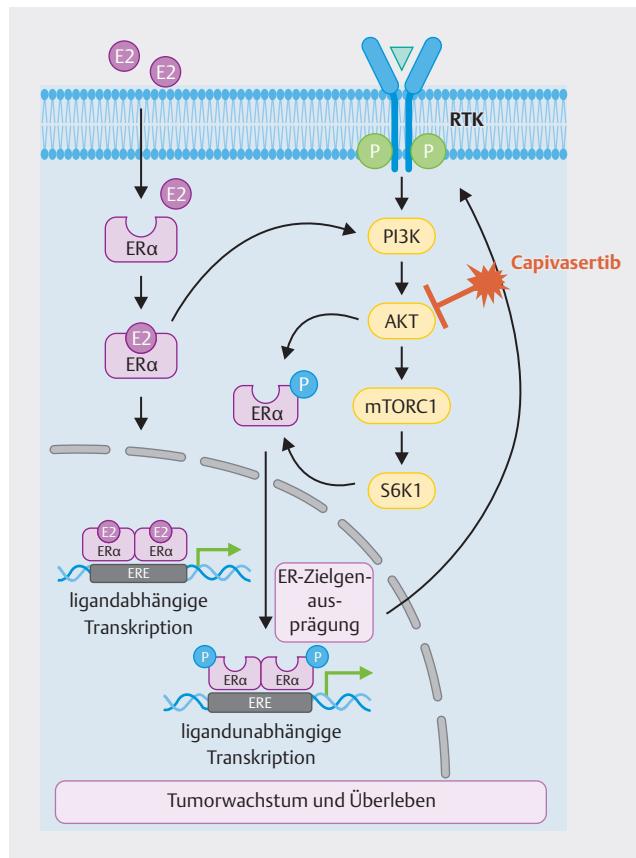
Insbesondere die Ergebnisse in der Gruppe der Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation motivieren die Unterstützung entsprechender Studienkonzepte, die untersuchen, ob Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation eher von einem SERD in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor oder der Fortsetzung einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitor und Aromatasehemmer profitieren, wie z.B. die SERENA-6-Studie [21].

### PROTAC SERDs mit ersten Effektivitätsdaten aus einer Phase-II-Studie

Mit der Wirkstoffplattform PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) ist ein neues Konzept in der Degradierung von Proteinen eingeführt worden. Mit ARV-471 steht als eine der ersten PROTAC-Substanzen ein SERD zur Verfügung. Das hetero-bifunktionale Molekül hat auf der einen Seite einen Liganden für das Protein von Interesse (in diesem Fall den Östrogenrezeptor) und auf der anderen Seite einen weiteren Liganden, der als Substrat für den E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex dient. Hierdurch wird das abzubauende Protein mit dem Ubiquitin-Proteasom-System gebunden, was den Abbau triggert [17, 22]. Erste Daten zur Wirksamkeit sind an einer kleinen Kohorte bereits in der Vergangenheit vorgestellt worden [22]. Nun wurden weitere Daten an einer größeren Kohorte im Sinne einer Phase-II-Studie vorgestellt [23]. In der VERITAC-Studie wurden 71 Patientinnen mit stark vorbehandeltem, fortgeschrittenen HRpos/HER2neg Mammakarzinom eingeschlossen. Im Median hatten die Patientinnen bereits 3 Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten. Alle waren mit einem CDK4/6-Inhibitor vortherapiert, 79% mit Fulvestrant und 45% mit einer Chemotherapie in der metastasierten Situation. Insgesamt waren 57,7% der Patientinnen nach den umfangreichen Vortherapien *ESR1*-mutiert. Das mediane PFS war 3,7 Monate (95%-KI: 1,9–8,3) für die Gesamtpopulation und 5,7 Monate (95%-KI: 3,6–9,4) für Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation. Die Clinical-Benefit-Rate (stabile Erkrankung und Remissionen) lag bei 38,0% (95%-KI: 26,8–50,3) für die Gesamtkohorte und bei 51,2% (95%-KI: 35,1–67,1) für die Patientinnen mit einer *ESR1*-Mutation. Bei der umfangreichen Vorbehandlung sind diese Ergebnisse sehr vielversprechend. Die Substanz wird sowohl in der metastasierten Situation als auch in der neoadjuvanten Situation weiterentwickelt [24, 25, 26]. Die neoadjuvante TACTIVE-N/TRIO-048-Studie rekrutiert bereits, unter anderen Ländern auch in Deutschland.

