

# Update Mammakarzinom 2022 Teil 3 – Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien

## Update Breast Cancer 2022 Part 3 – Early-Stage Breast Cancer

### Autorinnen/Autoren

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

### Institute

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

20 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop

21 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich

22 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen

### Schlüsselwörter

Brustkrebs, Frühstadium, adjuvante Therapie, neoadjuvante Therapie, Chemotherapie, endokrine Therapie

### Key words

breast cancer, early stage, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment, chemotherapy, endocrine therapy

eingereicht 20.07.2022

akzeptiert 31.07.2022

### Bibliografie

Senologie 2022; 19: 365–375

DOI 10.1055/a-1962-3985

ISSN 1611-6453

© 2022. The Author(s).

This article was originally published by Thieme as Tanja N. Fehm et al., Update Breast Cancer 2022 Part 3 – Early-Stage Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2022; 82: 912–922 as an open access article 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

Zitierweise für diesen Artikel *Geburtsh Frauenheilk* 2022; 82: 912–922. DOI 10.1055/a-1912-7105

### 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](mailto:peter.fasching@fau.de)

## ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden neueste Entwicklungen in der Prävention von Brustkrebs und Behandlung von Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien mit Mammakarzinom zusammengefasst. Die Ermittlung von individuellen Erkrankungsrisiken nach molekularen Subtypen wurde in einer großen epidemiologischen Studie untersucht. Im Bereich der Behandlung gibt es neue Daten zur Langzeitnachbeobachtung der Aphinity-Studie ebenso wie neue Daten zur neoadjuvanten Therapie von HER2-positiven Patientinnen mit Atezolizumab. Biomarker wie Residual Cancer Burden wurden im Zusammenhang mit einer Pembrolizumab-Therapie untersucht. Eine Untersuchung des Genomic-Grade-Indexes bei älteren Patientinnen reiht sich ein in die Gruppe von Studien, die versucht, durch moderne Multigentests Patientinnen zu identifizieren, bei denen eine Chemotherapie vermieden werden kann, weil diese eine exzellente Prognose haben. Diese und weitere Aspekte der neuesten Entwicklungen bei der Di-

agnostik und Therapie des Mammakarzinoms werden in dieser Übersichtsarbeit beschrieben.

## ABSTRACT

This review summarizes recent developments in the prevention and treatment of patients with early-stage breast cancer. The individual disease risk for different molecular subtypes was investigated in a large epidemiological study. With regard to treatment, new data are available from long-term followup of the Aphinity study, as well as new data on neoadjuvant therapy with atezolizumab in HER2-positive patients. Biomarkers, such as residual cancer burden, were investigated in the context of pembrolizumab therapy. A Genomic Grade Index study in elderly patients is one of a group of studies investigating the use of modern multigene tests to identify patients with an excellent prognosis in whom chemotherapy may be avoided. These and other aspects of the latest developments in the diagnosis and treatment of breast cancer are described in this review.

## Einleitung

Nachdem die meisten internationalen Kongresse der letzten beiden Jahre als Onlineveranstaltungen stattgefunden hatten, wurde der diesjährige ASCO-Kongress 2022 wieder als Präsenzveranstaltung durchgeführt. Dieser Kongress sowie weitere Veranstaltungen und aktuelle Publikationen werden in dieser Übersichtsarbeit zusammengefasst und in den aktuellen Behandlungskontext eingeordnet.

Im Bereich der Prävention wird die Individualisierung der Interventionsansätze weiterentwickelt. Im Bereich der Therapien erreichen neue Substanzen wie Abemaciclib, Olaparib und Pembrolizumab den klinischen Alltag bei der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen in frühen Krankheitsstadien. Nach der generellen Implementierung dieser Substanzen werden nach und nach Biomarker untersucht, welche die Effektivität der neuen Therapien oder die Prognose unter etablierten Therapien individuell besser erklären können. In diesem Zusammenhang gibt es neue Daten zu Multigentests und Chemotherapien bei älteren Patientinnen. Ein Einblick in Patientinnengruppen, die mehr oder weniger von einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibition profitieren könnten, könnte dabei helfen, auch für diese Therapie differenziertere Therapieentscheidungen zu treffen.

## Prävention

### Altbekannt und doch eine große Unbekannte – reproduktive Eigenschaften als Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung

Wie auch bei der Individualisierung der Brustkrebsbehandlung wird im Rahmen der Prävention und Früherkennung immer mehr versucht, die individuellen Risiken nicht nur für die bloße Erkrankung, sondern auch für die Mortalität nach einer Diagnose in

