

Update Mammakarzinom 2021 Teil 3 – aktuelle Entwicklungen bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit frühen Krankheitsstadien: Übersicht und Beurteilung von speziellen Therapiesituationen durch ein internationales Expertenpanel

Update Breast Cancer 2021 Part 3 – Current Developments in the Treatment of Early Breast Cancer: Review and Assessment of Specialised Treatment Scenarios by an International Expert Panel



Autoren

Tanja N. Fehm¹, Elmar Stickeler², Peter A. Fasching³, Wolfgang Janni⁴, Cornelia Kolberg-Liedtke^{5,6,7}, Hans-Christian Kolberg⁸, Diana Lüftner⁹, Volkmar Müller¹⁰, Florian Schütz¹¹, Christoph Thomssen¹², Erik Belleville¹³, Annika Behrens³, Simon Bader³, Michael Untch¹⁴, Manfred Welslau¹⁵, Rachel Würstlein¹⁶, Marc Thill¹⁷, David Krug¹⁸, Andreas D. Hartkopf¹⁹

Institute

- | | |
|---|--|
| <p>1 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf</p> <p>2 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen</p> <p>3 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen</p> <p>4 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm</p> <p>5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen</p> <p>6 paleos healthcare, Wiesbaden</p> <p>7 Phaon Scientific, Wiesbaden</p> <p>8 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop</p> <p>9 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin</p> <p>10 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg</p> <p>11 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer</p> <p>12 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)</p> <p>13 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg</p> <p>14 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Genecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin</p> <p>15 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg</p> | <p>16 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich</p> <p>17 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt</p> <p>18 Department of Radiation Oncology, University Hospital of Schleswig-Holstein, Kiel</p> <p>19 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen</p> |
|---|--|

Key words

early breast cancer, therapy decisions, expert panel

Schlüsselwörter

frühe Brustkrebsstadien, Therapieentscheidungen, Expertenpanel

eingereicht

17.4.2021

angenommen nach Revision

20.4.2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 654–666

DOI 10.1055/a-1487-7642

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD

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



Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-1487-7642>

ZUSAMMENFASSUNG

Kontinuierlich neue Studienergebnisse führen wiederholt zu aktualisierten Therapieempfehlungen und Leitlinien. Insbesondere beim Mammakarzinom wurden in den letzten Jahren einige Studien veröffentlicht, welche die Behandlung des frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinoms deutlich verändert haben. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Meinungen aller Experten bei speziellen Fragen übereinstimmen. Gerade die Diversität bezüglich der Interpretation der Leitlinien und Studienergebnisse reflektiert die sich ständig ändernde Datenlage und ihre Komplexität sowie die Verfügbarkeit von neuen Medikamenten. Für die Therapie von Patientinnen mit frühen Stadien des Mammakarzinoms sind in den letzten Jahren neue Substanzen wie Pertuzumab, T-DM1, Neratinib, Capecitabin und weitere hinzugekommen. Des Weiteren gibt es erste Ergebnisse zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation. Nicht zuletzt wird nach wie vor dis-

kutiert, wie Multigentests eingesetzt werden können, um den Einsatz von Chemotherapien bei bestimmten Patientinnen vermeiden zu können. Diese Übersichtsarbeit fasst den Datenstand zusammen und veröffentlicht die Abstimmungsergebnisse der St.-Gallen-Brustkrebskonferenz 2021 zum Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien.

ABSTRACT

The continuous availability of findings from new studies repeatedly results in updated treatment recommendations and guidelines. In the case of breast carcinoma in particular, several studies have been published in the last few years that have transformed how early and advanced breast carcinoma is being treated. However, this by no means means implies that there is agreement among all experts on specific issues. It is precisely the diversity of interpretation of guidelines and study findings that reflects the constantly changing available data and its complexity, as well as the availability of new drugs. In recent years, new substances such as pertuzumab, T-DM1, neratinib and capecitabine have become available to treat patients with early stages of breast carcinoma. Furthermore, the first results on the use of CDK4/6 inhibitors for adjuvant treatment have now been published. Last but not least, the use of multigene tests to avoid the necessity of chemotherapy in certain patients is still under discussion. This review summarises the state of the data and publishes the results of the survey completed by experts at the 2021 St. Gallen Breast Cancer Conference on early-stage breast cancer.

Einleitung

Alle 2 Jahre wird in Wien (früher St. Gallen), nach einer mehrtägigen Konferenz, von internationalen Experten über aktuelle klinische Fragestellungen abgestimmt. Hierbei soll ein Stimmungsbild geschaffen werden, wie sich nationale und internationale Leitlinien in einem internationalen Expertenpanel abbilden. Die Teilnehmer des diesjährigen Panels sind in ► **Tab. 1** aufgelistet. Die Fragen sind in der Regel so formuliert, dass sie für ca. 80% einer durchschnittlichen Patientin mit den entsprechenden Eigenschaften beantwortet werden sollen. Es wurde explizit klargestellt, dass es für jede Situation Ausnahmen gibt und die Fragen für die häufigsten 80% eines konkreten Fallbeispiels beantwortet werden sollen. Die Antworten des diesjährigen St. Gallen Meetings sind in Supplementary Table S1 aufgelistet. Diese Übersichtsarbeit soll den aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund zu ausgewählten Kapiteln der Abstimmung darstellen.

Brustkrebsrisiko und Genetik

Ein Thema, das klassischerweise von diesem internationalen Expertenpanel diskutiert wird, ist das Erkrankungsrisiko und die damit verbundenen genetischen Tests und präventiven Maßnahmen. Erst kürzlich wurden 2 wegweisende Publikationen veröffentlicht, die das Lebenszeitrisiko für die sogenannten Panel-

gene beschreiben [1,2]. *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* und *PALB2* sind hierbei als Risikogene bestätigt worden. Auch konnten *BRCA1*, *BRCA2* und *PALB2* als hoch-penetrante Risikogene identifiziert werden.

Eine generelle Testung aller Brustkrebspatientinnen wurde vom SG-EBC-Expertenpanel nicht befürwortet, auch wenn fast ein Viertel der Experten entweder allen Brustkrebspatientinnen unter 65 Jahren oder allen Brustkrebspatientinnen unabhängig vom Alter eine Paneltestung anbieten würden (Supplementary Table S1; Frage 1). Aktuelle Arbeiten gehen davon aus, dass bei ca. 5–10% aller Brustkrebspatientinnen eine Mutation in einem der bekannten Risikogene gefunden werden kann [1–5].

Während für *BRCA1* und *BRCA2* klare klinische Handlungsempfehlungen für präventive Maßnahmen etabliert sind [6], sind für *PALB2* noch keine Daten vorhanden. Auch wenn das beschriebene kumulative Erkrankungsrisiko bei nachgewiesener *PALB2*-Mutation bei ca. 40% liegt (ähnlich wie bei einer *BRCA2*-Mutation) [1], stellt sich die Frage, ob davon ausgegangen werden kann, dass dieselben Maßnahmen wie bei einer *BRCA2*-Mutation in dieser Situation ebenso sicher und effektiv sind. In Bezug auf eine prophylaktische Mastektomie sahen dies nur genau 50% der Panelisten so (Supplementary Table S1; Frage 3).