►Tab. 1 Vergleich der progressionsfreien Überlebenszeiten zwischen den Randomisationsarmen der Serena-2-Studie in der Gesamtpopulation und stratifiziert nach ESR1-Mutations-Status [20].

Population	n	HR (95%-KI) Camizenstrant 75 mg vs. Fulvestrant	HR (95%-KI) Camizenstrant 150 mg vs. Fulvestrant
Gesamtpopulation	220	0,58 (0,41–0,81)	0,67 (0,48–0,92)
Patientinnen mit ESR1-Mutation bei Baseline	83	0,33 (0,18–0,58)	0,55 (0,33–0,89)
Patientinnen ohne ESR1-Mutation bei Baseline	134	0,78 (0,50–1,22)	0,76 (0,48–1,20)



►Abb. 3 Darstellung des PI3 K-Akt-Kinase-Signalwegs und dessen Crosstalks mit dem Östrogen-Signalweg (Quelle: Alves CL, Ditzel HJ. Drugging the PI3 K/AKT/mTOR Pathway in ER+ Breast Cancer. Int J Mol Sci 2023; 24. doi:10.3390/ijms24054522, rote Markierung und Beschriftung Capivasertib ergänzt, Creative Commons Attribution [CC BY] license, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Erste randomisierte Studie mit Capivasertib (Akt-Kinase-Inhibitor) veröffentlicht

Mit der CAPtello-291-Studie wurde die erste große randomisierte Phase-III-Studie mit dem Akt-Kinase-Inhibitor Capivasertib vor gestellt [27]. Es wird angenommen, dass genetische Alterationen im PI3K/Akt-Kinase-Signalweg (►Abb. 3) zu einer Aktivierung und einem subsequenten Tumorwachstum, Proliferation und Metasta sierung führen. Diese genetischen Alterationen werden in den Genen AKT1, PIK3CA und PTEN angenommen. Es ist jedoch auch

bekannt, dass die Aktivierung des Signalwegs ohne eine genetische Alteration in einem dieser Gene stattfinden kann [28].

Capivasertib ist ein Inhibitor aller Isoformen der Akt-Kinase (AKT1/AKT2/AKT3). In der Phase-II-Studie FAKTION konnte mit 140 Patientinnen bereits gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Capivasertib zu Fulvestrant das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert hat [29]. In diese Studie waren jedoch keine Patientinnen mit einer CDK4/6-Vorbehandlung eingeschlossen worden, und die Testung der genetischen Alterationen ist zu verschiedenen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt worden.

In die CAPtello-291-Studie wurden insgesamt 708 Patientinnen mit fortgeschrittenem HRpos/HER2neg Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder unter oder bis zu 12 Monate nach adjuvanter Aromatasehemmertherapie einen Rückfall hatten oder unter einer Aromatasehemmertherapie in der metastasierten Situation einen Progress hatten. Bis zu 2 Linien einer endokrinen Therapie in der fortgeschrittenen Therapiesituation waren erlaubt und höchstens eine Chemotherapie. Die Patientinnen wurden entweder zu einer Therapie mit Capivasertib und Fulvestrant oder zu einer Therapie mit Fulvestrant-Monotherapie randomisiert. Das progressionsfreie Überleben war das primäre Studienziel und das Gesamtüberleben eines der sekundären Studienziele. Von den eingeschlossenen Patientinnen hatten die meisten Patientinnen (> 80%) bereits mindestens eine endokrine Therapie für die fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, und ca. 70% hatten vor Studieneinschluss einen CDK4/6-Inhibitor eingenommen [27]. Genetische Alterationen wurden mittels FoundationOne oder Burning-Rock Assay untersucht. Insgesamt 40,8% (n = 289) der Patientinnen hatten eine Alteration in PIK3CA, AKT1 oder PTEN. Die meisten der Patientinnen hatten eine Mutation ausschließlich im Gen PIK3CA (219 von 289 Patientinnen mit einer genetischen Alteration) [27].