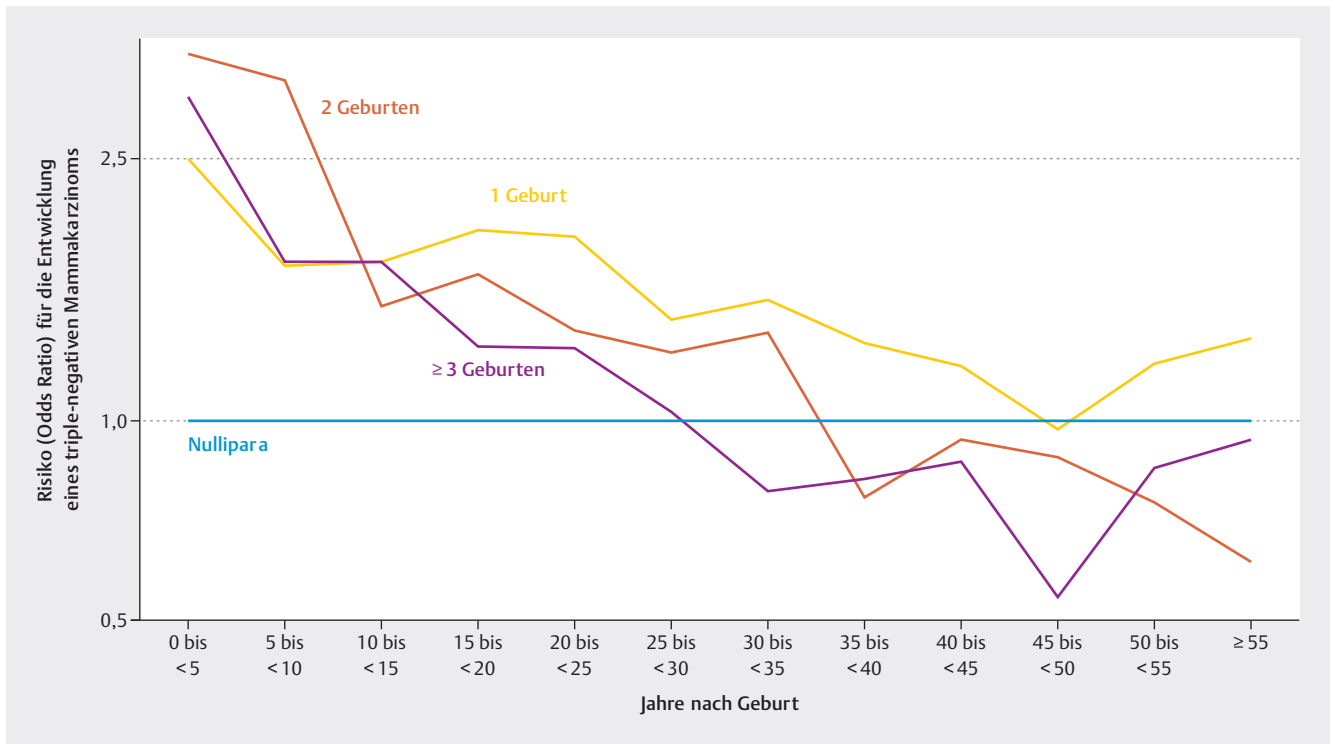
Betracht zu ziehen. Hierbei dienen die molekularen Eigenschaften oft als Surrogatmarker für die entsprechenden Studien.

Bei einem hohen Risiko z. B. für eine triple-negative Erkrankung könnten umfangreichere präventive Maßnahmen eher gerechtfertigt werden verglichen mit Frauen, bei denen das Risiko für eine Brustkrebserkrankung mit einer guten Prognose erhöht ist. Ebenso könnte eine Prävention für unterschiedliche Subtypen von Mammakarzinom individuell gestaltet sein.

Einige Risikofaktoren sind bereits in diesem Zusammenhang untersucht worden. Es ist z. B. seit Langem klar, dass Frauen mit einer *BRCA1*-Keimbahnmutation am ehesten ein triple-negatives Mammakarzinom entwickeln und somit auch Frauen mit einem triple-negativen Mammakarzinom aus diesem Grund eine hohe Mutationsrate für *BRCA1/2* aufweisen [1–5]. Aber auch weitere Brustkrebsrisikogene wie *BRCA2*, *BARD1* und *PALB2* konnten mit einem erhöhten Risiko insbesondere für ein triple-negatives Mammakarzinom in Zusammenhang gebracht werden [6–8]. Für einige der niedrig penetranten Risikogene fanden sich ebenfalls Assoziationen mit einer ungünstigen Prognose oder spezifischen molekularen Subtypen [9–15].

Bei den nicht genetischen Risikofaktoren stehen die mamмографische Dichte [16–18] und reproduktive Faktoren im Fokus [19–27]. Zusätzlich sind insbesondere Alter bei Menarche und bei Menopause und die Anzahl der Kinder ebenso wie die Dauer des Stillens gut untersuchte Risikofaktoren [19, 21].

Zu den reproduktiven Risikofaktoren ist nun eine umfangreiche Studie veröffentlicht worden, welche die reproduktiven Faktoren in Zusammenhang mit dem Risiko für die verschiedenen molekularen Subtypen des Mammakarzinoms untersucht hat [28]. In dieser Arbeit wurden mehr als 23 000 Brustkrebspatientinnen und mehr als 71 000 gesunde Kontrollen aus 31 populationsbasierten Studien untersucht. Es wurde berichtet, dass Frauen mit mindestens 1 Schwangerschaft ein niedrigeres Risiko für Luminallike und HER2-positiven Brustkrebs hatten. Jedoch



► **Abb. 1** Odds Ratio für die Entwicklung eines triple-negativen Mammakarzinoms für Patientinnen mit 1, 2 und 3 Geburten im Verhältnis zu Frauen ohne eine Geburt [28].

trat dieser Effekt erst ca. 10 Jahre nach der letzten Geburt ein. Schwangerschaften erhöhten das Risiko eines triple-negativen Mammakarzinoms für Jahrzehnte nach der letzten Geburt [28], bevor sich das Risiko dem von Nulliparae annähert bzw. deren Risiko unterschreitet. ► **Abb. 1** zeigt die Entwicklung des Risikos für die Diagnose eines triple-negativen Mammakarzinoms über die Zeit nach einer Geburt im Verhältnis zu Frauen, die keine Geburt berichtet hatten [28].

Die Daten dieser großen epidemiologischen Untersuchung sind deswegen von großer Bedeutung, weil sie das Brustkrebsrisiko über die Zeit aufschlüsseln. Seit Jahrhunderten wird angenommen, dass Schwangerschaften das Brustkrebsrisiko reduzieren [29]. Während dies für die meisten postmenopausalen Patientinnen zutrifft und auch für die meisten molekularen Subtypen, ist die Situation beim triple-negativen Mammakarzinom anders [28]. Hier scheint über viele Jahrzehnte das Risiko nach einer Schwangerschaft erhöht zu sein. Dies ist insbesondere von Bedeutung, weil eine spätere Schwangerschaft unter Umständen zu einer deutlichen Erhöhung der Inzidenz dieses Subtyps mit schlechter Prognose führt.

Molekular sind die Mechanismen, die in der Schwangerschaft und Stillzeit zur Transformation der Brustdrüse führen, auch mit der Proliferation von epithelialen Stammstellen in der Brust assoziiert worden [30–33]. Der RANK/RANKL/OPG-Pathway scheint nicht nur beim Knochenstoffwechsel, sondern auch bei den Transformationsprozessen der Brustdrüse während der Schwangerschaft eine bedeutsame Rolle zu spielen [33] sowie mit anderen Risikofaktoren für die Entstehung einer Brustkrebserkrankung verbunden zu sein [34].