Die PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sind bei Patientinnen mit Keimbahnmutation in *BRCA1/2* und fortgeschrittenem Brustkrebs bereits zugelassen [7,8]. Nun wurde in einer Presse-

► **Tab. 1** Mitglieder des St.-Gallen-Expertenpanels 2021.

| Nachname Vorname, Institut, Land |
|--|
| Aebi Stefan, Tumorzentrum LUKS, Luzerner Kantonsspital, Lucerne, Switzerland |
| André Fabrice, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France |
| Barrios Carlos, Centro de Pesquisa em Oncologia, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, Brazil |
| Bergh Jonas, Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden |
| Bonnefoi Herve, University of Bordeaux 2, Bordeaux, France |
| Bretel Morales Denisse, Oncosalud, Lima, Peru |
| Brucker Sara, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen, Germany |
| Burstein Harold, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States |
| Cameron David, The University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom |
| Cardoso Fatima, Champalimaud Cancer Center, Lisbon, Portugal |
| Carey Lisa, UNC – Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, United States |
| Chua Boon, Prince of Wales Hospital, Randwick, Australia |
| Ciruelos Eva, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain |
| Colleoni Marco, European Institute of Oncology, Milano, Italy |
| Curigliano Giuseppe, European Institute of Oncology, Milano, Italy |
| Delalogue Suzette, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France |
| Denkert Carsten, Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany |
| Dubsky Peter, Brustzentrum Hirslanden Klinik St. Anna, Lucerne, Switzerland |
| Ejlertsen Bent, DBCG Secretariat and Dept. of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark |
| Fitzal Florian, Medical University Vienna, Vienna, Austria |
| Francis Prudence, Peter McCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia |
| Galimberti Viviana, European Institute of Oncology, Milano, Italy |
| Gamal Heba, National Cancer Institute, Cairo, Egypt |
| Garber Judy, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States |
| Gnant Michael, Medical University Vienna, Vienna, Austria |
| Gradishar William, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, United States |
| Gulluoglu Bahadir, Marmara University School Of Medicine, Istanbul, Turkey |
| Harbeck Nadia, Frauenkliniken Maistrasse-Innenstadt und Großhadern, Munich, Germany |
| Huang Chiun-Sheng, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan |

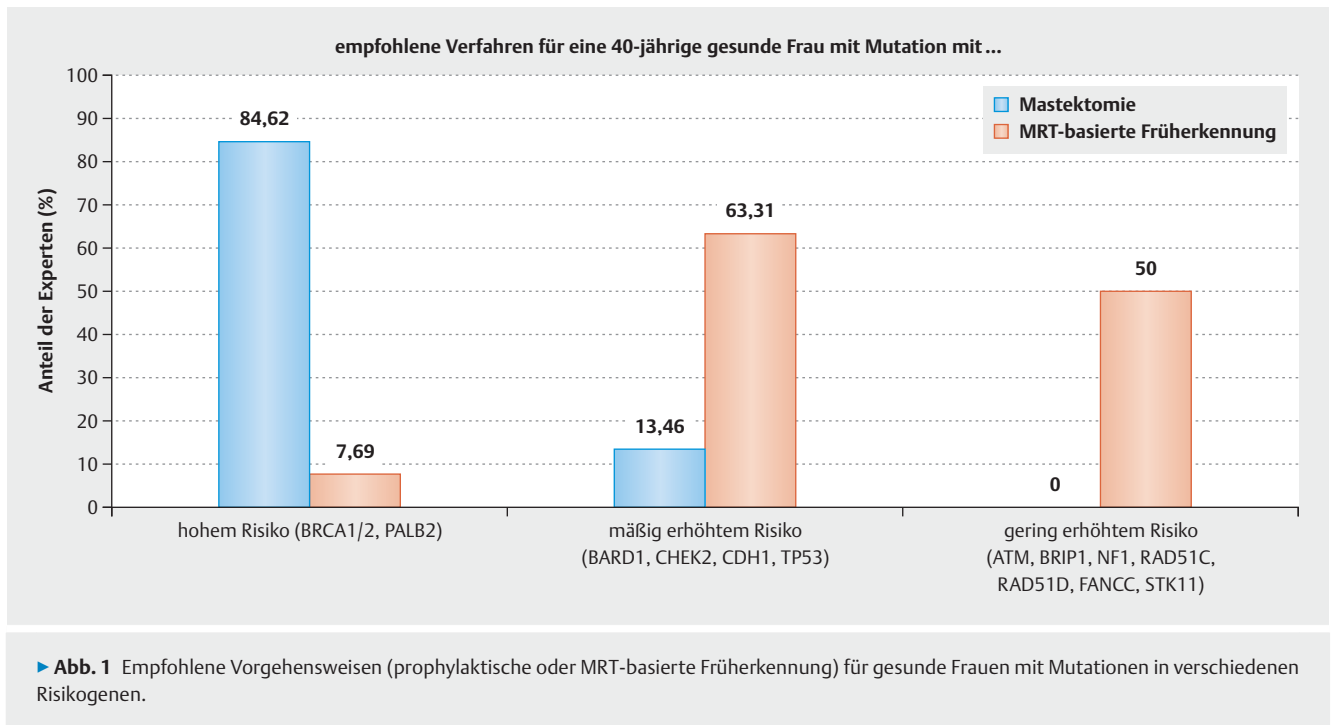
► **Tab. 1** Mitglieder des St.-Gallen-Expertenpanels 2021. (Fortsetzung)

| Nachname Vorname, Institut, Land |
|--|
| Huober Jens, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland |
| Ilbawi Andre, WHO Cancer Control Program, Switzerland |
| Jiang Zefei, 307 Hospital No. 8, Beijing, China |
| Johnston Steven, Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom |
| Lee Eun Sook, National Cancer Center, Goyang-si, Korea |
| Loibl Sibylle, GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, Germany |
| Morrow Monica, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, United States |
| Partridge Ann, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States |
| Piccart Martine, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium |
| Poortmans Philip, Iridium Kankernetwerk & University of Antwerp, Antwerp, Belgium |
| Prat Aleix, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain |
| Regan Meredith, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States |
| Rubio Isabella, Clinica Universidad de Navarra, Madrid, Spain |
| Rugo Hope, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, United States |
| Rutgers Emiel, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands |
| Sedlmayer Felix, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria |
| Semiglazov Vladimir, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation |
| Shao Zhiming, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai, China |
| Spanic Tanja, Europa Donna, Ljubljana, Slovenia |
| Tesarova Petra, Charles University Hospital and 1st medical faculty, Prague, Czech Republic |
| Thürlimann Beat, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland |
| Tjulandin Sergei, N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation |
| Toi Masakazu, Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto City, Japan |
| Trudeau Maureen, University of Toronto, Toronto, Canada |
| Turner Nicholas, The Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom |
| Vaz Luis Ines, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France |
| Viale Giuseppe, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy |
| Watanabe Toru, Hamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Japan |
| Weber Walter, Klinik für Allgemeinchirurgie, Universitätsspital Basel, Basel, Switzerland |
| Winer Eric P., Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States |
| Xu Binghe, National Cancer Center, Beijing, China |

erklärung vom 17. Februar 2021 bekannt gegeben, dass die OlympiA-Studie ihren primären Endpunkt erreicht hat und die Studie positiv ist [9]. Die Akzeptanz einer Testung in der analogen Situation zur OlympiA-Studie lag beim SG-EBC-Expertenpanel bei über 50% (Supplementary Table S1, Frage 4). Im Falle, dass die Therapie mit PARP-Inhibitoren zum Standard in der adjuvanten Situation werden sollte, ist es wichtig, zusätzliche Testkapazitäten zu

schaffen, da mit einer deutlichen Zunahme der Testungen zu rechnen wäre.

Das Risiko für die verschiedenen Risikogene kann mittlerweile relativ gut eingeschätzt werden (hohe Penetranz vs. mittlere Penetranz vs. niedrige Penetranz). Es stellt sich deshalb die Frage, wie für die verschiedenen Risikogruppen Maßnahmen wie z. B. prophylaktische Operationen oder die intensiviertere Früherken-



nung, durchgeführt werden sollten. Die entsprechenden Abstimmungen der Panelisten sind in ► **Abb. 1** und Supplementary Table S1, Fragen 5–10 zusammengefasst.