Die Hinzunahme von Capivasertib konnte in der Gesamtpopulation das mediane PFS von 3,6 Monate (95%-KI: 2,8–3,7) auf 7,2 Monate (95%-KI: 5,5–7,4) verbessern. Die Hazard Ratio lag bei 0,60 (95%-KI: 0,51–0,71; p > 0,001). Der Therapieeffekt war konsistent über alle Subgruppen nachweisbar, insbesondere auch in der Gruppe der Patientinnen, die mit CDK4/6-Inhibitoren vor behandelt waren (HR = 0,62; 95%-KI: 0,51–0,75). In Bezug auf die erwähnten genetischen Alterationen zeigte sich zwar eine etwas niedrigere Hazard Ratio in der Gruppe der Patientinnen mit einer AKT-Signalweg-Alteration (HR = 0,50; 95%-KI: 0,38–0,65), jedoch war ein Effekt auch in der Gruppe der Patientinnen ohne Alteration nachweisbar (HR = 0,70; 95%-KI: 0,56–0,88). Bei einer explorati-

ven Analyse des Gesamtüberlebens konnte mit 87 Ereignissen im Capivasertib-Arm und 108 Ereignissen im Fulvestrant-Monotherapie-Arm ein erster Hinweis auf einen Gesamtüberlebensvorteil gesehen werden mit einer Hazard Ratio von 0,74 (95 %-KI: 0,56–0,98). Dieser Trend war in der Gruppe der Patientinnen mit einer Alteration im AKT-Signalweg numerisch noch etwas niedriger ( $HR = 0,69$ ; 95 %-KI: 0,45–1,05). In Bezug auf die Nebenwirkungen ist hauptsächlich von zusätzlicher Diarröh, Nausea/Erbrechen, einem Hautausschlag und von Fatigue zu berichten. Die Rate an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen lag im Capivasertib-Arm bei 13 %.

Mit Capivasertib wurde nun nach Everolimus, den CDK4/6-Inhibitoren und Alpelisib eine neue Substanz in einer Phase-III-Studie etabliert, die eine endokrine Resistenz durch eine Kombination mit einer endokrinen Therapie für einen relevanten Anteil der Patientinnen überwinden kann. Der Trend in Bezug auf das Gesamtüberleben ist vielversprechend. Das Gesamtüberleben kann jedoch erst ausreichend bewertet werden, wenn mehr Ereignisse aufgetreten sind und die erste geplante Analyse bezüglich dieses Endpunktes durchgeführt wird.

## Patientinnen mit HER2-positiver, fortgeschrittenener Erkrankung

### Destiny Breast 03-Studie – Gesamtüberlebensdaten positiv

Die Destiny Breast 03-Studie konnte bereits in der ersten Analyse die Überlegenheit von T-Dxd gegenüber T-DM1 bezüglich des progressionsfreien Überlebens etablieren [30]. Auch wenn die Gesamtüberlebensdaten signalisierten, dass der T-Dxd-Arm dem T-DM1 überlegen war, konnte in Bezug auf diese Analyse noch keine statistisch signifikante Überlegenheit nachgewiesen werden [30].

Nun wurde eine weitere Auswertung mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vorgestellt [31, 32]. Die medianen Nachbeobachtungszeiten lagen im T-Dxd-Arm bei 28,4 Monaten und im T-DM1-Arm bei 26,5 Monaten. Das mediane OS wurde in keinem der beiden Randomisationsarme erreicht. Die Überlebensraten nach 24 Monaten lagen im T-Dxd-Arm bei 77,4% (71,7–82,1%) und im T-DM1-Arm bei 69,9% (63,7–75,2%). Die Hazard Ratio lag bei 0,64 (95%-KI: 0,47–0,87;  $p = 0,0037$ ). Dieser Unterschied war statistisch signifikant und weitgehend konsistent in den durchgeföhrten Subgruppenanalysen.

Auch für das progressionsfreie Überleben wurde eine neue Analyse durchgeführt. Mit der längeren Nachbeobachtungszeit zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse wie bei der früheren Analyse. Die Hazard Ratio war 0,33 (95 %-KI: 0,26–0,43,  $p < 0,000001$ ). Das mediane PFS betrug 28,8 Monate (95 %-KI: 22,4–37,9 Monate) im T-Dxd-Arm und 6,8 Monate (95 %-KI: 5,6–8,2 Monate) im T-DM1-Arm [31, 32].

