

Update Mammakarzinom 2022 Teil 1 – Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2022 Part 1 – Early Stage Breast Cancer



Autoren

Manfred Welslau¹, Volkmar Müller², Diana Lüftner³, Florian Schütz⁴, Elmar Stickeler⁵, Peter A. Fasching⁶, Wolfgang Janni⁷, Christoph Thomssen⁸, Isabell Witzel², Tanja N. Fehm⁹, Erik Belleville¹⁰, Simon Bader⁶, Katharina Seitz⁶, Michael Untch¹¹, Marc Thill¹², Hans Tesch¹³, Nina Ditsch¹⁴, Michael P. Lux¹⁵, Bahriye Aktas¹⁶, Maggie Banyas-Paluchowski¹⁷, Andreas Schneeweiss¹⁸, Nadia Harbeck¹⁹, Rachel Würstlein¹⁹, Andreas D. Hartkopf⁷, Achim Wöckel²⁰, Barbara Seliger²¹, Chiara Massa²¹, Hans-Christian Kolberg²²

Institute

- 1 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 2 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 3 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin
- 4 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
- 5 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen
- 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 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 10 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Genecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 12 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt am Main
- 13 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
- 15 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH
- 16 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig

- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 18 National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
- 19 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich
- 20 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 21 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institute of Medical Immunology, Halle (Saale)
- 22 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop

Key words

BRCA (breast cancer antigen), breast cancer, estrogen receptor, oral therapy

Schlüsselwörter

BRCA (Brustkrebs-Antigen), Brustkrebs, Östrogenrezeptor, orale Therapie

eingereicht 21. 3. 2022

angenommen nach Revision 26. 3. 2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 580–590

DOI 10.1055/a-1811-6106

ISSN 0016-5751

© 2022. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erkenntnisse über die Behandlung von Mammakarzinompatientinnen mit frühen Krankheitsstadien haben im letzten Jahr deutlich zugenommen. Abemaciclib, Olaparib und Pembrolizumab sind neue Medikamente mit einer guten Wirksamkeit bei den entsprechenden Patientinnengruppen. Jedoch sind einige Fragestellungen nach wie vor unbeantwortet. Insbesondere welchen Patientinnen unnötige Therapien erspart werden können, ist bei prämenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom weiterhin unklar. Die Frage, inwieweit eine Chemotherapie einen direkten zytotoxischen Effekt auf den Tumor hat oder eher dadurch wirkt, dass die Ovarfunktion durch die Chemotherapie reduziert wird, könnte wegweisend sein. Dieser Patientinnengruppe kann möglicherweise eine Chemotherapie erspart bleiben. Neue, bislang experimentelle Biomarker-Analysemethoden, wie die räumliche Analyse der Genexpression (spatial transcriptomics), halten nach und nach Einzug in die großen randomisierten Phase-III-Studien, wie die NeoTRIP-

Studie. Dies führt wiederum zum besseren Verständnis der prädiktiven Faktoren neuer Therapien, zum Beispiel der Immuntherapie. Diese Übersichtsarbeit fasst die wissenschaftlichen Neuerungen der aktuellen Kongresse wie dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2021, aber auch von kürzlich veröffentlichten Publikationen zusammen.

ABSTRACT

Evidence relating to the treatment of breast cancer patients with early-stage disease has increased significantly in the past year. Abemaciclib, olaparib, and pembrolizumab are new drugs with good efficacy in the relevant patient groups. However, some questions remain unanswered. In particular, it remains unclear which premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer should be spared unnecessary treatment. The question of the degree to which chemotherapy exerts a direct cytotoxic effect on the tumor or reduces ovarian function through chemotherapy could be of key importance. This group of patients could potentially be spared chemotherapy. New, previously experimental biomarker analysis methods, such as spatial analysis of gene expression (spatial transcriptomics) are gradually finding their way into large randomized phase III trials, such as the NeoTRIP trial. This in turn leads to a better understanding of the predictive factors of new therapies, for example immunotherapy. This review summarizes the scientific innovations from recent congresses such as the San Antonio Breast Cancer Symposium 2021 but also from recent publications.

Einleitung

Die jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Prävention und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit frühen Krankheitsstadien des Mammakarzinoms beziehen sich hauptsächlich auf die unlängst eingeführten neuen Substanzklassen der CDK4/6-, PARP- und Immuncheckpoint-Inhibitoren. Zusätzlich beschäftigen sich viele Untersuchungen mit der Frage, ob eine Deeskalation der Therapie ohne Wirkungsverlust erfolgen kann. Dies umfasst sowohl operative Studien, wie die INSEMA-Studie, als auch die Prüfung des Einsatzes von Multigentests bei befallenen Lymphknoten, wie in der RxPONDER-Studie. Auch im Rahmen der Prävention wächst das Wissen, und ca. 40% des vererbaren familiären Risikos sind genetisch erklärbar. Hier müssen eindeutige neue Präventionsstrategien entwickelt werden, auch im Kontext der nicht genetischen, modifizierbaren Risikofaktoren. Diese und andere Themen werden im Folgenden diskutiert.