Duktales Carcinoma in situ

In den wenigen Abstimmungen zum DCIS bei der St.-Gallen-Konsensuskonferenz 2021 spielte die Bestrahlung eine wichtige Rolle. Eine Boostbestrahlung für alle Patientinnen mit DCIS wurde mit breiter Mehrheit abgelehnt. Eine deutlich kleinere Mehrheit allerdings befürwortete den Einsatz des Boost bei Hochrisikofällen, definiert durch Größe des DCIS, knappe Resektionsränder und das Vorliegen von Komedonekrosen (Supplementary Table S1, Fragen 93–96). Die Entscheidung für den Einsatz einer Bestrahlung mit Boost beim DCIS sollte gründlich abgewogen werden. Der Verbesserung der lokalen Kontrolle steht ein negativer Einfluss des Boost auf die Kosmetik sowie die Funktionalität von Arm und Schulter gegenüber [10, 11].

Breite Einigkeit im SG-EBC-Expertenpanel herrschte ebenfalls in der Auffassung, dass bei der älteren Patientin und bei einem niedrigem Rezidivrisiko auf die Bestrahlung verzichtet werden kann. Interessant war in diesem Zusammenhang, dass auch ein niedriges biologisches bzw. genomisches Risiko in einem Multigenassay als Indikator gewertet wurde, der den Verzicht auf eine Radiatio nahelegt (Supplementary Table S1; Fragen 106–111). In einer in diesem Jahr publizierten Analyse zeigt sich konsequenterweise auch, dass der Einsatz von Multigenassays zunimmt und dass dies zu einer Deeskalation der Strahlentherapie beim DCIS in Fällen von niedrigem genomischen Risiko führt [12], auch wenn dies bislang nicht in einer prospektiven Studie untersucht wurde. Interessanterweise wurde für das invasive Karzinom der Einsatz von Multigenassays zur Indikationsstellung für verschiedene

Bestrahlungsszenarien durch das St.-Gallen-Panel klar abgelehnt (Supplementary Table S1, Fragen 65–67).

Keine Rolle spielte in St. Gallen 2021 die Frage nach der Hypofraktionierung beim DCIS. Dies erstaunt, da zu dieser Frage aktuelle Daten vorliegen und dies im klinischen Alltag eine hochrelevante Fragestellung ist. Eine moderate Hypofraktionierung mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 3 Wochen zeigte in aktuell berichteten Studien vergleichbare Ergebnisse zur konventionellen Fraktionierung [11, 13].

DCIS und endokrine Therapie

Die Frage nach einer endokrinen Therapie zur Prävention eines DCIS-Rezidivs und Vermeidung einer Strahlentherapie wurde kontrovers beantwortet. Lediglich 16% der Befragten gaben an, ganz auf eine endokrine Therapie zu verzichten, wenn eine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Die anderen Befragten gaben an, Tamoxifen (5 oder 20 mg) oder einen Aromatasehemmer zu verschreiben. Dies überrascht, da bisher keine Studie publiziert wurde, welche eine endokrine Therapie als Alternative zur Strahlentherapie untersucht hat. Des Weiteren konnte bisher keine endokrine Therapiestudie beim DCIS einen Überlebensvorteil nachweisen [14, 15], sodass diese Behandlung aktuell von der AGO als reine Möglichkeit, nicht jedoch als Notwendigkeit angesehen wird (+/-).

Adjuvante Radiotherapie

Die Mehrheit des St.-Gallen-Panels stuft die moderate Hypofraktionierung mit 15–16 Fraktionen über 3 Wochen generell als Standard of Care der adjuvanten Radiotherapie beim Mammakarzinom ein (59%); dies gilt für die brusterhaltende Therapie (72%), aber auch für die Radiotherapie der Thoraxwand nach Mastekto-

mie (90%) und die der Lymphabflusswege (76%) (Supplementary Table S1, Fragen 60, 97–99). Im vergangenen Jahr wurden erstmalig Daten zur ultra-hypofraktionierten Ganzbrustbestrahlung in 5 Fraktionen über 5 Wochen bzw. eine Woche aus der FAST- bzw. FAST-Forward-Studie publiziert [16, 17], dies wurde nur von < 10% des St.-Gallen-Panels als zu empfehlendes Regime betrachtet, was sich entsprechend im AGO-Empfehlungsgrad (+/-) und der DEGRO-Empfehlung widerspiegelt [18].

Ein weiterer Themenkomplex beschäftigte sich mit der kontroversen Frage der Indikationsstellung zur Bestrahlung der Lymphabflusswege nach neoadjuvanter Therapie. Bei Lymphknotenbefall vor der Therapie und nachfolgender pCR empfahl das Panel sowohl bei triple-negativer als auch bei HER2-positiver Erkrankung mehrheitlich eine Bestrahlung der Lymphabflusswege, während diese bei klinisch unauffälligen Lymphknoten und pCR mit breiter Mehrheit als nicht sinnvoll erachtet wurde (Supplementary Table S1, Fragen 100–104). Prospektive Daten liegen hier bislang nicht vor, klinische Studien laufen.

Die überwiegende Mehrheit sprach sich dagegen aus, kommerziell erhältliche Genexpressionsprofilen für die Indikationsstellung einer adjuvanten Radiotherapie zu nutzen (weder bei BET, noch für PMRT oder RNI) (Supplementary Table S1, Fragen 65–67). Analog zum DCIS wurde auch beim invasiven Karzinom über den Bestrahlungsverzicht bei älteren Frauen (> 70 Jahre mit Lebenserwartung > 10 Jahre, ER-positiv, HER2-negativ) abgestimmt. Knapp 90% votierten für einen Bestrahlungsverzicht bei einer Tumorgöße < 2,5 cm und G1–2 bzw. niedrigem Risiko nach Genexpression. Nicht befürwortet wurde ein Bestrahlungsverzicht bei Tumorgöße > 2,5 cm, positivem Sentinel-Lymphknoten oder aggressiver Tumorbilologie (Supplementary Table S1, Fragen 106–111). Langzeitdaten liegen nur aus 3 Studien vor, in denen zwar das Risiko intramammärer Rezidive bei längerer Nachbeobachtung jeweils deutlich erhöht war (ca. 10% nach 10 Jahren), ohne jedoch negativen Einfluss auf die Überlebenschancen zu haben [19–21].

Neoadjuvante Therapie beim triple-negativen Mammakarzinom

Die Standardchemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) ist Anthrazyklin-/Taxan-basiert, die aufgrund der höheren Wirksamkeit als dosisdichte Schemata zu bevorzugen sind [22]. Hingegen wird der zusätzliche Einsatz von Carboplatin unterschiedlich bewertet. Mittlerweile gibt es mehrere Metaanalysen und systemische Reviews, die zeigen konnten, dass die Hinzunahme von Carboplatin mit signifikant verbesserten PCR-Raten einhergeht [23–25]. Ebenso konnte im Rahmen der GeparSixto-Studie belegt werden, dass Carboplatin zusätzlich zum Standardregime insgesamt zu einem verbesserten 3-Year-Disease-free Survival (DFS) führt (86 vs. 76%; HR = 0,56; 95%-KI: 0,34–0,93). Für das 3-Year-Overall Survival zeigte sich allerdings lediglich ein Trend (92 vs. 86%; HR = 0,60; 95%-KI: 0,32–1,12) [26]. Interessanterweise profitierten in dieser Studie vor allem die nicht *BRCA1/2*-mutierten Patientinnen von einer zusätzlichen Carboplatin-Gabe, sowohl bezüglich der PCR-Rate als auch dem DFS [27]. Aus diesem Grund sollte der *BRCA*-Mutationsträger-Status nicht

zur Therapieentscheidung für eine Carboplatin-Gabe herangezogen werden. Insgesamt muss beim Einsatz von Carboplatin mit einer höheren Grad-3/4-Hämatotoxizität sowie vermehrten Therapieabbrüchen gerechnet werden, welches mit der Patientin reflektiert werden sollte [28]. Dies bedingt auch die Ambivalenz von Therapeuten, Carboplatin routinemäßig bei allen Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in der neoadjuvanten Therapie einzusetzen (Supplementary Table S1; Frage 39).