In der vorherigen Analyse sind bislang keine Todesfälle als Konsequenz einer interstitiellen Lungenerkrankung aufgetreten. Dies konnte in der Analyse mit der längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt werden. Weiterhin wurden keine Todesfälle aufgrund dieser Nebenwirkung beobachtet.

Mit den exzellenten Daten in Bezug auf das Gesamtüberleben stellt sich in dieser und ähnlichen Studien eine neue Frage. Im T-Dxd-Arm konnte in 21,1% der Fälle ( $n = 55$ ) eine klinische Komplettremission gesehen werden. Bei der hohen Frequenz stellt sich die Frage, ob durch dieses klinische Ansprechen ein Langzeitüberleben vorhergesagt werden kann. Entsprechende Analysen sollten für die Zukunft geplant werden.

### Destiny Breast 02-Studie – Trastuzumab-Deruxtecan nach einer T-DM1-Therapie

Parallel zur Destiny-Breast 03-Studie wurde die Destiny-Breast 02-Studie durchgeführt [33]. In diese Studie wurden jedoch Patientinnen aufgenommen, die bereits eine Therapie mit T-DM1 abgeschlossen hatten. In Bezug auf die Studienpopulation hatten also alle Patientinnen eine Vortherapie mit T-DM1 und ca. 80% eine Vortherapie mit Pertuzumab und Trastuzumab. Die Randomisation erfolgte mit einer 2 : 1 Ratio. 406 Patientinnen erhielten T-Dxd und 202 Patientinnen eine Therapie nach Wahl des Arztes (TPC-Arm), entweder Capecitabin + Trastuzumab oder Capecitabin + Lapatinib. Die meisten Patientinnen wurden im Rahmen der Studie in der 3. (45%) oder 4. Therapielinie (30%) behandelt. Die wichtige Subgruppe der Patientinnen mit Hirnmetastasen lag bei 18,2% im T-Dxd-Arm und bei 17,8% im TPC-Arm [33].

Das mediane PFS betrug 17,8 Monate (95 %-KI: 14,3–20,8) im T-Dxd-Arm und 6,9 Monate (95 %-KI: 5,5–8,4) im TPC-Arm. Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,36 (95 %-KI: 0,28–0,45). Es gab keinen Unterschied in Bezug auf die Wirksamkeit bei Patientinnen mit ( $HR = 0,35$ ; 95 %-KI: 0,20–0,61) und ohne Hirnmetastasen ( $HR = 0,38$ ; 95 %-KI: 0,29–0,48) [33].

Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein klarer Unterschied. Das mediane Gesamtüberleben im T-Dxd-Arm war 39,2 Monate (95 %-KI: 32,7–NE) und im TPC-Arm 26,5 Monate (95 %-KI: 21,0–NE). Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,66 (95 %-KI: 0,50–0,86) zugunsten des T-Dxd [33].

Im Rahmen dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale gesehen, insbesondere keine Todesfälle als Konsequenz einer interstitiellen Pneumonitis. Nichtsdestotrotz ist es wichtig, respiratorische Symptome unter T-Dxd konsequent diagnostisch abzuklären, eine Kortikosteroidtherapie in Betracht zu ziehen und die entsprechenden Dosisänderungen und Unterbrechungen, wenn nötig, vorzunehmen.

## Ausblick

Mit Elacestrant und Camizestrant haben 2 SERDs insbesondere bei einer *ESR1*-Mutation gezeigt, dass sie eine hohe Wirksamkeit haben, verglichen mit einer endokrinen Standardtherapie. Sie hätten das Potenzial, sich nach entsprechenden Ergebnissen als neue Kombinationspartner für die CDK4/6-Inhibitoren oder nach einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren zu etablieren. Mit Capivasertib konnte nach Everolimus, den CDK4/6-Inhibitoren und Alpelisib für eine weitere Kombinationstherapie die endokrine Resistenz für einen relevanten Anteil von HRpos/HER2neg Patientinnen überwunden werden. Ein nächster wichtiger Schritt muss es sein, die Resistenzmechanismen und die zeitliche Abfolge der Resistenzmechanismen besser zu verstehen. Hierfür müssen von einer großen Anzahl von Patientinnen unter den entsprechenden Therapien

Daten gesammelt werden. Diese Aufgabe wird hauptsächlich Studien im Real-World-Setting zukommen. Zwei dieser Studien, die in Deutschland aktiv sind, sind die CAPTOR-BC- und die MINERVA-Studie [34, 35, 36]. Die prospektive Erhebung der notwendigen klinischen und molekularen Daten wird die Möglichkeit bieten, die Progressionsmechanismen besser zu verstehen und die idealen Therapiesequenzen für die Patientinnen planen zu können.

## Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Gilead, Lilly, Novartis, Pfizer 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.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, Eisai, AstraZeneca, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von Endomag, Mammotome 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, Zuwendungen 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, Zuwendungen 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 Agenda 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 Forschungsbeiträgen und/oder Honorare erhalten.

H.-C. K. hat von Pfizer, Seagen, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss, Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lilly, 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.

D. L. hat von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, High5 md, Gilead, GSK, Loreal, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, Seagen und Teva Honorare erhalten.

M. P. L. hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Daiichi Sankyo, PharmaMar und Roche mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Gilead, AstraZeneca und Eisai Honorare für Vorträge erhalten. Er ist Mitglied der Redaktion von medactuell von medac.

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 Eli Lilly, 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, Pfizer, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV Honorare erhalten.

A. S. hat von Celgene und Roche Forschungszuschüsse, von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Bayer, Celgene, Clinsol, Connectmedica, Gilead, GSK, I-MED, Lilly, MCI Deutschland, Metaplan, MSD, Nanostring, Novartis, Onkowissen.de, Promedicis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Streamedup, Teva, Tesaro und Thieme Honorare sowie von Celgene, Pfizer und Roche Reisekostenzuschüsse 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 beratenden Gremien bei AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sanyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatris, 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 folgende Institution/folgenden 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 beratenden Gremien bei Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Honorare für Vorlesungen erhalten.

R. W. hat von Agenda, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Meditec, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Gilead, Glaxo Smith Kline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Sanofi, Genzyme, Seagen, Tesaro Bio, Teva, Veracyte und Viatris Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

R.B. gibt an, beratende Positionen für AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli-Lilly, Gilead, Grünenthal, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen ausgeübt sowie Vortragshonorare für AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli-Lilly, Gilead, Grünenthal, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen und Forschungsunterstützung für Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Roche erhalten zu haben.

C. K.-L. berichtet über Aktien bei Theraklion und Phaon Scientific (für sich und die Familie), Honorare 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), beratende Tätigkeit für Roche, Novartis, Pfizer, Celgene, Phaon Scientific (selbst) und Pfizer, Novartis, SurgVision, Carl Zeiss Meditec, Amgen, Onkowissen (Familie); Forschungsförderung durch Roche, Novartis, Pfizer (selbst) sowie Reise- und Unterkunftskostendeckung durch Roche, Daiichi Sankyo, Novartis (selbst) und Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo (Familie).

J. E. hat Beraterhonorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Novartis, Lilly, Pierre Fabre, Roche, und Tesaro, Forschungsaufträge von Daiichi Sankyo, Pfizer, Lilly, Novartis, Seattle Genetics, AstraZeneca, Roche, und Odonate; sowie Reisekostenerstattungen von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Celgene, Pfizer, Novartis, Lilly und Tesaro erhalten.

F.-A. T. hat Honorare von GSK, Hexal, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Tesaro sowie Reisekostenerstattungen von GSK erhalten.

Bei den übrigen Autoren besteht kein für diese Arbeit anzugebender Interessenkonflikt.