Prävention, BRCA1/2 und Keimbahn-Genvarianten**Prävention und Keimbahn-Genvarianten**

Durch den Einzug der PARP-Inhibitoren in die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen wie metastasierten Krankheitsstadium [1–5] wird die genetische Testung für Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1/2* nun in den meisten natio-

nen und internationalen Therapieempfehlungen als notwendig erachtet [6–8]. Studien in Subgruppen von Patientinnen mit einer niedrigeren Mutationsfrequenz zeigen, dass auch in diesen Patientinnengruppen eine Testung sinnvoll ist [1,9–11]. In unselektierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnten keine relevanten Subgruppen mit Mutationsfrequenzen unter 3% identifiziert werden [9]. Nur Patientinnen, die älter als 60 Jahre alt waren, und Patientinnen mit einem G1-Tumor hatten niedrigere Mutationsfrequenzen, jedoch immer über 0,5%, welche beim Lungenkarzinom und einer *BRAF*-Mutation immer noch als eine Schwelle für eine sinnvolle Testung angesehen wird.

Auch das *PALB2*-Gen hat eine hohe Penetranz und birgt ein Lebenszeitrisko für Brustkrebs ähnlich dem Risiko einer *BRCA2*-Mutation. *PALB2* gehört zu den Panel-Genen, welche üblicherweise getestet werden [12–14]. Es existieren erste Hinweise, dass bei Patientinnen mit einer *PALB2*-Mutation auch eine klinisch relevante Aktivität von Olaparib zu erwarten ist [15].

Präventionsinterventionen

In den vergangenen Jahren konnten mehr und mehr genetische Ursachen des familiären Brustkrebsrisikos entdeckt [16–22], und ca. 40% des 2-fach erhöhten, familiären Brustkrebsrisikos können erklärt werden [23]. Somit bleibt allerdings weiterhin die Mehrzahl der Mammakarzinomfälle genetisch nicht erklärbar. Für die Prävention dieser Erkrankung hat sich in den letzten Jahren an den Empfehlungen wenig geändert. Die Studien und deren Effek-

► **Tab. 1** Ergebnisse der Endpunkte der Chemopräventionsstudien für das Mammakarzinom.

Studie (n)	Intervention	Auftreten von Brustkrebs			Tod nach Brustkrebs			Referenz
		Placebo	Intervention	RR oder HR ¹	Placebo	Intervention	HR ²	
NSABP-P1 (n = 13 388)	Tamoxifen	250	145	0,57 (0,46–0,70)	11	12	NR	[67]
Royal Marsden (n = 2494)	Tamoxifen	104	82	0,78 (0,58–1,04)	9	12	NR	[68]
IBIS1 (n = 7154)	Tamoxifen	350	251	0,70 (0,60–0,83)	26	31	NR	[69]
IBIS2 (n = 3864)	Anastrozol	165	85	0,51 (0,39–0,66)	3	2	NR	[70]
MAP3 (n = 4560)	Exemestan	32	11	0,35 (0,18–0,70)	0	1	NR	[71]

¹ Relatives Risiko (RR) für die Royal-Marsden-Studie und Hazard Ratio (HR) für alle anderen Studien.

² Hazard Ratios (HR) nicht berichtet. Man beachte die kleine Fallzahl.

te sind kürzlich zusammengefasst worden [24, 25]. Es bleibt festzuhalten, dass in den Präventionsstudien mit Tamoxifen, Anastrozol und Exemestan keine Reduktion der Letalität nach Mammakarzinomerkrankung nachgewiesen werden konnte. In der Tat waren in den Gruppen mit einer antihormonellen Prävention kumulativ mehr Todesfälle (n = 58) als in den Placeboarmen (n = 49) zu verzeichnen (► **Tab. 1**). Auch wenn die Todes-Fallzahlen sehr klein sind, kann kein Trend erkannt werden. Auf der anderen Seite konnte in der Womens-Health-Initiative-Studie (WHI) in der Gruppe der hysterektomierten Frauen gezeigt werden, dass die Brustkrebsmortalität gesenkt werden konnte. In der WHI-Studie wurden hysterektomierte Frauen in einen Östrogen-Monotherapie-Arm (n = 5310) und in einen Placeboarm (n = 5429) randomisiert [26]. In der Östrogen-Monotherapie-Gruppe war sowohl das Auftreten von Mammakarzinomen reduziert (Hazard Ratio [HR] = 0,78, 95%-KI: 0,65–0,93), als auch die brustkrebsbezogene Mortalität (HR = 0,60; 95%-KI: 0,37–0,97) [24, 26]. Es muss betont werden, dass in der Gruppe der Frauen ohne Hysterektomie, welche wiederum in eine Gruppe mit Östrogen + Progesteron-Substitution und eine mit Placebo randomisiert worden waren, die Brustkrebsinzidenz in der Östrogen + Progesteron-Gruppe erhöht war. Des Weiteren waren die brustkrebsbezogene Mortalität und das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen angestiegen [27]. Dies führte nach der Veröffentlichung im Jahre 2002 zu einer drastischen Abnahme der Nutzung von Hormonersatztherapien.