Beim metastasierten Mammakarzinom erfolgt der Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren (ICPi) beim TNBC in der 1. Therapielinie [29, 30]. Mittlerweile liegen auch die Studienergebnisse aus der neoadjuvanten Situation vor. Im Rahmen der Phase-III-Studie *IMpassion031* konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zu Nab-Paclitaxel gefolgt von EC zu einer signifikanten Verbesserung der PCR-Rate um 17% führt [31]. Der Effekt auf die PCR-Rate war unabhängig vom PD-L1-Status. Auch beim ICPi Pembrolizumab wurden in der *KEYNOTE-522*-Studie ähnliche Effekte sowohl für PDL1-positive und PD-L1-negative Patientinnen beobachtet. Durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab zu Paclitaxel weekly und Carboplatin gefolgt von EC konnte die PCR-Rate insgesamt um 14% gesteigert werden [32]. Auch wenn sich in einer späteren Analyse mit mehr Patientinnen dieser Unterschied in der *KEYNOTE-522*-Studie auf 7,5% reduziert hatte [33], zeigte sich in beiden Studien ein Trend zum verbesserten Event-free-Survival (EFS) [31–33]. Gesamtüberlebensdaten liegen allerdings zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Zudem müssen die zusätzlichen immunologischen Nebenwirkungen der ICPi bedacht werden (e.g. Thyreoiditis, Hepatitis). Die Zulassung für Pembrolizumab und Atezolizumab in der Neoadjuvanz steht derzeit in Deutschland aus. Aus diesem Grund sollten ICPi nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Ähnlich sahen es die *SG-EBC*-Experten (Supplementary Table S1; Frage 40).

Neoadjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Die Therapie mit Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms (bei N+ bzw. NST) stellt aufgrund der höheren Wirksamkeit ein etabliertes Vorgehen dar [22, 34–36]. Die Rolle der Anthrazykline bei der simultan zu applizierenden Chemotherapie wird aber zunehmend kritischer bewertet. Insgesamt 5 Studien mit anthrazyklinfreien Regimes, die stattdessen Carboplatin in Kombination mit dualer Inhibition einsetzten, sind zwischenzeitlich publiziert worden. Diese zeigen insgesamt vergleichbar hohe PCR-Raten wie unter Einsatz von Anthrazyklinen mit 64% (*TRYPHAE-NA*) und 68% (*TRAIN-2*) sowie Outcomedaten mit einem 3-Jahres-DFS zwischen 90 (*TRYPHAE-NA*) und 93,5% (*TRAIN-2*), bei gleichzeitig signifikant geringerer Kardiotoxizität und Vermeidung einer AML (1% im FEC-Arm der *TRAIN-2*-Studie) [37, 38]. In St. Gallen wurde die Diskussion der Anthrazyklinfreiheit vor dem Hintergrund des Lymphknotenstatus geführt. So wurde im Falle eines nodal negativen Status mit großer Mehrheit für einen Verzicht auf Anthrazykline votiert, wohingegen sich das Panel für die N+ Situation mehrheitlich dagegen aussprach. Diese Expertenmeinung basiert nicht auf objektivierbaren Daten, da beispiels-

weise in der TRAIN-2-Studie 68% der Patientinnen nodal positiv waren. Zusammenfassend stellt die anthrazyklinfreie, taxanbasierte Chemotherapie mit oder auch ohne Carboplatin in Kombination mit dualer Inhibition mit Trastuzumab + Pertuzumab eine gute Alternative zu einem AT-basierten Chemotherapieregime dar und kann unabhängig vom Lymphknotenstatus eingesetzt werden (Supplementary Table S1, Fragen 35–38).

Operation nach neoadjuvanter Therapie

Das axilläre Staging wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend weniger radikal. Nach erfolgreicher Implementierung der Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) und zunehmendem Einsatz neoadjuvanter Systemtherapie (NAST) stellte sich die Frage nach einer sinn- und maßvollen axillären Intervention nach neoadjuvanter Systemtherapie. So ist es akzeptierter Standard, dass bei initial negativer Axilla (cN0), bei welcher im Sentinel-Node (SLN) eine Makrometastase gefunden wird (ycN1)m, eine Axilladisektion (ALND) indiziert ist. Bei Vorliegen einer Mikrometastase oder isolierten Tumorzellen im SLN ist nach Abstimmung der SG-EBC-Experten eine Axilladisektion nicht mandatorisch indiziert (Supplementary Table S1; Fragen 43–45). Vor NAST sollte ein suspekter axillärer Lymphknoten mittels einer Core-Stanze (CNB) abgeklärt und Clip-markiert werden. Liegt nach NAST eine klinische Komplettremission der axillären Lymphknoten vor, kann, unabhängig vom Subtyp, zur Vermeidung einer ALND eine Targeted Axillary Dissection (TAD) vorgenommen werden, bei der sowohl der SLN als auch der Targeted Lymph Node (TLN) entfernt werden. Dabei ist es durchaus möglich, dass der SLN dem TLN entspricht. So sahen es auch die SG-EBC-Experten (Supplementary Table S1; Frage 55–57). Sowohl die Studie von Caudle et al. [39] als auch die deutsche SENTA-Studie [40] attestieren der TAD eine Falsch-negativ-Rate von 1,4% respektive 4,3%. Da Überlebensdaten zur TAD noch ausstehen, ist die Teilnahme an der laufenden AXSANA-Studie zu empfehlen [41].

Postneoadjuvante Therapie

Patientinnen, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pathologisch komplette Remission (pCR) erreichen, haben eine schlechtere Prognose [42–46]. Spätestens seit der Veröffentlichung der CreateX-Studie, insbesondere aber mit Präsentation der Ergebnisse der Katherine-Studie, ist die postneoadjuvante Systemtherapie in der Behandlung des frühen triple-negativen bzw. HER2-positiven Mammakarzinoms etabliert [47,48]. Entsprechend wurden von den SG-EBC Experten auch nur einige, wenig strittige Fragen zu diesem Thema diskutiert.

Einleitend wurden die beiden Fragen gestellt, ob (A) die Prognose bei Erreichen einer pCR stets die Gleiche ist bzw. ob (B) diese zusätzlich vom prätherapeutischen klinischen Stadium und vom Subtyp abhängt (Supplementary Table S1, Frage 73). Da das Panel beide Fragen im Form einer „Blockabstimmung“ mit „ja“ oder „nein“ nur gemeinsam beantworten konnte, sich die Aussagen der beiden Fragen aber widersprechen, kann aus unserer Sicht das Abstimmungsergebnis nicht repräsentativ für die Meinung des Panels sein ($\frac{2}{3}$ der Panelisten stimmten mit „ja“). An dieser Stelle seien die Arbeiten zur prognostischen Relevanz des CPS-EG

Score erwähnt, welcher neben der posttherapeutischen Tumorlast auch das initiale klinische Tumorstadium und die Tumorbiologie (ER-Status und Grading) berücksichtigt. Hier zeigen sich auch innerhalb der Gruppe der Patientinnen, die eine pCR erreichen, unterschiedliche Rückfallraten [49,50]. Ein Beispiel für einen Biomarker, bei welchem diskutiert wird, ob er eine Patientinnengruppe identifiziert, die nicht von einer pCR profitiert, ist der *BRCA1/2*-Status. Zwei Studien zeigten Ergebnisse, die diese These stützen [51,52], während 2 andere dies nicht zeigten [27,53].