## References/Literatur

- [1] Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care* (Basel) 2021; 16: 214–227. doi:10.1159/000516419
- [2] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31: 1623–1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
- [3] Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer – Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast* 2020; 54: 88–95. doi:10.1016/j.breast.2020.08.011
- [4] Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42–51. doi:10.1016/j.breast.2017.10.002
- [5] Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016; 27: 256–262. doi:10.1093/annonc/mdv544
- [6] 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
- [7] Jackisch C, Brucker C, Decker T et al. Abstract P4–01–01: RIBANNA 5th interim analysis: Matched-pair analysis of progression-free survival (PFS) across treatment cohorts and comparison of frontline ribociclib + endocrine therapy PFS data from RIBANNA vs MONALEESA trials, in HR+, HER2– ABC. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): P4–01–01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-01
- [8] Lu YS, Bin Mohd Mahidin EI, Azim H et al. Abstract GS1–10: Primary Results From the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients With Aggressive HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Treated With Ribociclib + Endocrine Therapy vs Physician's Choice Combination Chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS1–10. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-10
- [9] 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. doi:10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA1001
- [10] Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 610–621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
- [11] Hurvitz SA, Tolaney SM, Punie K et al. Abstract GS3–06: Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020. *Cancer Res* 2021; 81 (Suppl 4): GS3–06. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-06
- [12] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Abstract GS1–11: Sacituzumab Govitecan (SG) vs Treatment of Physician's Choice (TPC): Efficacy by Trop-2 Expression in the TROPiCS-02 Study of Patients (Pts) With HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer (mBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS1–11. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-11
- [13] 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.22.0 0338
- [14] Bardia A, Neven P, Streich G et al. Abstract GS2–02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2– advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021. *Cancer Res* 2022; 82 (Suppl 4): GS2–02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS2-02
- [15] 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
- [16] 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
- [17] Luftner D, Lux MP, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2022 Part 6 – Advanced-Stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023; 83: 299–309. doi:10.1055/a-2018-9184
- [18] 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
- [19] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information Orsideru. 2023. Zugriff am 11. April 2023 unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217639s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639s000lbl.pdf)
- [20] Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z et al. Abstract GS3–02: GS3–02 Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial. *Cancer Res* 2023; 83: GS3–02. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs3-02

- [21] clinicaltrials.gov. Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6) (SERENA-6). 2021 . Zugriff am 24. Oktober 2021 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964934>
- [22] Snyder LB, Flanagan JJ, Qian Y et al. Abstract 44: The discovery of ARV-471, an orally bioavailable estrogen receptor degrading PROTAC for the treatment of patients with breast cancer. *Cancer Res* 2021; 81: 44. doi:10.1158/1538-7445.Am2021-44
- [23] Schott AF, Hurvitz S, Ma C et al. Abstract GS3-03: GS3-03 ARV-471, a PROTAC® estrogen receptor (ER) degrader in advanced ER-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer: phase 2 expansion (VERITAC) of a phase 1/2 study. *Cancer Res* 2023; 83: GS3-03. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs3-03
- [24] Fasching PA, Clifton K, Katashvili Z et al. 154TiP TACTIVE-N: Open-label, randomized, noncomparative neoadjuvant phase 2 study of ARV-471, a PROteolysis TArgeting Chimera (PROTAC) estrogen receptor (ER) degrader, or anastrozole in postmenopausal women with ER+/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- localized breast cancer. *ESMO Open* 2023; 8 (Suppl 4): 101493. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101493
- [25] Clinicaltrials.gov. A Trial Using ARV-471 or Anastrozole in Post-Menopausal Women With Breast Cancer Prior to Surgery. 2023. Zugriff am 11. April 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05549505>
- [26] Clinicaltrials.gov. ARV-471 in Combination With Everolimus for the Treatment of Advanced or Metastatic ER+, HER2- Breast Cancer. 2023. Zugriff am 11. April 2023 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501769>
- [27] Turner N, Oliveira M, Howell SJ et al. Abstract GS3-04: GS3-04 Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPtello-291 trial. *Cancer Res* 2023; 83: GS3-04. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs3-04
- [28] Alves CL, Ditzel HJ. Drugging the PI3K/AKT/mTOR Pathway in ER+ Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 4522. doi:10.3390/ijms24054522
- [29] Howell SJ, Casbard A, Carucci M et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 851–864. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
- [30] Cortes J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
- [31] Hurvitz S, Hegg R, Chung W-P et al. Abstract GS2-02: GS2-02 Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Res* 2023; 83: GS2-02. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs2-02
- [32] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 105–117. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5
- [33] Krop I, Park YH, Kim S-B et al. Abstract GS2-01: GS2-01 Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast02. *Cancer Res* 2023; 83: GS2-01. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs22-gs2-01
- [34] clinicaltrials.gov. Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients (CAPTOR-BC). 2022 . Zugriff am 16. Juli 2022 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452213>
- [35] Fasching PA. CAPTOR-BC: Gemeinsam Forschen für eine individualisierte Ribociclib-Therapie. *Senologiekongress* 2022. 2022. Zugriff am 26. Juni 2022 unter: [https://www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Programme/Seno2022\\_Programm.pdf](https://www.senologiekongress.de/xconfig/upload/files/Programme/Seno2022_Programm.pdf)
- [36] 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. Zugriff am 26. Juni 2022 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05362760>