Nichtdestotrotz sollte vor dem Hintergrund dieser Studien mit Langzeitnachbeobachtung realisiert werden, dass durch eine antiöstrogene Medikation die Brustkrebsmortalität nicht gesenkt werden konnte, sich aber in einer Studie mit einer Östrogen-therapie eine mögliche Reduktion der Mortalität zeigte. Die entsprechenden Ergebnisse sind nicht in die Praxis zu übertragen, sie stellen den momentanen Wissensstand für die medikamentöse Prävention dar.

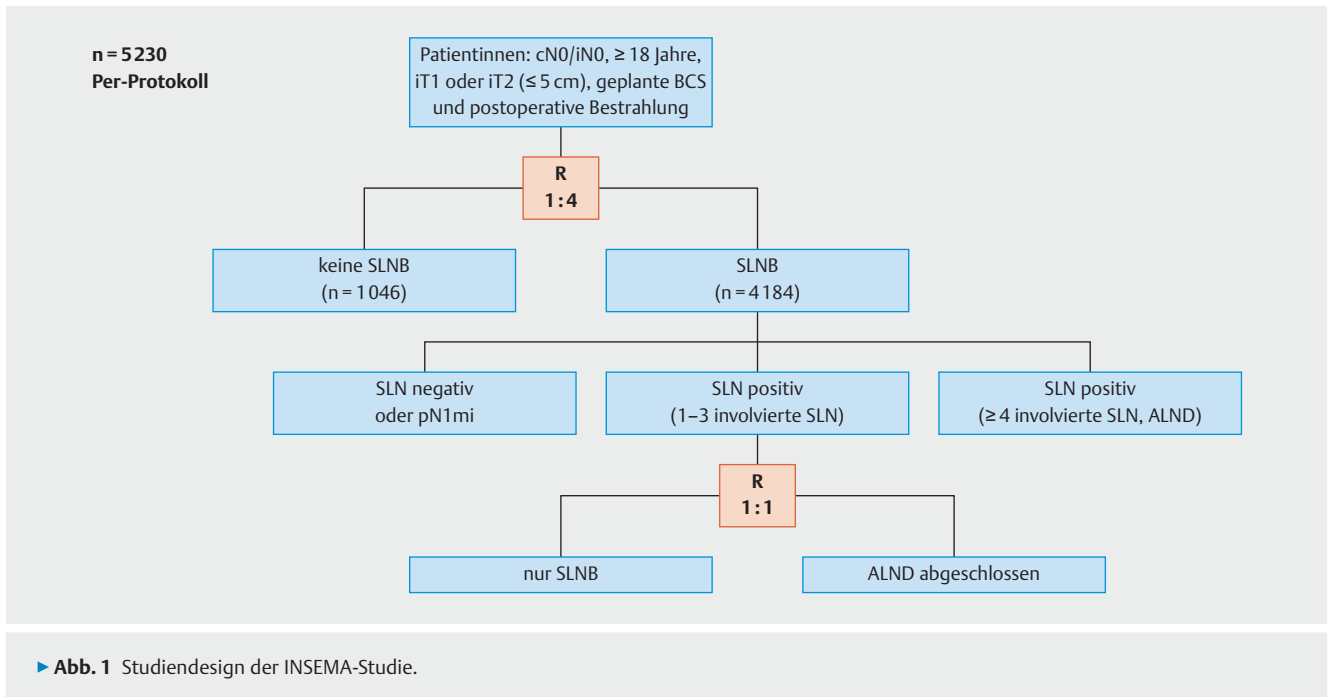
Vakzine als Prävention

Ein weiterer Punkt, welcher vor dem Hintergrund der Impfungen in der COVID-19-Pandemie sicher wieder in den Fokus des Inte-

resses rückt, ist der Versuch, das Mammakarzinom durch Impfungen zu verhindern oder die Erkrankung damit zu behandeln. Die meisten Überlegungen in diesem Zusammenhang basieren auf Antigenen, die am ehesten nur bei Mammakarzinomen auftreten, oder auf Antigenen, die individuell berechnet werden (Neoantigene). Diese wiederum basieren auf den genomischen Varianten und Aberrationen, die im Rahmen der Pathogenese des Tumors aufgetreten sind. Es ist bekannt, dass ein relevanter Anteil der Mammakarzinome eine Immunreaktion hervorruft, die einen Effekt auf die Therapieeffektivität und Prognose hat [28–30]. Die Entwicklung der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 erfolgte in einer atemberaubenden Geschwindigkeit. Die dafür verwendeten Plattformen wurden zuvor unter anderem für ein schnelles Herstellen von Krebs-Impfstoffen entwickelt [31–33]. Man erhofft sich nun, dass der Entwicklungssprung und die nun vorhandenen Informationen über die Sicherheit einer solchen Impfung diesen Forschungszweig deutlich vorwärts bringen können. In der Tat sind einige Studien mit einem mRNA-Ansatz in Planung oder in Durchführung [34]. Parallel laufen Anstrengungen, aus Karzinomen Tumor-Antigene oder Neoantigene zu identifizieren, die helfen können, das Ziel für die Impfung zu identifizieren [35–37]. Es bleibt abzuwarten, wie sich ein Karzinom unter einem modifizierten Immunsystem verhalten wird und ob diese Technologie für die Prävention nutzbar sein kann.