Künftige Studien müssen zeigen, welche molekularen Mechanismen genau für diese Beobachtungen verantwortlich sind und ob diese Zusammenhänge für die Brustkrebsprävention genutzt werden können.

## Daten zur ovariellen Suppression in Kombination mit Tamoxifen

Die Wahl der antihormonellen, adjuvanten Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ist nach wie vor unter Diskussion. Vereinfacht sehen nationale Therapieempfehlungen vor, dass Patientinnen mit einem niedrigen Rückfallrisiko Tamoxifen und Patientinnen mit einem mittleren Rückfallrisiko Tamoxifen in Kombination mit einer ovariellen Suppression erhalten. Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko können mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit ovarieller Suppression behandelt werden [35]. Die meiste Evidenz resultiert aus der SOFT- und TEXT-Studie [36–39]. Nun wurden die Langzeit-Nachbeobachtungsdaten der koreanischen ASTRRA-Studie berichtet [40].

## Ovarielle Suppression in Kombination mit Tamoxifen – Langzeitdaten konsolidieren die Evidenz

In die ASTRRA-Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die jünger waren als 46 Jahre, Stadium I bis III bei Diagnose hatten und bei denen eine (neo)adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war. Insgesamt 1282 Patientinnen konnten randomisiert werden zu einer Therapie mit Tamoxifen für 5 Jahre oder eine Therapie mit Tamoxifen für 5 Jahre und Goserelin für 2 Jahre. Die

mediane Nachbeobachtungszeit der kürzlich berichteten Analyse lag bei 8,9 Jahren. Der zuvor gesehene Unterschied hat sich in dieser Analyse verstetigt. Die Therapie mit Tamoxifen und ovarieller Funktionssuppression (OFS) zeigte ein besseres rückfallfreies Überleben mit einer Hazard Ratio von 0,67 (95 %-KI: 0,51–0,87). Die absoluten rückfallfreien Überlebensraten nach 8 Jahren betragen für Tamoxifen alleine 80,2 % und für Patientinnen mit ovarieller Suppression 85,4 %, also absolut 5,2 % weniger Rückfälle. Dieser Unterschied übertrug sich nicht statistisch signifikant in das Gesamtüberleben, wobei angemerkt werden muss, dass das Überleben in der rekrutierten Patientinnengruppe mit einer OS-Rate nach 8 Jahren von 96,5 % in der OFS-Gruppe und von 95,3 % in der Tamoxifen-Gruppe exzellent war (HR = 0,78; 95 %-KI: 0,49–1,25) [40]. Bei den Subgruppenanalysen waren die Effekte deutlicher bei Patientinnen im Alter von 40 bis 45 Jahre und bei HER2-negativen Patientinnen.

Somit trägt die ASTRRA-Studie zu der Datenlage bei, die sich auch aus den anderen Studien in der Therapiesituation ergibt, nämlich dass durch die Hinzunahme von OFS das rückfallfreie Überleben, aber wahrscheinlich nicht das Gesamtüberleben verbessert werden kann. Die Therapieentscheidung bei gegebenen Nebenwirkungen der OFS (wie in diesem Fall mit Goserelin) sollte immer individuell mit der Patientin abgestimmt werden.

## Anti-HER2-Therapien im neoadjuvanten und adjuvanten Setting

Wie kaum ein anderer molekularer Subtyp hat die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien die Prognose dieser Patientinnen durch die Einführung neuer Substanzen verbessert. Nicht nur Trastuzumab, sondern auch Pertuzumab [41], Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) [42] und Neratinib [43, 44] sind für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien zugelassen.

### Pertuzumab im Langzeit-Follow-up

Pertuzumab kann in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation angewendet werden. In der Neoadjuvanz wird die pCR-Rate um ca. 20 % erhöht [45–47]. In der adjuvanten Situation konnte in der Aphinity-Studie mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 45,4 Monaten ein Vorteil für das rückfallfreie Überleben (DFS) berichtet werden (HR zugunsten der Kombinationstherapie von 0,81; 95 %-KI: 0,66–1,00). Bei der Subgruppenanalyse nach Nodalstatus zeigte sich, dass insbesondere Patientinnen mit einem positiven Lymphknotenstatus von der Therapie profitierten (HR = 0,77; 95 %-KI 0,62–0,96) und Patientinnen mit einem negativen Nodalstatus weniger (HR = 1,13; 95 %-KI 0,68–1,86). Nun ist nach einer 2. Interimsanalyse die 3. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben mit 8,4 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit vorgestellt worden [48]. Genauso wie bei den Voranalysen erreichte die Auswertung in Bezug auf das Gesamtüberleben keine statistische Signifikanz mit einer HR von 0,83 (95 %-KI: 0,68–1,02), jedoch einen numerischen Vorteil für den zusätzlichen Einsatz von Pertuzumab. Dieser Effekt war bei den nodal positiven

Patientinnen etwas deutlicher (HR = 0,80, 95 %-KI: 0,63–1,00). Bei den nodal negativen Patientinnen kann mit einer HR von 0,99 (0,64–1,55) nicht von einem Effekt des Pertuzumabs auf das Gesamtüberleben ausgegangen werden. Explorative Auswertungen des rückfallfreien Überlebens (DFS) zeigten sehr ähnliche Ergebnisse wie die vorherigen Untersuchungen, insbesondere in Bezug auf den größeren Therapieeffekt bei nodal positiven Patientinnen.

Somit hat sich an der Datenlage zu Pertuzumab nicht viel geändert, und die aktuellen Therapieempfehlungen [35], eine Therapie bei Patientinnen mit nodal positiver Erkrankung durchzuführen und die Entscheidung bei Patientinnen mit nodal negativer Erkrankung individuell zu treffen, behalten nach dieser Analyse ihre Gültigkeit.