Für die Subgruppe des triple-negativen Mammakarzinoms wurde zum einen gefragt, inwieweit Patientinnen mit einer pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie in Kombination mit Immuntherapie eine adjuvante Behandlung mit immunonkologischen Substanzen/ICPi erhalten sollten. Erwartungsgemäß sprach sich der überwiegende Teil der Panelisten (85%) gegen eine adjuvante immunonkologische Therapie aus (Supplementary Table S1, Frage 76). Nur 9% befürworteten dieses Vorgehen, und 6% würden ein unterschiedliches Vorgehen in Abhängigkeit des ursprünglichen Erkrankungsausmaßes favorisieren. In der Tat ist dieses Abstimmungsverhalten vor dem Hintergrund, dass eine (postneo-)adjuvante Therapie mit ICPi bislang in Europa nicht zugelassen ist, gut nachvollziehbar. Darüber hinaus liegen bis dato keine Daten für ein stratifiziertes Vorgehen vor, welches sich nach dem Ursprungsstadium oder Ansprechen auf die neoadjuvante (Immu-no-)Chemotherapie richtet.

Zum anderen wurde abgestimmt, inwiefern alle Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom und Resttumor Erkrankung (d.h. non-pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie eine postneoadjuvante Chemotherapie mit Capecitabin erhalten sollten (Supplementary Table S1, Frage 77). Hier sprach sich der überwiegende Teil der Panelisten für eine postneoadjuvante Therapie aus (88%), nur 12% konnten diese nicht befürworten. In der Tat legen die Ergebnisse der CREATE-X-Studie keine Subgruppe nahe, bei der durch eine Capecitabin-Therapie kein Einfluss auf das erkrankungsfreie Überleben erwartet werden kann [47]. Allerdings ist ein individualisiertes Vorgehen mit Abwägung von Rezidivrisiko und zu erwartendem Nebenwirkungsspektrum sicherlich gerechtfertigt.

Bezüglich neoadjuvant behandelter Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom wurde abgestimmt, wie nach Erreichen einer pCR die weiter adjuvante HER2-zielgerichtete Therapie erfolgen sollte (Supplementary Table S1, Frage 74–75). Entsprechend den 6-Jahres-Follow-up-Daten der APHINITY-Studie [54] stimmten im Falle einer klinisch (d.h. prätherapeutisch) nodal positiven Patientin 56% der Panelisten für die Blockade mit Trastuzumab + Pertuzumab; im Falle einer initial nodal negativen Patientin votierten 70% für die alleinige Gabe von Trastuzumab [54,55]. Bei Vorliegen eines invasiven Resttumors (non-pCR) befürworteten gemäß den Daten der Katherine-Studie 90% die postneoadjuvante Gabe von Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) [48]. Hierbei waren 77% bereits im Falle eines invasiven Tumorrestes von weniger als 5 mm für den Einsatz von T-DM1 (Supplementary Table S1, Frage 79).

Fragen zur Behandlung nach neoadjuvanter endokriner Therapie finden sich in Supplementary Table S1, Fragen 81–85.

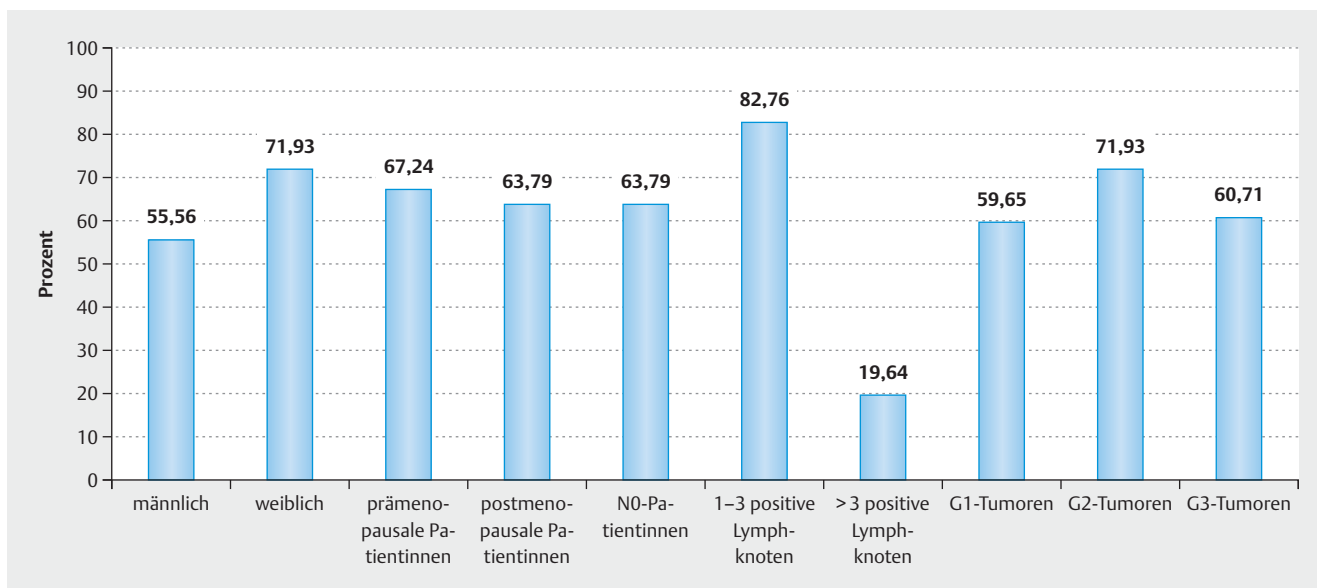
Adjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-neu-positiven Mammakarzinom und befallenen axillären Lymphknoten ist Standard und wird von der AGO-Mamma empfohlen [22]. Die Frage, ob nodal negative Mammakarzinompatientinnen ebenfalls mit der Antikörpertherapiekombination Trastuzumab + Pertuzumab behandelt werden sollten, muss zum jetzigen Zeitpunkt verneint werden. Die APHINITY-Studie mit 4805 Patientinnen zeigte nach 74 Monaten medianem Follow-up keinerlei Benefit für Patientinnen mit einem nodal negativen Mammakarzinom [54]. Die bisherige Analyse beinhaltet die invasiven Rezidive und Metastasen, da Daten zum Benefit im Bezug auf das Gesamtüberleben derzeit noch nicht vorliegen. Eine Untergruppenanalyse zu den Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten (38% der Gesamtpopulation) und den Patientinnen mit mehr als 4 befallenen axillären Lymphknoten (25% der Gesamtpopulation) gibt es bisher noch nicht [54].

Ob Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom nach Trastuzumab- oder Trastuzumab + Pertuzumab-basierter neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie bzw. nach postneoadjuvanter Behandlung mit T-DM1 eine adjuvante Neratinib-Therapie erhalten sollten, kann mit der postadjuvanten ExteNET-Studie beantwortet werden, deren finale Ergebnisse vor Kurzem publiziert wurden [56]. In dieser Studie wurden 2840 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab abgeschlossen hatten, in 240 mg/d Neratinib vs. Placebo für ein Jahr randomisiert. Neratinib hatte einen absoluten 5-Jahres-Benefit im invasiv rezidivfreien Überleben gegenüber Placebo von 5,1% und einen absoluten 8-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil von 2,1%. Somit war der numerische Vorteil hier größer als in der APHINITY-Studie. Diejenigen Patientinnen, die einen residualen Tumor nach neoadjuvanter Therapie hatten (non-pCR), hatten einen absoluten Vorteil von 7,4% für das invasive rezidivfreie Überleben und von 9,1% in Bezug auf das Gesamtüberleben [56]. Zum Zeitpunkt dieser Studie war die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab nicht Standard. Ebenso die aktuell empfohlene, postneoadjuvante Behandlung bei Non-pCR-Patientinnen mit T-DM1. Insofern lässt sich die Frage der Risikoreduktion nach Trastuzumab + Pertuzumab adjuvant bzw. nach T-DM1 postneoadjuvant nicht sicher beantworten. Allerdings lässt sich folgender Analogieschluss annehmen: Bei Patientinnen, die trotz Trastuzumab + Pertuzumab ein sehr hohes Rezidiv- und Metastasenrisiko haben, z. B. Patientinnen mit mehr als 4 befallenen axillären Lymphknoten, kann im Einzelfall die postneoadjuvante Therapie mit Neratinib erwogen werden. Auch bei Patientinnen nach postneoadjuvanter Therapie mit T-DM1 kann bei hohem Risiko bei Erstdiagnose, z. B. großer Primärtumor, multipler axillärer Lymphknotenbefall, eine Post-T-DM1-Behandlung mit Neratinib sinnvoll sein. Die Zulassung des Medikamentes Neratinib in Europa schränkt diese Therapieoptionen nicht ein. Insofern kann dies bei Patientinnen mit einem sehr hohen Rezidiv- und Metastasenrisiko bewusst angesprochen werden. Diese Thematik wird in Supplementary Table S1, Frage 143 reflektiert.