Deeskalation der axillären operativen Therapie

Die axilläre Lymphknotendissektion ist einer der Hauptgründe für Langzeitfolgen wie Ödeme oder Funktionseinschränkung des Armes der operierten Seite. Es existieren jedoch bereits einige Studien, die aufgezeigt haben, dass eine gute lokoregionäre Tumorkontrolle ebenfalls erreicht werden kann, wenn keine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt wird [38, 39]. In der INSEMA-Studie der GBG, AGO-B und ABCSG wurde diese Fragestellung in einem randomisierten Studiendesign (► **Abb. 1**) untersucht. Nun wurden die Lebensqualitätsdaten dieser Studie vorgestellt,



die mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und BR23 erhoben wurden [38].

In der INSEMA-Studie wurde der Verzicht auf eine operative Abklärung des Lymphknotenstatus mittels Sentinel-Node-Biopsie (SLNB) im cN0-Kollektiv untersucht. Über 1000 Patientinnen wurden ohne jegliche axilläre Intervention und über 4000 Patientinnen mittels Sentinel-Node-Biopsie behandelt (1. Randomisation). In der Gruppe der Patientinnen mit einem positiven Sentinel-Lymphknoten wurde eine 2. Randomisation (komplette Axilladissektion vs. keine weitere Behandlung) durchgeführt.

In Bezug auf die 1. Randomisation konnte durch das Weglassen der SLNB keine klinisch relevante Verbesserung der globalen Lebensqualität erreicht werden [38]. Jedoch zeigten sich deutliche Unterschiede in Bezug auf den Arm-Symptom-Score des EORTC-QLQ-BR23-Fragebogens. Im Langzeitverlauf hatten Patientinnen ohne axilläre Operation einen Mittelwert von ca. 16. Dagegen hatten Patientinnen mit einer Operation einen Mittelwert von ca. 20 [38].

In Bezug auf die 2. Randomisation hatten Patientinnen mit dem weniger invasiven Vorgehen ebenfalls deutliche Vorteile in Bezug auf den Arm-Symptom-Score. Patientinnen mit einer alleinigen SLNB hatten Werte von ca. 20–22 und Patientinnen mit einer kompletten axillären Lymphnodektomie hatten im Gegensatz dazu Mittelwerte von ca. 28–30 [38].

Somit sind die Vorteile eines weniger invasiven Vorgehens in Bezug auf die Lebensqualität beschrieben. Inwieweit dies einen Einfluss auf die Prognose hat, werden künftige Analysen des primären und des sekundären Studienziels der INSEMA-Studie zeigen.

Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien

Aromatasehemmer oder Tamoxifen mit und ohne ovarielle Suppression in der adjuvanten Situation bei prämenopausalen Patientinnen

Eine Frage, die seit mehr als einem Jahrzehnt die Wissenschaft beschäftigt, ist, welche hormonrezeptorpositiven prämenopausalen Patientinnen eine ovarielle Suppression (OFS) in der adjuvanten Therapiesituation erhalten sollten. Aus den bisherigen Studien ist bekannt, dass die Hinzunahme von OFS zu Tamoxifen das rückfallfreie Überleben verbessern kann und dass eine Therapie mit Aromatasehemmern und OFS weitere Vorteile gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen und OFS haben kann. Jedoch geht diese Eskalation der Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen und einer Einschränkung der Lebensqualität einher. Deswegen wird eine OFS bzw. eine Therapie mit Aromatasehemmern und OFS nur bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko (z. B. nach Chemotherapie) empfohlen, während Patientinnen mit einem niedrigeren Rückfallrisiko eher mit einer Tamoxifen-Monotherapie behandelt werden sollten. Bei Patientinnen mit einem intermediären Rückfallrisiko wird eine Therapie mit Tamoxifen und OFS empfohlen [6, 8]. Allerdings ist die genaue Definition der Risikoklassen oftmals schwierig und obliegt der individuellen Klassifizierung durch die interdisziplinären Tumorkonferenzen.

Nun wurde eine Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) vorgestellt, die Patientinnen miteinander verglichen hatte, die alle mit einer OFS behandelt und in eine Therapie mit entweder Tamoxifen oder Aromatasehemmer randomisiert wurden [40]. In dieser Analyse wurden 7030 Pa-

tientinnen betrachtet, die in folgenden Studien eingeschlossen waren: ABCSG-12, SOFT, TEXT, HOBEO. Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese Analyse lag bei 8,0 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass die Rückfallrate mit OFS und Aromatasehemmer gegenüber OFS und Tamoxifen nach 10 Jahren von 17,5% auf 14,7% gesenkt wurde (RR = 0,79; 95%-KI: 0,69–0,90). Obwohl das fernmetastasenfreie Überleben mit einem relativen Risiko von 0,83 (95%-KI: 0,71–0,97) verbessert werden konnte, zeigte sich in Bezug auf das Gesamtüberleben keine Verbesserung. Die Sterberate nach 10 Jahren lag mit Tamoxifen plus OFS bei 7,2% und mit Aromatasehemmern plus OFS bei 6,8% (RR = 1,01; 95%-KI: 0,82–1,24).