### Atezolizumab in der neoadjuvanten Situation

Während es für Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien bereits Daten aus einer großen randomisierten Studie mit Pembrolizumab (KEYNOTE-522-Studie) gibt [49, 50], und Pembrolizumab für eine neoadjuvante in Kombination mit Chemotherapie sowie anschließend adjuvante Behandlung zugelassen ist, gibt es für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung und Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung relativ wenige Daten. Nun sind die Ergebnisse der IMpassion050 in Bezug auf die pCR veröffentlicht worden [51]. In der IMpassion050-Studie wurden 454 HER2-positiv Patientinnen eingeschlossen und zu einer neoadjuvanten Therapie mit entweder dosisdichter Chemotherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von einer Therapie mit Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab oder zu derselben Therapie in Kombination mit Atezolizumab randomisiert. Insgesamt unterschied sich die pCR-Rate nicht. Bei Patientinnen mit Atezolizumab lag diese bei 62,4 % und bei Patientinnen ohne Atezolizumab mit 62,7 % leicht höher. Interessanterweise war bei Patientinnen ohne Atezolizumab ein deutlicher Unterschied zwischen Patientinnen, die PD-L1-positiv (pCR: 72,5 %) und PD-L1-negativ waren (pCR: 53,8 %). Bei den Patientinnen, bei denen zusätzlich zur Chemotherapie Atezolizumab gegeben wurde, war dieser Unterschied kleiner (64,2 % bei PD-L1-Positivität und 60,7 % bei PD-L1-Negativität) [51].

Diese Ergebnis ist überraschend. Jedoch sind noch nicht alle Diskussionen um die Genauigkeit der PD-L1-Testung beendet und in der KEYNOTE-522-Studie war der CPS-Score auch nicht prädiktiv für eine Wirksamkeit von Pembrolizumab. Allerdings ist es bemerkenswert, dass in der IMpassion050-Studie die Behandlung ohne Atezolizumab bei der PD-L1-positiven Population insgesamt die höchsten pCR-Raten hatte. In der IMpassion131 [52] war erstaundlicherweise in Bezug auf das Gesamtüberleben ein ähnlicher Effekt zu sehen. Patientinnen mit Paclitaxel-Monotherapie hatten dort numerisch das beste Gesamtüberleben. Ein statistischer Unterschied lag nicht vor. Beim Mammakarzinom gibt es nun Therapiesituationen, bei denen für die Wirksamkeitsbestimmung eine PD-L1-Expression vorliegen muss (Erstlinientherapie fortgeschrittenes, triple-negatives Mammakarzinom), während bei Patientinnen in der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung eine solche Bestimmung nicht notwendig ist. Gegebenenfalls

## Residual Cancer Burden Calculator

\*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

### (1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: 23 (mm) X 15 (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): 50 (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: 10 (%)

### (2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes: 1

Diameter of Largest Metastasis: 4 (mm)

Reset Calculate

Residual Cancer Burden: 3.274

Residual Cancer Burden Class: RCB-II

► **Abb. 2** Onlinerechner zur Bestimmung der Residual Cancer Burden [64].

gibt es aber auch Kombinationstherapien, bei denen eine PD-L1-Bestimmung nicht notwendig ist. Es muss noch Evidenz geschaffen werden, um diese Zusammenhänge zu verstehen [53].

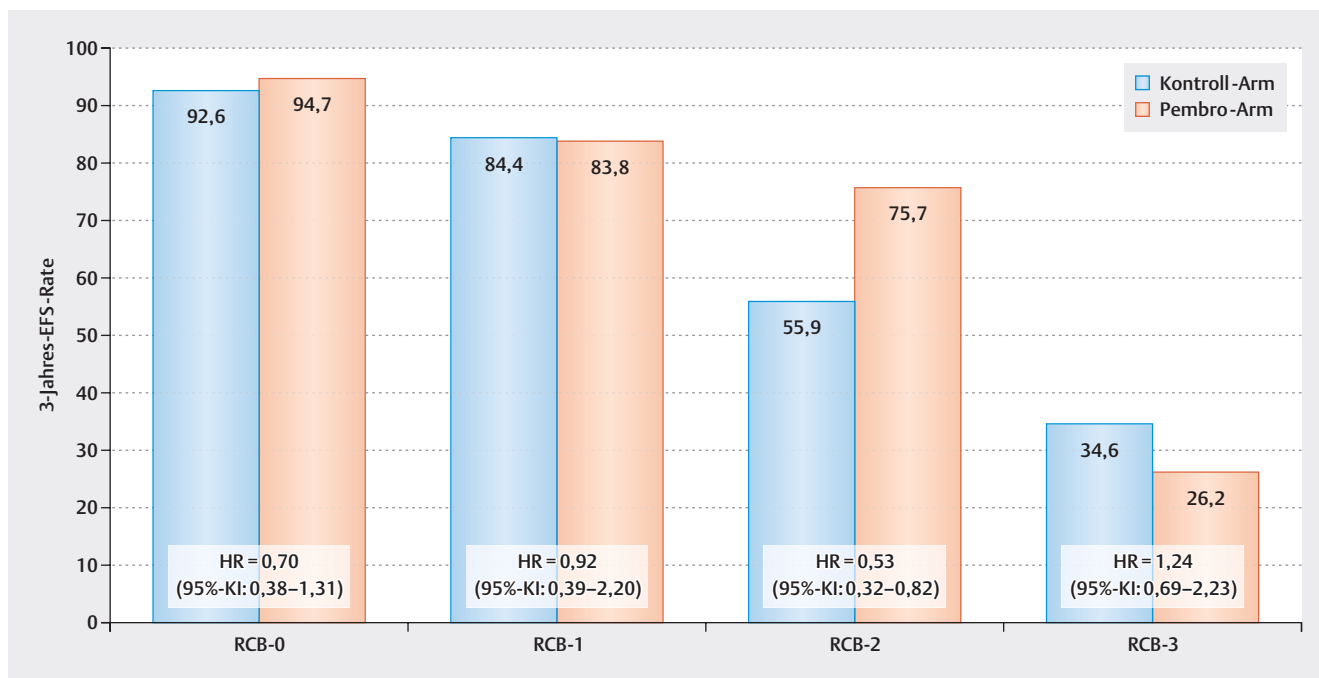
## Pembrolizumab bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in Frühstadien – die Suche nach Biomarkern