Die Frage nach der Notwendigkeit einer adjuvanten, anthrazyklinhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom wird momentan sowohl national wie auch international sehr kontrovers diskutiert. Die großen adjuvanten Studien NCCTG/NSABP, HERA, BCIRG mit über 20 000 Patientinnen ergaben einen signifikanten Benefit der Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab verglichen mit Chemotherapie alleine. Einen direkten Vergleich von anthrazyklinhaltiger Chemotherapie mit anthrazyklinfreier Chemotherapie nach dem TCH-Schema (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) gab es lediglich in der BCIRG-006-Studie [57]. Das Outcome in Bezug auf Rezidiv und Metastasen war statistisch nicht unterschiedlich, die kurzfristigen kardialen Auswirkungen waren mit dem anthrazyklinhaltigen Schema etwas höher als in den anthrazyklinfreien Schemata. Alle bisherigen Langzeitdaten zeigen nach mittlerweile 10–12 Jahren Follow-up keine zusätzlichen kardialen Ereignisse [58, 59]. Die BCIRG-006-Studie zeigte im 10-Jahres-Follow-up in den anthrazyklinhaltigen Armen 5-mal so viele Fälle von Herzinsuffizienz wie im anthrazyklinfreien Arm [60]. Neuere Studien, wie die TRAIN-Studie mit deutlich geringerer Patientenzahl und der pCR als primärem Endpunkt, zeigten zwar ähnliche Ergebnisse bezüglich pCR, aber ein unterschiedliches Toxizitätsprofil zugunsten der anthrazyklinfreien Chemotherapie, insbesondere in Bezug auf die kardialen Ereignisse. Allerdings reichen solche Studien mit deutlich unter 1000 Patientinnen nicht aus, um einen neuen Standard bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ohne Anthrazykline zu definieren, zumal hier Überlebensdaten fehlen. Dies bestätigt auch die aktuelle Leitlinie der AGO 2021 [22]. Dennoch kann bei kardialen Risiko eine anthrazyklinfreie Therapie sinnvoll sein. Die Thematik wird in Frage 144 (Supplementary Table S1) reflektiert.

Die Therapie bei Patientinnen mit einem kleinen (unter 2 cm messenden), nodal negativen HER2-positiven Mammakarzinom wird häufig mit der Kombination von 12 Wochen Paclitaxel weekly mit 1 Jahr Trastuzumab durchgeführt. Dies ist einer nicht randomisierten Phase-II-Studie geschuldet [61, 62]. Allerdings hat diese Studie deutliche Schwächen: 50 Patientinnen haben die Studie abgebrochen, zu 69 Patientinnen liegen keine Follow-up-Daten vor. Letztendlich können nur Daten von 406 Patientinnen ausgewertet werden. Von diesen waren gerade einmal ein Drittel unter 50 Jahre alt. Die meisten Patientinnen hatten einen Tumor zwischen 1 und 2 cm Größe, lediglich 9% hatten einen Tumor zwischen 2 und 3 cm Größe. 70% der Patientinnen waren hormonrezeptorpositiv, nur 30% waren hormonrezeptornegativ. Alle Patientinnen waren histologisch nodal negativ. Insofern ist diese Studie als Grundlage von neoadjuvanten und postneoadjuvanten Therapieentscheidungen mit höchster Vorsicht zu betrachten. Das heißt, dass weder die Hinzunahme von Carboplatin noch der grundsätzliche Verzicht auf Anthrazykline und schon gar nicht der Ersatz der Chemotherapie durch T-DM1 als alleinige Behandlung bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom zu befürworten ist. Hier müssen große prospektiv randomisierte Studien durchgeführt werden, um den jetzigen Standard durch weniger Chemotherapie zu ersetzen. Im Einzelfall und bei individuellem Risiko der Patientin kann aber eine anthrazyklinfreie Therapie erwogen werden.



► **Abb. 2** Prozentsatz der SG-EBC-Experten, die einen Multigentest bei ausgewählten Patientinnen mit einem 1–3 cm großen, HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Tumor durchführen würden.

Pathologie

Im Bereich der Mammopathologie werden zurzeit hauptsächlich die Themen Ki-67, Multigentests, Immunmarker wie tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) und PD-L1-Expression diskutiert. Zu diesen Bereichen gab es Abstimmungen des SG-EBC-Expertenpanels.

Ki-67 ist ein starker pathologischer Prognosemarker für Patientinnen mit frühen Stadien eines Mammakarzinoms [44, 63–65]. Jedoch wird der klinische Einsatz und Nutzen aufgrund der uneinheitlichen klinischen Beurteilung und Variabilität diskutiert. In der „International Ki-67 in Breast Cancer Working Group (IKWG)“ wurde jedoch für die Extremwerte 5% und 30% festgehalten, dass für Patientinnen mit einem T1–2/N0–1 Tumorstadium mit diesen Grenzwerten eine Gruppierung von Patientinnen mit einer sehr guten Prognose und einer ungünstigen Prognose relativ sicher erfolgen kann [66]. Auch im SG-EBC-Expertenpanel war die Mehrheit für Patientinnen mit einem HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Tumor derselben Meinung (Supplementary Table S1, Frage 11). Um eine Chemotherapie zu indizieren, würden insgesamt ca. 63% einen Cut-off über 20% als akzeptabel ansehen. In einer Umfrage unter 115 deutschen Entscheidungsträgern [67] waren 87% dieser Meinung, bei einem Cut-off von 20% eine Chemotherapie indizieren zu können.

Statt des statischen Wertes Ki-67 vor Therapiebeginn hat auch die (nicht) stattfindende Senkung des Ki-67-Wertes unter einer antiendokrinen Therapie einen zusätzlichen Nutzen für die Prognosebestimmung [68, 69]. Dieses Konzept wurde auch in den deutschen ADAPT-Studien verfolgt und konnte so zusammen mit einem Multigenassay Patientinnen mit einer exzellenten Prognose identifizieren, bei denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden konnte [70]. Die Abstimmung des SG-EBC-Expertenpanels finden sich in Supplementary Table S1, Fragen 14 und 15.

In Bezug auf die Multigentests, die dafür gedacht sind, Patientinnen mit einer exzellenten Prognose zu identifizieren [71–73], liegt der Nutzen hauptsächlich darin, für diese Patientinnengruppe eine Chemotherapie potenziell zu vermeiden. Für eine fiktive Patientin mit einem HER2-negativen hormonrezeptorpositiven, 1–3 cm großen Mammakarzinom scheint der Einsatz am häufigsten bei 1–3 befallenen Lymphknoten zum Tragen zu kommen (► **Abb. 2**; Supplementary Table S1, Fragen 16–25).

Auch wenn tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) als Prognoseparameter beim Mammakarzinom etabliert sind [74–76], werden sie nicht routinemäßig bestimmt und bislang nicht zu einer Therapieentscheidung herangezogen. Ebenso konnte sich eine PD-L1-Bestimmung nicht als prädiktiver Marker für eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie beweisen [32, 77]. Beide Marker wurden auch vom SG-EBC-Expertenpanel nicht für die Routine empfohlen (Supplementary Table S1, Fragen 26–27).