Interessanterweise konnte der Effekt nur im Jahr 2–4 nach der Operation sowie bei Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten beobachtet werden. Der Effekt war bei Patientinnen mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten nicht mehr nachweisbar (RR = 1,03; 95%-KI: 0,73–1,46) [40]. Allerdings ließen sich nur 729 Patientinnen dieser Kohorte zuordnen, weshalb aufgrund dieser Analyse keine stabilen Schlussfolgerungen bezüglich der Risikogruppen gemacht werden sollten.

Ebenfalls im Kontext von prämenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurde eine neue Analyse der SOFT- und TEXT-Studien vorgestellt. Diese Analyse wurde mit einer noch längeren Nachbeobachtungszeit als in den bisherigen Publikationen durchgeführt. Grundsätzlich können durch die Analysen der SOFT- und TEXT-Studie 2 Fragestellungen analysiert werden, erstens die Hinzunahme von OFS zu Tamoxifen und zweitens die Analyse Tamoxifen vs. Aromatasehemmer. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für die SOFT-Studie bei 12 Jahren und für die TEXT-Studie bei 13 Jahren [41]. In dieser Analyse konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben durch die Hinzunahme der OFS verbessert werden konnte. In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass dieser Effekt bei der Kohorte mit erhöhtem Rückfallrisiko am größten gewesen ist (z. B. Zustand nach [neo]adjuvanter Chemotherapie, Alter < 35 Jahre, mehr als 3 befallene Lymphknoten, Grading 3) [41]. Bei einem niedrigen Rückfallrisiko konnten keine Unterschiede gezeigt werden. Es ist festzuhalten, dass diese Subgruppenanalysen teilweise auf sehr kleinen Fallzahlen beruhen. In den Gruppen mit Tamoxifen alleine, Tamoxifen plus OFS und Exemestan plus OFS traten jeweils nur 103, 103 und 126 Todesfälle auf [41].

Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen

Moderne Biomarkerstudien untersuchen mittels Multigentests die Frage, ob bei gewissen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann (MINDACT, TailorX, RxPONDER, ADAPT). Sie zeigten alle, dass bei jungen Patientinnen < 50 Jahre oder bei prämenopausalen Patientinnen die Chemotherapie auch unter den klassischen Cut-offs zu einer gewissen Verbesserung der Prognose geführt hatte, während bei postmenopausalen Patientinnen mit entsprechendem Risikoscore keine Unterschiede zwischen den Patientinnen, die nur eine Antihormontherapie erhalten hatten, und denen, die zusätzlich eine Chemotherapie erhalten hatten, gezeigt werden konnten [42–44].

Die Hintergründe dieser Beobachtung sind unklar. Falls diesem Effekt jedoch die Wirkung der Chemotherapie auf die Ovarfunk-

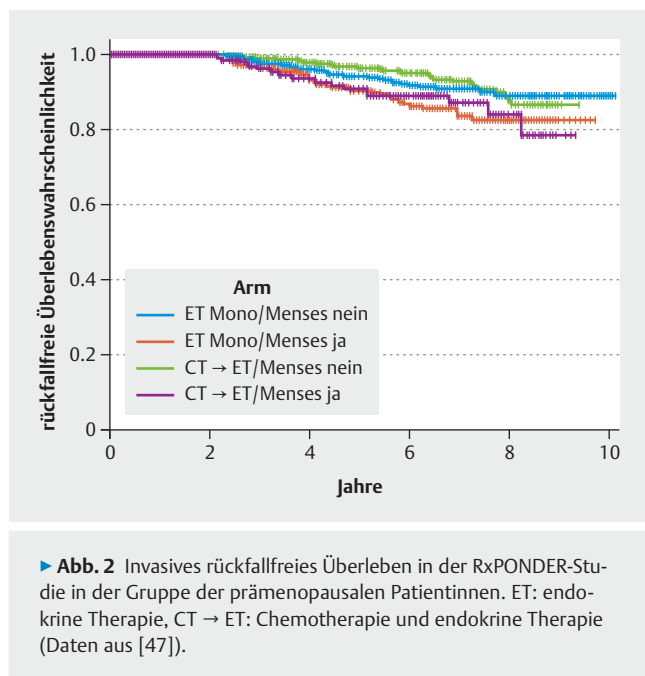
tion (vorzeitige Ovarialinsuffizienz) zugrunde liegt, wäre eine weitere Option zu untersuchen, ob bei prämenopausalen Patientinnen eine ovarielle Suppression durchgeführt werden kann, um diesen Patientinnen die Chemotherapie zu ersparen. Auch die Ergebnisse der ADAPT-Studie zeigten, dass junge Frauen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten, einem Recurrence Score ≤ 25 und einem guten Ansprechen ($Ki67_{post} \leq 10\%$) auf eine kurze präoperative endokrine Therapie ein exzellentes metastasenfreies 5-Jahres-Überleben haben. Dies weist darauf hin, dass bei optimaler Wirksamkeit der endokrinen Therapie auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte [45].