Pembrolizumab wurde zur Behandlung von Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien mit einem erhöhten Rückfallrisiko zugelassen als neoadjuvante Behandlung zusammen mit Chemotherapie und anschließender Monotherapie in der adjuvanten Situation zur Vervollständigung einer Therapie von 1 Jahr Dauer. In der KEYNOTE-522-Studie konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur die pCR-Rate erhöht wird, sondern auch für Patientinnen ohne Erreichen einer pCR ein Vorteil in Bezug auf das ereignisfreie Überleben erreicht werden kann [49, 50, 54, 55]. Dies war deswegen überraschend, weil bislang davon ausgegangen worden war, dass der Effekt auf die Prognose hauptsächlich durch das Erreichen einer pCR vermittelt wird [56–59]. Auch in der KEYNOTE-522-Studie war es so, dass bei Patientinnen mit einer pCR eine exzellente Prognose verzeichnet werden konnte, die bei den mit Pembrolizumab behandelten Patientinnen nur geringfügig besser war (eventfreie 3-Jahres-Rate: 94,4 vs. 92,5 %; HR = 0,73; 95 %-KI:

0,39–1,36). Bei gegebenen Nebenwirkungen wird oft die Frage diskutiert, ob es vor diesem Hintergrund Patientinnen gibt, die mehr oder weniger von der adjuvanten Pembrolizumab-Therapie profitieren, oder es Gruppen von Patientinnen gibt, bei denen auf den adjuvanten Teil der Therapie verzichtet werden kann. Einen ersten Einblick in eventuelle Biomarker gibt in diesem Zusammenhang eine Untersuchung der KEYNOTE-522-Studie mit dem „Residual Cancer Burden“- (RCB-) Score [60]. Der RCB-Score [61–63] errechnet sich aus verschiedenen Parametern, die das Ansprechen auf eine Chemotherapie zusammenfassen. Er kann z. B. mit einem Onlinerechner ermittelt werden [64] (► **Abb. 2**).

Bei der Analyse der Effektivität in Bezug auf das ereignisfreie Überleben in der KEYNOTE-522-Studie konnte gezeigt werden, dass sich der Effekt auf die Prognose durchaus zwischen den RCB-Gruppen unterscheiden könnte. Bei Patientinnen mit einer pCR (RCB-0) zeigten sich die schon bekannten exzellenten Prognosedaten. Generell war die Prognose in Abhängigkeit von der RCB-Kategorie sowohl für Patientinnen im Pembrolizumab-Arm als auch im Kontrollarm mit zunehmender Kategorie (zunehmender Residualtumor) schlechter (► **Abb. 3**). Der deutlichste Benefit für die Hinzunahme von Pembrolizumab zeigte sich bei der Gruppe der Patientinnen mit der RCB-Kategorie 2. Hier war die HR 0,52 (95 %-KI: 0,32–0,82) und die ereignisfreien 3-Jahres-Überlebensraten betragen 55,9 % für den Kontrollarm und 75,7 % für den Pembrolizumab-Arm. Patientinnen in der schlechtesten Kategorie (RCB-3) schienen nicht von einer Pembrolizumab-Therapie zu profitieren.





► **Abb. 3** Ereignisfreie 3-Jahres-Überlebens-Raten in der KEYNOTE-522-Studie nach Residual Cancer Burden-Gruppen [60].

Die Nutzung des RCB in der klinischen Praxis ist nicht Teil einer Therapieempfehlung. Diese Untersuchung zeigt jedoch, dass dieser Biomarker/Score in zukünftigen Studien weiter überprüft werden könnte, um eine Therapie nach einer neoadjuvanten Therapie weiter zu planen.

## Biomarker

Bislang gibt es einige wenige Therapien bei frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die zwingend an gewisse Biomarker gebunden sind. Hierzu gehören die Anti-HER2-Therapien (positiver HER2-Status), endokrine Therapien (positiver Hormonrezeptorstatus), Alpelisib (somatische *PIK3CA*-Tumor-Mutation), Talazoparib/Olaparib (Keimbahnmutation in *BRCA1/2*) und Pembrolizumab/Atezolizumab (PD-L1-Expression beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom). Weitere Biomarker sind nicht mandatorisch etabliert. Prognostische Tests wie die Multigentests können eingesetzt werden, um Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien zu identifizieren, die eine exzellente Prognose haben, um bei diesen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie zu vermeiden. Ein Biomarker, der in den Vereinigten Staaten von Amerika im Zusammenhang mit der adjuvanten Zulassung des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib Therapie eingesetzt wird, ist der altbekannte Ki-67-Score.