Adjuvante endokrine Therapie

Eine der ersten Abstimmungen bezog sich auf die Definition der Hormonrezeptorpositivität (Supplementary Table S1, Frage 113). 50% der Panelisten stimmten für die Definition hormonrezeptorpositiv größer gleich 1%, rund 50% für die Definition hormonrezeptorpositiv größer gleich 10%. Dies illustriert die im Laufe der Jahre erfolgten Änderungen der Empfehlungen für Pathologen [78]. Durch sensitivere immunhistochemische Färbetechniken ist es zu einer Erhöhung der Positivitätsrate gekommen. Klinische Analysen legen nahe, dass sehr schwach hormonrezeptorpositive Tumoren sich eher wie triple-negative Mammakarzinome verhalten [79]. Die Empfehlungen der AGO Mammakarzinom sprechen deshalb in einem Bereich von 1 bis 9% Hormonrezeptorpositivität von fraglich endokrin sensitiven Tumoren [80].

Eine ganze Reihe von Abstimmungen beschäftigte sich mit der Frage, wie die optimale endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen zu gestalten ist. Gegenstand vieler Diskussionen und Kontroversen ist hier der Einsatz von GnRH-Analoga sowie gegebenenfalls auch die Kombination dieser mit Aromataseinhibitoren. Recht eindeutig fiel das Ergebnis für die Frage aus, ob Frauen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko haben und dementsprechend eine Chemotherapie erhalten, auch eine ovarielle Suppression erhalten sollten. Hierfür sprachen sich 94,3% der Panelisten aus, lediglich 5,7% waren nicht dafür. Für Patientinnen nach einer Chemotherapie ist der zusätzliche Nutzen der ovariellen Suppression ebenfalls gut belegt. In der ASTRRA-Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von GnRH-Analoga für 2 Jahre zusätzlich zu Tamoxifen einen Vorteil für das rezidivfreie Überleben und auch möglicherweise das Gesamtüberleben mit sich bringt [81]: Die geschätzte 5-Jahres-DFS-Rate betrug 91,1% in der TAM + OFS-Gruppe und 87,5% in der TAM-only-Gruppe (HR = 0,69; 95%-KI: 0,48–0,97; $p = 0,033$). Die geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 99,4% in der TAM + OFS-Gruppe und 97,8% in der TAM-Gruppe (HR = 0,31; 95%-KI: 0,10–0,94; $p = 0,029$). Eine weitere Analyse der Studien SOFT und TEXT zeigte in diesem Kontext ebenfalls für die Gruppe der Patientinnen, die aufgrund nicht klar definierter Risikofaktoren eine Chemotherapie erhalten hatten, einen Nutzen der ovariellen Suppression zusätzlich zur endokrinen Therapie: Insgesamt betrug 8 Jahre DRFI ca. 92% (194 DRs) und der absolute Nutzen von Exemestan + OFS vs. TAM + OFS ca. 3%. Als Schlussfolgerung kann für prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinom und einem hohen Rezidivrisiko (durch klinikopathologische Merkmale definiert), 10–15% absolute Verbesserung im 8-Jahres-DRFI mit Exemestan + OFS vs. TAM + OFS oder TAM allein erzielt werden. Der potenzielle Nutzen durch eine eskalierende endokrine Therapie vs. Tamoxifen allein ist minimal für Patientinnen mit geringem Risiko, und kann 4–5% für Patientinnen mit mittlerem Risiko betragen [82].

Gegenstand kontroverser Überlegungen ist allerdings, ob bei Patientinnen mit mittlerem Risiko eine Chemotherapie nötig ist oder ob eine ovarielle Suppression zusätzlich zur endokrinen Therapie ausreichend ist. Hintergrund dieser Diskussion ist die Tatsache, dass bei prämenopausalen Patientinnen die Chemotherapie einen ovariellen Funktionsverlust auslöst und somit zumindest ein Teil der Effektivität der Chemotherapie auch durch eine ovarielle Suppression entsteht. Diese Hypothese lässt sich dadurch unterstützen, dass 2 ältere Studien einen vergleichbaren Effekt der Chemotherapie und einer ovariellen Suppression bei prämenopausalen Patientinnen gezeigt haben [83,84]. In der TailorX-Studie zeigte sich für Frauen unter 50 Jahren, die einen intermediären Risikoscore hatten, ein Nutzen der Chemotherapie durch eine Senkung der Rezidivrate [73,85]. Allerdings erhielten die Patientinnen in dieser Studie keine ovarielle Suppression. Die Hypothese eines indirekten Effekts der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen wird auch von einem größeren Teil der Panelisten geteilt: Die Frage, ob prämenopausale und nodal negative Patientinnen mit einem intermediären Risiko in einem Genexpressionstest, z. B. Oncotype DX®, eine Chemotherapie benötigen, wurde von lediglich rund 25% der Panelisten mit ja beantwortet, 22,5% votierten für eine alleinige Gabe von Tamoxifen

und 53% für eine ovarielle Suppression plus endokrine Therapie. Auf die Frage, welchen Anteil die ovarielle Suppression möglicherweise am Effekt einer Chemotherapie haben könnte, gaben rund 56% der Panelisten an, dass dieser Anteil am ihrer Einschätzung nach bei 75 oder 100 Prozent liegt. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen haben die AGO-Empfehlungen 2021 die Indikation zur ovariellen Suppression nicht an die Gabe einer Chemotherapie gekoppelt, sondern an das Vorliegen eines mittleren oder erhöhten Risikos [80].

Zur optimalen Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie beim nodal positiven HR+/HER2- primären Mammakarzinom gab es beim St.-Gallen-Konsensus 2021 nur eine pauschale Abstimmung: Ungefähr 90% der Panelisten befürworteten eine Therapie länger als 5 Jahre, ca. 50% von 10 Jahren. Ein Abgleich mit Therapiesequenz und Verträglichkeit wurde nicht diskutiert. Die AGO-Empfehlungen gehen hier im entsprechenden Kapitel sehr detailliert auf Vortherapie, Sequenz, Risiko und Nebenwirkungen ein [80].

Auf dem St.-Gallen-Konsensustreffen war das Expertenpanel zum adjuvanten Einsatz von Abemaciclib beim hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen primären Mammakarzinom sehr geteilt: 54% stimmt bei Patientinnen mit 1–3 befallenen axillären Lymphknoten gegen den adjuvanten Einsatz von Abemaciclib, während die gleiche Anzahl von ExpertInnen bei Patientinnen mit mindestens 4 befallenen axillären Lymphknoten für einen Einsatz von Abemaciclib votierten (Supplementary Table S1; Fragen 121–122) [86]. Dieses Abstimmungsergebnis spiegelt sehr gut den Empfehlungsgrad der AGO (+/-) wider, der die Einzelfallprüfung vorimpliziert und diese Therapieoption unter Abwägung aller multifaktoriellen Entscheidungskriterien offenlässt. Vor dem Hintergrund der negativen Ergebnisse der PenelopeB- und Pallas-Studien empfehlen weder St. Gallen noch die AGO den Einsatz von Palbociclib in der primären Brustkrebsituation [80].

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Hexal, Pfizer, Lilly und Novartis. 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

S. B. unterliegt keinem Interessenkonflikt.

A. B. unterliegt keinem Interessenkonflikt.

E. B. hat Honorare von Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, Ipsen, B Braun und onkowissen.de für Beratungsleistungen, klinisches Forschungsmanagement oder medizinische Fortbildungstätigkeiten erhalten.

P. A. F. hat Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, onkowissen.de, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva erhalten. Sein Institut forscht mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Biontech.