In einer Analyse der deutschen SUCCESS-Studien hatten 39% von mehr als 1150 prämenopausalen Patientinnen unter 45 Jahren nach der Chemotherapie keine Periodenblutung mehr [46]. Dass dieser Anteil der Patientinnen von ca. 40% dem prognostischen Effekt in den Multigenstudien entspricht, ist eine Hypothese und muss erst noch belegt werden. Vor diesem Hintergrund sind Analysen, wie sie nun auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium vorgestellt worden sind, von besonderer Bedeutung. Die Daten der RxPONDER-Studie sind diesbezüglich als Post-hoc-Analyse der Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen ($n = 1654$) detailliert ausgewertet worden [47]. In der jetzt vorgestellten Analyse mit 6,1 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit (vorher 5,3 Jahre) bestätigte sich der Chemotherapie-Benefit für prämenopausale Patientinnen in Bezug auf das rückfallfreie Überleben (HR = 0,64; 95%-KI: 0,47–0,87) und das fernmetastasenfreie Überleben (HR = 0,66; 95%-KI: 0,45–0,97) zugunsten der Therapie mit Chemotherapie und endokriner Therapie, verglichen mit der alleinigen endokrinen Therapie [47]. Nach einer Chemotherapie hatten ca 75% der Frauen im Chemotherapiearm und ca. 50% im endokrinen Monotherapiearm in den ersten 6 Monaten nach Randomisation keine Periodenblutung mehr. Auch wenn keine formale Analyse diesbezüglich durchgeführt worden war, scheint wohl insbesondere bei Patientinnen, bei denen die Periodenblutung fort dauerte, kein Unterschied zwischen Patientinnen mit einer alleinigen endokrinen Therapie vs. einer Behandlung mit Chemotherapie zu bestehen. Bei Patientinnen, deren Periodenblutung sistiert hatte, schien ein diskreter Benefit in der Gruppe der chemotherapierten Patientinnen vorhanden zu sein (► **Abb. 2**).

Es bleibt eine Fragestellung für kommende Studien, wie die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren ist, bei denen ohne Prognoseverschlechterung für die Patientin auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Bis dahin muss in dieser Gruppe eine Chemotherapie je nach Patientinnen- und Krankheitscharakteristiken in Erwägung gezogen werden. Die Bestimmung des endokrinen Ansprechens mittels einer kurzen präoperativen endokrinen Therapie analog dem Vorgehen in den ADAPT-Studien kann hier ggf. hilfreich sein.

CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Situation

Trotz des negativen Ergebnisses der PALLAS-Studie, welche die zusätzliche adjuvante Therapie mit 2 Jahren Palbociclib untersuchte [48], ist nun die finale Analyse mit 469 Ereignissen (zuvor 313) vorgestellt worden [49]. In Bezug auf den primären Endpunkt (invasives, rückfallfreies Überleben) zeigte sich keine Änderung. Die Hazard Ratio betrug 0,96 (95%-KI: 0,81–1,14). In der Subgrup-



► **Abb. 2** Invasives rückfallfreies Überleben in der RxPONDER-Studie in der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen. ET: endokrine Therapie, CT → ET: Chemotherapie und endokrine Therapie (Daten aus [47]).

penalyse konnte ebenfalls keine Gruppe identifiziert werden, die eine besonders hohe Wirksamkeit zeigte. Zuvor war diskutiert worden, dass das Risikoprofil in der Studienpopulation eventuell nicht hoch genug definiert worden war, um einen Unterschied zu zeigen. Auch dieses konnte durch die aktuelle Subgruppenanalyse nicht bestätigt werden. Es schien überdies so zu sein, dass Patientinnen mit negativen Lymphknoten einen höheren Benefit durch die Einnahme von Palbociclib hatten (HR: 0,63; 95%-KI: 0,37–1,08) verglichen mit Patientinnen mit positiven Lymphknoten (Hazard Ratios zwischen 0,89 und 1,09) [49]. Die adjuvante MonarchE-Studie hatte bereits positive Ergebnisse ergeben, woraufhin Abemaciclib für die adjuvante Behandlung von Hochrisikopatientinnen in den USA zugelassen wurde [50]. Die ersten, frühen Analysen der adjuvanten Ribociclib-Studie Natalee/TRIO-033 werden Ende des Jahres 2022 erwartet [51]. In Deutschland laufen noch die ADAPT^{cycle}- und ADAPT^{late}-Studie zur Bedeutung von CDK 4/6 beim frühen Mammakarzinom.

In Europa ist eine Zulassung von Abemaciclib in Kürze (Stand März 2022) zu erwarten, da die EMA eine Empfehlung bereits ausgesprochen hat [52]. Die Empfehlung für die entsprechende Indikation bezieht sich auf die Kombination von Abemaciclib mit endokriner Therapie bei HER2-negativem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom mit einem positiven Lymphknotenstatus und einem hohen Rückfallrisiko. Somit wird in naher Zukunft eine breite Einführung von Abemaciclib bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom zu erwarten sein. Insbesondere, wenn diese Therapie eine breite Anwendung finden wird, werden Themen wie Therapieadhärenz und das Toxizitätsmanagement sicher wieder in den Fokus der adjuvanten endokrin basierten Therapie rücken. In einer kürzlichen Publikation wurden neben der Lebensqualität auch die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen beschrieben. Im Abemaciclib-Arm lagen die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen bei 18,5% [53]. Auch von Aromatasehemmern

ist bekannt, dass sie in der adjuvanten Situation in einer ähnlichen Frequenz abgebrochen werden [54]. Inwieweit Abemaciclib oder der Aromatasehemmer hierzu beiträgt, ist sicherlich Gegenstand künftiger Forschung.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Degradierer