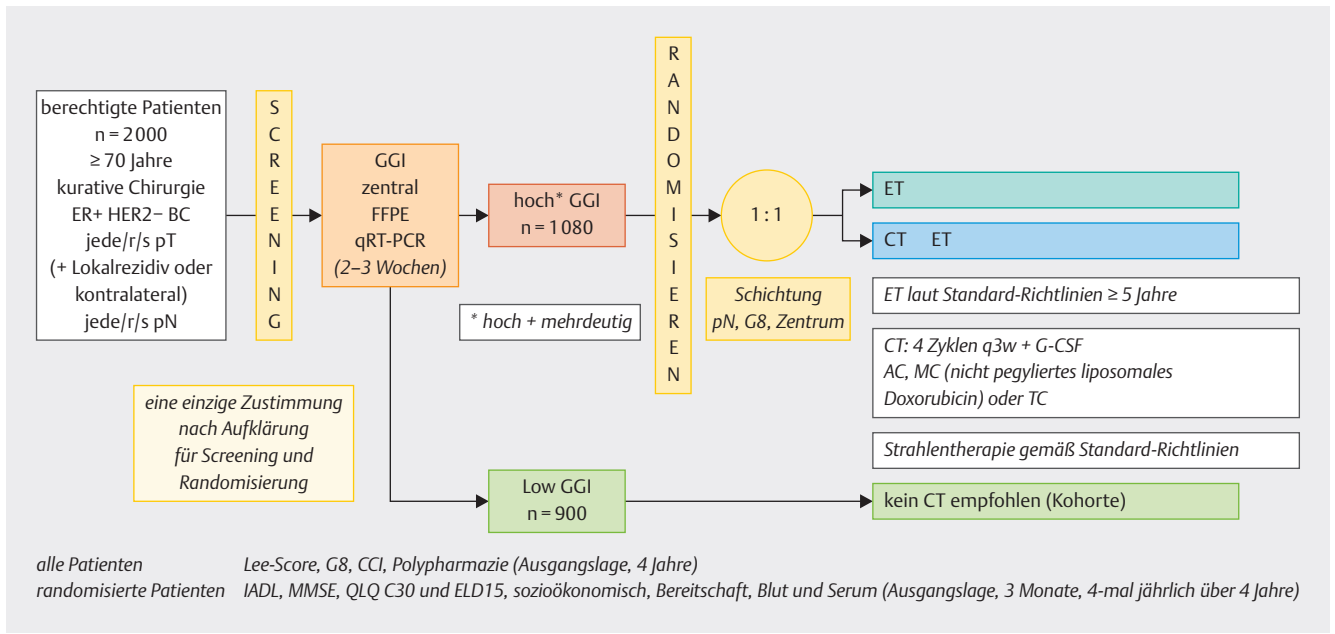
### Ki-67 und Abemaciclib bei Patientinnen mit HR+ HER2– Mammakarzinom

Ki-67 als proliferativer Marker ist bereits seit den 1980er-Jahren beschrieben [65]. Seine Rolle als prognostischer Faktor und prädiktiver Faktor für das Erreichen einer pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie ist in multiplen Studien beschrieben worden

[66–76]. Sein klinischer Einsatz wurde jedoch bislang nicht zwingend empfohlen. Anders als in Europa hatte jedoch im Jahr 2021 die amerikanische Zulassungsbehörde FDA beschieden, dass Abemaciclib adjuvant eingesetzt werden kann bei Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom und einem Ki-67  $\geq 20\%$ . Dies entspricht nicht der Zulassungssituation in Europa, wo Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten, aber auch Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten Abemaciclib verordnet werden kann, wenn entweder der Tumor  $\geq 5$  cm groß ist oder der Tumor ein Grading von 3 hat. Dieses unterschiedliche Vorgehen ist momentan Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen [77, 78]. Auch wenn es unumstritten ist, dass Ki-67 ein bedeutsamer prognostischer Faktor ist, konnte in der MonarchE-Studie, welche die adjuvanten Daten für eine Behandlung mit Abemaciclib geliefert hatte, nicht gezeigt werden, dass Ki-67 einen prädiktiven Wert für die Wirksamkeit von Abemaciclib hat, sondern lediglich dessen prognostische Relevanz bestätigt [79]. Die Bedenken, die sich gegen den Einsatz von Ki-67 wenden, sind hauptsächlich die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit dem Risiko, nicht die richtigen Patientinnen für eine Therapie zu selektieren. In Europa besteht dieses Problem, wie beschrieben, nicht.

### Multigentests bei älteren Patientinnen

In den vergangenen Jahren wurde eine umfangreiche Datenlage gesammelt, die zu einem Routineeinsatz mehrerer Multigentests in Deutschland führte. Alle Multigentests haben mehr oder weniger die Eigenschaft, HR+/HER2– Patientinnen mit einer exzellenten Prognose zu identifizieren [80–85]. In Bezug auf die Vorhersage der Wirksamkeit einer Chemotherapie jedoch konnten keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden. In der RxPONder-Studie war der Recurrence-Score nicht in der Lage, den Benefit



► **Abb. 4** Studiendesign der ASTER-70s-Studie.

einer Chemotherapie vorherzusagen im Vergleich zu einer adjuvanten endokrinen Therapie ohne vorherige Chemotherapie [86]. Bei älteren Patientinnen gibt es kaum Daten zu diesem Thema.

Vor diesem Hintergrund konnte die neulich vorgestellte ASTER-70s-Studie neue Erkenntnisse liefern. In dieser Studie wurde der Genomic-Grade-Index (GGI) bestimmt [87], [88]. Der Genomic-Grade-Index wurde entwickelt, um mit Genexpressionsanalysen das Tumor Grading charakterisieren zu können. Mittels quantitativer PCR werden 97 Gene des Zellzyklus und der Proliferation bestimmt und die Tumoren in hoch, mittel (equivocal) und niedrig eingeteilt.

In der ASTER-70s-Studie (► **Abb. 4**) [89] wurden Patientinnen eingebracht, die mindestens 70 Jahre alt und an einem HR+ HER2- Mammakarzinom ohne Metastasen entweder als Neudiagnose oder Lokalrezidiv erkrankt waren. Nach Bestimmung des GGI wurde für Patientinnen mit niedrigem GGI keine weitere Chemotherapie empfohlen und bei Patientinnen mit mittlerem oder hohem GGI eine Randomisation durchgeführt. In einem Behandlungsarm wurde mit Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Hormontherapie behandelt. Im alternativen Behandlungsarm erhielten die Patientinnen die alleinige adjuvante endokrine Therapie [89]. Fast 1100 Patientinnen konnten randomisiert werden. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast 6 Jahren konnte ein Trend zugunsten einer Therapie mit Chemotherapie gesehen werden (HR = 0,79, 95 %-KI: 0,60–1,03), welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Bei den älteren Patientinnen war eine fehlende Adhärenz zur Therapie im Chemotherapie-Arm mit 20,5 % relativ hoch im Vergleich zum Randomisationsarm ohne Chemotherapie (0,6 %) [89]. In solchen Fällen ist eine Per-Protokoll-Analyse immer sinnvoll, bei der sich eine HR von 0,73 (95 %-KI: 0,55–0,98) ergab.