T. N. F. war in Beratungsgremien für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche tätig und hat Honorare für Vorträge von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

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

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

C. K.-L. hat Honorare von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai und SonoScape, Honorare für Beratung von Phaon Scientific, Novartis, Pfizer und Celgene, Forschungsgelder von Roche, Novartis und Pfizer sowie Reisekostenzuschüsse von Novartis und Roche erhalten.

H.-C. K. hat Honorare von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen und MSD sowie Reisekostenzuschüsse von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo und Tesaro erhalten und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

D. K. hat unabhängig von der eingereichten Arbeit Honorare von Merck Sharp & Dohme erhalten.

D. L. hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro, Teva erhalten.

V. M. hat Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics und Beratungshonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Seattle Genetics und Nektar erhalten. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech. Reisekostenzuschüsse: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

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

A. S. hat Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH erhalten.

F. S. hat an Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen und Roche teilgenommen und Honorare für Vorträge von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten.

C. T. Beratungsgremien, Vorträge: Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, Medapharm, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Tesaro und Vifor.

M. U. alle Honorare gingen an die Institution/Arbeitgeber: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, PUMA Biotechnology, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre.

M. W. hat in Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.

A. W. hat an Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai teilgenommen und Honorare für Vorträge von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene erhalten.

R. W. hat persönliche Honorare/Reisekostenzuschüsse von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boeringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Clinsol, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Glaxo-SmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, PumaBiotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Teva, Veracyte und Viatrix erhalten.

M. T. hat in Beratungsgremien für AstraZeneca, ClearCut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, GSK, Lilly, MSD, Neodynamics, Novartis, Pfizer, pfm medical, Pierre-Fabre, Roche und Sysmex mitgewirkt und hat Reisekosten und Honorare für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, GSK, Hexal, Lilly, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, pfm medical Roche, Seagen, Sysmex und Vifor erhalten. Zudem hat er Gelder für Studien von Exact Sciences und Endomagnetics erhalten. Er hat Manuskriptunterstützung von ClearCut, pfm medical, Roche erhalten.

Die übrigen Autoren geben an, bezüglich dieser spezifischen Arbeit keinem Interessenkonflikt zu unterliegen.

Literatur

- [1] Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021; 384: 428–439
- [2] Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 440–451
- [3] Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–311
- [4] Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer-Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* 2021. doi:10.1200/JCO.20.01200
- [5] Shimelis H, LaDuca H, Hu C et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 855–862
- [6] Wunderle M, Olmes G, Nabieva N et al. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 481–492
- [7] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [8] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [9] AstraZeneca. IDMC has concluded that OlympiA trial of Lynparza crossed superiority boundary for invasive disease-free survival vs. placebo at planned interim analysis. Online (Stand: 17.04.2021): <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/olympia-trial-of-lynparza-idmc-recommend-early-analysis.html>
- [10] King MT, Link EK, Whelan TJ et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 685–698
- [11] Chua BH, Link E, Kunkler I et al. A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2020; 2020: GS2-04
- [12] Piltin MA, Hoskin TL, Day CN et al. Use of the Twelve-Gene Recurrence Score for Ductal Carcinoma in Situ and Its Influence on Receipt of Adjuvant Radiation and Hormonal Therapy. *Ann Surg Oncol* 2021. doi:10.1245/s10434-020-09517-z
- [13] Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM et al.; Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3615–3625
- [14] Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866–873
- [15] Sestak I, Cuzick J, Bonanni B et al. 12 year results of anastrozole versus tamoxifen for the prevention of breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in-situ. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2020; 2020: GS2-02
- [16] Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3261–3272

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [17] Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA et al.; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1613–1626
 - [18] Krug D, Baumann R, Combs SE et al.; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: Considerations regarding FAST and FAST-Forward. *Strahlenther Onkol* 2021; 197: 269–280
 - [19] Fastner G, Sedlmayer F, Widder J et al. Endocrine therapy with or without whole breast irradiation in low-risk breast cancer patients after breast-conserving surgery: 10-year results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8A trial. *Eur J Cancer* 2020; 127: 12–20
 - [20] Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2382–2387
 - [21] Kunkler IH, Williams LJ, Jack W et al. Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): Wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women \geq 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2020; 2020: GS2-03
 - [22] Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *Breast Care (Basel)* 2020; 15: 294–309
 - [23] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; 29: 1497–1508
 - [24] Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 223–232
 - [25] Gass P, Lux MP, Rauh C et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2018; 18: 1051
 - [26] Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018; 29: 2341–2347
 - [27] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
 - [28] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756
 - [29] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817–1828
 - [30] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121
 - [31] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1090–1100
 - [32] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821
 - [33] Merck and the FDA. Pembrolizumab: Combined FDA and Applicant ODAC Briefing Document for the Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting on February 9, 2021. Online (Stand: 20.02.2021): <https://www.fda.gov/media/145654/download>
 - [34] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
 - [35] Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 791–800
 - [36] Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 319–328
 - [37] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278–2284
 - [38] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED et al.; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1630–1640
 - [39] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–1078
 - [40] Kuemmel S, Heil J, Rueland A et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000004572
 - [41] Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J et al.; The Axsana Study Group. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1565
 - [42] Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172
 - [43] Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351–3357
 - [44] Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
 - [45] Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J et al. Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 1096–1104
 - [46] Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res* 2020; 80: 5427–5434

- [47] Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2159
- [48] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628
- [49] Mittendorf EA, Vila J, Tucker SL et al. The Neo-Bioscore Update for Staging Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: Incorporation of Prognostic Biologic Factors Into Staging After Treatment. *JAMA Oncol* 2016; 2: 929–936
- [50] Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1956–1962
- [51] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the Gepar-Quinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287
- [52] Paluch-Shimon S, Friedman E, Berger R et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157: 157–165
- [53] Wunderle M, Gass P, Häberle L et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 85–94
- [54] Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2021. doi:10.1200/JCO.20.01204
- [55] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131
- [56] Chan A, Moy B, Mansi J et al.; ExteNET Study Group. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer* 2021; 21: 80–91.e7
- [57] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
- [58] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389: 1195–1205
- [59] Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752
- [60] Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ et al.; On Behalf of the BCIRG-006 Investigators. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76 (4 Suppl.): Abstract nr 55-04. doi:10.1158/1538-7445.SABCS15-55-04
- [61] Tolaney SM, Guo H, Pernas S et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1868–1875
- [62] Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134–141
- [63] Fasching PA, Gass P, Häberle L et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175: 617–625
- [64] Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736–750
- [65] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174–183
- [66] Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2020. doi:10.1093/jnci/djaa201
- [67] Gass P, Untch M, Müller V et al. Using Probability for Pathological Complete Response (pCR) as a Decision Support Marker for Neoadjuvant Chemotherapy in HER2 Negative Breast Cancer Patients – a Survey Among Physicians. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 707–714
- [68] Smith I, Robertson J, Kilburn L et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1443–1454
- [69] Nitz U, Gluz O, Kreipe HH et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920973130
- [70] Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S et al.; West German Study Group. Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0–3 lymph nodes), Recurrence Score < 26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2020; 2020: GS4-04
- [71] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al.; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729
- [72] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2783–2790
- [73] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111–121
- [74] Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–113
- [75] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40–50
- [76] Würfel F, Erber R, Huebner H et al. TILGen: A Program to Investigate Immune Targets in Breast Cancer Patients – First Results on the Influence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 8–14
- [77] Harbeck N, Zhang H, Barrios CH et al. IMpassion031: Results from a phase III study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2239
- [78] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 545–563

- [79] Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N et al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer* 2021; 148: 159–170
- [80] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2021. Online (Stand: 18.04.2021): https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf
- [81] Kim HA, Lee JW, Nam SJ et al.; Korean Breast Cancer Study Group. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 434–443
- [82] Pagani O, Francis PA, Fleming GF et al.; SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1293–1303
- [83] von Minckwitz G, Graf E, Geberth M et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1780–1788
- [84] Schmid P, Untch M, Kossé V et al. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2509–2515
- [85] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–2014
- [86] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3987–3998