Die selektiven Östrogen-Rezeptor-Degradierer (SERDs) werden zurzeit in vielen klinischen Studien in der metastasierten Situation und bei frühen Krankheitsstadien untersucht [55,56]. Nachdem Fulvestrant nicht bis in die adjuvante Situation entwickelt wurde [57], wird große Hoffnung in die oralen SERDs gesetzt, dass sie die adjuvante endokrine Therapie noch einmal verbessern. Adjuvante Studien wie die liDERA/TRIO-045- oder die AMEERA-6-Studie rekrutieren bereits. Deswegen ist es wichtig, Informationen zu sammeln, um die Wirkweise der SERDs bei Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien zu untersuchen. Eine dieser Studien ist die neoadjuvante coopERA-Studie, die den Aromatasehemmer Anastrozol mit dem SERD Giredestrant verglichen hat. Hier zeigte sich bei der finalen Analyse der Ki-67-Reduktion nach 2 Wochen, dass Giredestrant den Ki-67-Wert relativ um 75% und Anastrozol um 67% reduzierte. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,043$) [58]. Nach der positiven EMERALD-Studie [59] und der positiven coopERA-Studie [58] besteht eine gute Rationale, die SERDs auch in den frühen Krankheitsstadien zu untersuchen.

Immuntherapien in frühen Krankheitsstadien

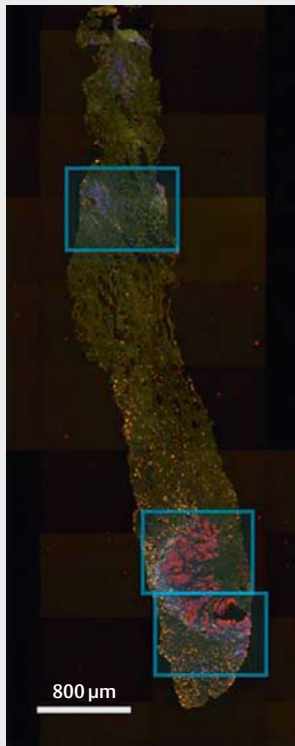
Neueste Biomarker-Analysemethoden (Spatial Transcriptomics) in klinischen Studien angekommen

Mit der NeoTRIP-Studie ist eine Biomarkerstudie vorgestellt worden, die ein Methodenprinzip für Biomarker nutzt, das in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird. Deswegen wird diese Analyse hier kurz beschrieben: Wenn viele Gene analysiert werden (wie in üblichen Multigentests), beruhen die Analysemethoden bislang darauf, dass ein Teil des Tumors in seiner Gesamtheit lysiert wurde und somit ein Durchschnitt aller enthaltenen Zellen untersucht wurde. Dieses konnte zwar durch das Abpräparieren von Tumorebenen in Bezug auf den Tumorgehalt maximiert werden, aber letztendlich konnte nicht ausgeschlossen werden, dass auch Zellen der Tumorumgebung in dem Analysat enthalten waren. Durch die Entwicklung neuer Analysemethoden ist es nun möglich, eine Vielzahl von Markern in situ, bei erhaltenem Gewebeschnitt oder durch eine räumliche Markierung der untersuchten Biomaterialien lokal differenziert im Tumor zu untersuchen [60,61].

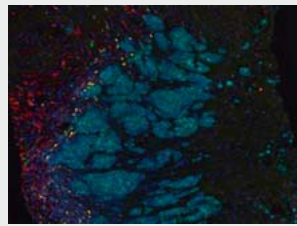
Dies ermöglicht die Zuordnung von Expressionssignalen zu gewissen Zelltypen, aber auch die Möglichkeit zu untersuchen, welche räumliche Anordnung gewisse Zellen zueinander haben [60,61]. Diese Verfahren werden mit den Begriffen „Spatial Genomics“ oder „Spatial Transcriptomics“ bezeichnet. ► **Abb. 3** zeigt ein Beispiel, wie solche Verfahren auf einen histologischen Schnitt beim Mammakarzinom angewendet werden können.

Im Rahmen der NeoTRIP-Studie, die eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel mit einer Therapie mit Carboplatin, nab-Paclitaxel und Atezolizumab verglich, wurden nun solche Analysen durchgeführt [62]. Insgesamt 43 Marker, die zwischen