Auch wenn die Studie insgesamt negativ war, gibt sie doch Hinweise, die zu der Vermutung führen, dass es auch ältere

Patientinnen gibt, die bei einem hohen Rückfallrisiko (wie hier bestimmt durch den GGI) von einer Chemotherapie profitieren könnten.

## Ausblick

Die Datenlage zu den Multigentests und Therapieentscheidungen für oder gegen eine Chemotherapie hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Einige Studien wie die OPTIMA-Studie (mit PAM50) rekrutieren zurzeit noch und werden die Datenlage mit Sicherheit ergänzen.

In Bezug auf die neoadjuvante/adjuvante Therapie mit Pembrolizumab könnten Biomarker helfen, Patientinnengruppen zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Therapie nicht durchgeführt werden muss. Dies muss jedoch Inhalt zukünftiger Studien sein.

Für Patientinnen mit HER2-negativem HR-positiven Mammakarzinom steht die erste Analyse der Natalee-Studie noch aus, die Ribociclib in der adjuvanten Situation bei Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko untersucht.

Diese und weitere Studien werden in der nahen Zukunft die Therapiesituation für Patientinnen in frühen Krankheitsstadien erweitern.

## 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.

**C.K.-L.** hat folgende Honorare erhalten: Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai und SonoScape. Beraterhonorare von: Phaon Scientific, Novartis, Pfizer und Celgene. Forschungsunterstützung: Roche, Novartis und Pfizer. Reiseunterstützung: Novartis und Roche. Anstellung bei Palleos Healthcare. Managing Director und Partner bei Phaon Scientific.

**M.B.-P.** hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von EndoMag, Mammothome 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.** weist Folgendes aus: Honorare von Novartis, Zuwendungen von Biontech, Honorare von Pfizer, Honorare von Daiichi Sankyo, Honorare von AstraZeneca, Honorare von Eisai, Honorare von Merck Sharp & Dohme, Zuwendungen von Cepheid, Honorare von Lilly, Honorare von Pierre Fabre, Honorare von SeaGen, Honorare von Roche, Honorare von Hexal, Honorare von Agendia und Honorare von Gilead.

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

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

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

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

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

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

**M.P.L.** hat in 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 Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisekostenzuschüsse von: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

**E.S.** hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, 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, Promedica, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Streamedup, Teva, Tesaro und Thieme Honorare sowie von Celgene, Pfizer und Roche Reisekostenzuschüsse erhalten.

**F.S.** hat in beratenden Gremien 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 beratenden Gremien und für Vorträge 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 Sankyo, 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, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorträge sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

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

**M.W.** hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.

**I.W.** hat in beratenden Gremien 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 Vorträge erhalten.

## Danksagung

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

## Literatur

- [1] Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5175–5180. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2424
- [2] 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. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414
- [3] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the Gepar-Quinto Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2281–2287. doi:10.1200/JCO.2017.77.2285
- [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; 39: 1619–1630. 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. doi:10.1093/jnci/djy106
- [6] Mavaddat N, Dorling L. Breast Cancer Association Consortium et al. Pathology of Tumors Associated With Pathogenic Germline Variants in 9 Breast Cancer Susceptibility Genes. *JAMA Oncol* 2022; 8: e216744. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6744
- [7] Hoyer J, Vasileiou G, Uebe S et al. Addition of triple negativity of breast cancer as an indicator for germline mutations in predisposing genes increases sensitivity of clinical selection criteria. *BMC Cancer* 2018; 18: 926. doi:10.1186/s12885-018-4821-8
- [8] Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G et al. Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2. *Int J Cancer* 2017; 140: 95–102. doi:10.1002/ijc.30428



- [9] Escala-Garcia M, Guo Q, Dork T et al. Genome-wide association study of germline variants and breast cancer-specific mortality. *Br J Cancer* 2019; 120: 647–657. doi:10.1038/s41416-019-0393-x
- [10] Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM et al. 19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. *Cancer Res* 2012; 72: 1795–1803. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3364
- [11] Stevens KN, Vachon CM, Lee AM et al. Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6240–6249. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-1266
- [12] Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3289–3303. doi:10.1093/hmg/ddr228
- [13] Fasching PA, Pharoah PD, Cox A et al. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3926–3939. doi:10.1093/hmg/dds159
- [14] Escala-Garcia M, Abraham J, Andrulis IL et al. A network analysis to identify mediators of germline-driven differences in breast cancer prognosis. *Nat Commun* 2020; 11: 312. doi:10.1038/s41467-019-14100-6
- [15] Fagerholm R, Khan S, Schmidt MK et al. TP53-based interaction analysis identifies cis-eQTL variants for TP53BP2, FBXO28, and FAM53A that associate with survival and treatment outcome in breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 18381–18398. doi:10.18632/oncotarget.15110
- [16] Vachon CM, Scott CG, Tamimi RM et al. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 68. doi:10.1186/s13058-019-1138-8
- [17] Hack CC, Emons J, Jud SM et al. Association between mammographic density and pregnancies relative to age and BMI: a breast cancer case-only analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166: 701–708. doi:10.1007/s10549-017-4446-7
- [18] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015. doi:10.1093/jnci/dju397
- [19] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1141–1151. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4
- [20] Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 186–194. doi:10.3322/caac.21225
- [21] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–195. doi:10.1016/S0140-6736(02)09454-0
- [22] Rudolph A, Song M, Brook MN et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 526–536. doi:10.1093/ije/dyx242
- [23] Brouckaert O, Rudolph A, Laenen A et al. Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 119. doi:10.1186/s13058-017-0909-3
- [24] Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 250–263. doi:10.1093/jnci/djq526
- [25] Milne RL, Gaudet MM, Spurdle AB et al. Assessing interactions between the associations of common genetic susceptibility variants, reproductive history and body mass index with breast cancer risk in the breast cancer association consortium: a combined case-control study. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R110. doi:10.1186/bcr2797
- [26] Stickeler E, Aktas B, Behrens A et al. Update Breast Cancer 2021 Part 1 – Prevention and Early Stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 526–538. doi:10.1055/a-1464-0953
- [27] Huober J, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 3 – Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 1105–1114. doi:10.1055/a-1270-7208
- [28] Jung AY, Ahearn TU, Behrens S et al. Distinct reproductive risk profiles for intrinsic-like breast cancer subtypes: pooled analysis of population-based studies. *J Natl Cancer Inst* 2022. doi:10.1093/jnci/djac117
- [29] Ramazzini B. *De morbis artificum diatriba*. 1700
- [30] Kiechl S, Schramek D, Widschwendner M et al. Aberrant regulation of RANKL/OPG in women at high risk of developing breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 3811–3825. doi:10.18632/oncotarget.14013
- [31] Sigl V, Jones LP, Penninger JM. RANKL/RANK: from bone loss to the prevention of breast cancer. *Open Biol* 2016. doi:10.1098/rsob.160230
- [32] Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al. RANKL/RANK control Brca1 mutation-driven mammary tumors. *Cell Res* 2016; 26: 761–774. doi:10.1038/cr.2016.69
- [33] Wunderle M, Ruebner M, Haberle L et al. RANKL and OPG and their influence on breast volume changes during pregnancy in healthy women. *Sci Rep* 2020; 10: 5171. doi:10.1038/s41598-020-62070-3
- [34] Mintz R, Wang M, Xu S et al. Hormone and receptor activator of NFκB (RANK) pathway gene expression in plasma and mammographic breast density in postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2022; 24: 28. doi:10.1186/s13058-022-01522-2
- [35] Ditsch N, Wöcke A, Untch M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care* 2022. doi:10.1159/000524879
- [36] Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 122–137. doi:10.1056/NEJMoa1803164
- [37] Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2018; 36: Abstr. 503 doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.503
- [38] Pagani O, Regan MM, Walley BA et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–118. doi:10.1056/NEJMoa1404037
- [39] Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446. doi:10.1056/NEJMoa1412379
- [40] Baek SY, Noh WC, Ahn SH et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 506–506. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.506
- [41] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- [42] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [43] Chan A, Moy B, Mansi J et al. 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. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
- [44] Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1688–1700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9

- [45] 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. doi:10.1007/s10549-018-5008-3
- [46] 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. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
- [47] 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. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
- [48] Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. Updated Results of Aphinity at 8.4 years median follow up. *ESMO Virtual Plenary 2022*; July 14, 2022
- [49] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022. doi:10.1056/NEJMoa2112651
- [50] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
- [51] Huober J, Barrios CH, Niikura N et al. Atezolizumab With Neoadjuvant Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy and Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Primary Results of the Randomized Phase III IMpassion050 Trial. *J Clin Oncol* 2022. doi:10.1200/JCO.21.02772
- [52] Miles D, Gligorov J, Andre F et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 994–1004. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.801
- [53] Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Adv Pharmacol* 2021; 91: 111–139. doi:10.1016/bs.apha.2021.01.002
- [54] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol* 2021. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.014
- [55] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase 3 Study of Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment, Followed by Pembrolizumab versus Placebo as Adjuvant Treatment for Early Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2019. doi:10.1093/annonc/mdz1394
- [56] 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. doi:10.6004/jnccn.2020.7550
- [57] 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. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-1792
- [58] 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. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- [59] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
- [60] Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* 2022; 40: 503–503. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.503
- [61] Symmans WF, Yau C, Chen YY et al. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer: An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 1654–1663. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3690
- [62] Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1049–1060. doi:10.1200/JCO.2015.63.1010
- [63] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414–4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823
- [64] MD Anderson Cancer Center. Residual Cancer Burden Calculator. Online (Stand: 16.07.2022): <http://www.3mdanderson.org/app/medcalc/indexcfm?pagename=jsconvert3>
- [65] Gerdes J, Lelle RJ, Pickartz H et al. Growth fractions in breast cancers determined in situ with monoclonal antibody Ki-67. *J Clin Pathol* 1986; 39: 977–980. doi:10.1136/jcp.39.9.977
- [66] Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7212–7220. doi:10.1200/JCO.2005.07.501
- [67] Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5569–5575. doi:10.1200/JCO.2008.17.0829
- [68] 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. doi:10.1093/jnci/djp082
- [69] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174–183. doi:10.1016/S1470-2045(09)70262-1
- [70] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486. doi:10.1186/1471-2407-11-486
- [71] Heusinger K, Jud SM, Haberle L et al. Association of mammographic density with the proliferation marker Ki-67 in a cohort of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 885–892. doi:10.1007/s10549-012-2221-3
- [72] von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4521–4531. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3628
- [73] Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017; 49: 166–171. doi:10.1016/j.pathol.2016.11.006
- [74] Fasching PA, Gass P, Haberle 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. doi:10.1007/s10549-019-05198-9
- [75] 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 openlabel, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1443–1454. doi:10.1016/S1470-2045(20)30458-7
- [76] 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* 2021; 113: 808–819. doi:10.1093/jnci/djaa201
- [77] Dowsett M, Nielsen TO, Rimm DL et al. Ki67 as a Companion Diagnostic: Good or Bad News? *J Clin Oncol* 2022. doi:10.1200/JCO.22.00581
- [78] Tarantino P, Burstein HJ, Lin NU et al. Should Ki-67 be adopted to select breast cancer patients for treatment with adjuvant abemaciclib? *Ann Oncol* 2022; 33: 234–238. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.004

- [79] Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571–1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
- [80] Buus R, Sestak I, Kronenwett R et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 126–135. doi:10.1200/JCO.20.00853
- [81] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
- [82] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826. doi:10.1056/NEJMoa041588
- [83] Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
- [84] 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. doi:10.1056/NEJMoa1804710
- [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. doi:10.1056/NEJMoa1510764
- [86] Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
- [87] Toussaint J, Sieuwerts AM, Haihe-Kains B et al. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *BMC Genomics* 2009; 10: 424. doi:10.1186/1471-2164-10-424
- [88] Sotiriou C, Desmedt C. Gene expression profiling in breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 10): x259–x262. doi:10.1093/annonc/mdl270
- [89] Brain E, Viansone AA, Bourbonloux E et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2-breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 500–500. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.500