Multiplexfärbung

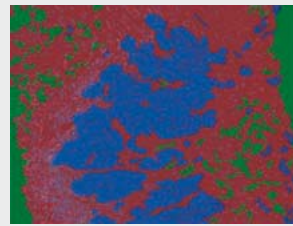


Unmixing

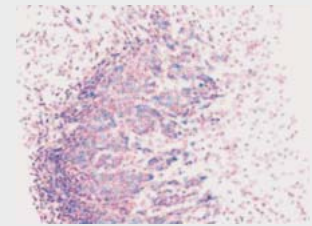


Segmentierung

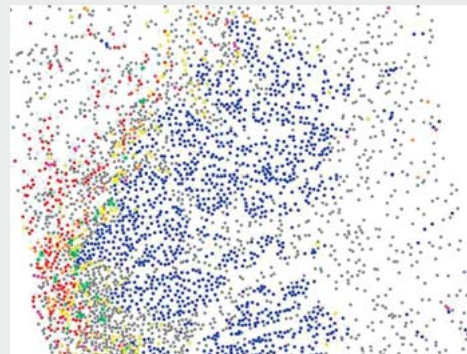
Gewebeesegment



Zellsegmentierung



Zelltypen und Abstände



Tumor
B-Zelle
Makrophage
CTL
T reg
T Helfer

► **Abb. 3** Beispiel für eine Multiplex-Analyse mehrerer Biomarker und mögliche Analysemethoden der räumlichen Anordnung (Spatial Proteomics, Bild mit freundlicher Genehmigung von Barbara Seliger und Chiara Massa, Halle).

Immunzellen und epithelialen Zellen unterscheiden können, wurden mittels eines auf Antikörpern und Massenspektroskopie beruhenden Systems [63] bei 237 der 280 eingeschlossenen Patientinnen untersucht. In der Tat konnten 2 Muster erkannt werden, die bei mit Atezolizumab behandelten Patientinnen eine hohe pCR-Rate (ca. 65%) und eine niedrige pCR-Rate (ca. 25–35%) vorherzusagen konnten, während bei Patientinnen, die nur mit Chemotherapie behandelt worden waren, kein prädiktiver Wert des spatialen Musters nachgewiesen werden konnte [62].

Diese Art von Biomarkeranalysen wird in den nächsten Jahren breiter verfügbar sein und mit hoher Wahrscheinlichkeit neue Einblicke in die Tumorbilogie geben, insbesondere in die Art, wie gewisse Zelltypen miteinander interagieren. Für das Verständnis der Immuninteraktion zwischen Tumorzellen und Immunzellen im Tumor und in den Lymphknoten werden diese Verfahren neue, hoffentlich klinisch relevante Einblicke in die Tumor-Mikroumgebungs-Interaktionen geben.

Sensitivitätsanalysen zur Bestätigung der Effekte der Immuntherapien

Pembrolizumab wurde in den USA bereits zur neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien basierend auf der Analyse des ereignisfreien Überlebens zugelassen [64, 65]. Das er-

eignisfreie Überleben konnte nach 3 Jahren um absolute 7,7% verbessert werden (von 76,8% mit einer platinhaltigen Chemotherapie ohne Pembrolizumab auf 84,5% unter Hinzunahme von Pembrolizumab) [64]. Dies entsprach einer Hazard Ratio von 0,63 (95%-KI: 0,48–0,82) [64]. Nun wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit dieser Analyse zu testen. Hierbei wurden zusätzlich zu den Ereignissen wie Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder Tod die Ereignisse sekundäres Karzinom, Therapiebeginn bei Metastasen oder positive Schnittränder bei der Operation mit hinzugenommen. Bei diesen Sensitivitätsanalysen zeigte sich kein Hinweis auf eine höhere oder niedrigere Effektivität des Pembrolizumabs. Alle Hazard Ratios lagen zwischen 0,63 und 0,65 [66].

Auch Subgruppenanalysen nach Tumorstadium oder Nodalstatus zeigten keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit des Pembrolizumabs. Die Hazard Ratio bei nodal negativen Patientinnen betrug 0,58 (95%-KI: 0,37–0,91) und bei nodal positiven 0,65 (95%-KI: 0,46–0,91). Eine Stratifizierung nach AJCC-Krankheitsstadium zeigte eine Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI: 0,42–0,86) im Stadium II und 0,68 (95%-KI: 0,45–1,03) im Stadium III [66].

Überlebensanalysen der OlympiA-Studie präsentiert

Adjuvante Therapie mit Olaparib bringt einen Gesamtüberlebensvorteil

In der OlympiA-Studie wurde bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko in frühen Krankheitsstadien getestet, ob eine 12-monatige adjuvante Therapie mit Olaparib das invasive rückfallfreie Überleben (iDFS) verbessern kann. In der initialen Veröffentlichung 2021 konnte mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren und 1836 randomisierten Patientinnen gezeigt werden, dass das iDFS mit einer HR von 0,58 (95%-KI: 0,41–0,82) verbessert werden konnte [1]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich in der Interimsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,68; 95%-KI: 0,44–1,05; $p = 0,02$) [1]. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren ist nun die nächste Interimsanalyse vorgestellt worden [5]. Das mediane PFS was nunmehr 0,63 (95%-KI: 0,50–0,78). Auch in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in dieser Interimsanalyse nun die statistische Signifikanz erreicht mit einer Hazard Ratio von 0,68 (95%-KI: 0,47–0,97, $p = 0,009$) [5]. In den USA wurde die adjuvante Therapie mit Olaparib basierend auf diesen Daten am 11.03.2022 zugelassen. Sie wird sich sicher auch in Europa nach der Zulassung als neuer Therapiestandard etablieren.

Ausblick

Einige der aktuellen Fragestellungen sind von hoher Relevanz, weil sie einen direkten Effekt auf die Lebensqualität und die Effektivität aktueller Therapien haben. Insbesondere für prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom sollte bald geklärt werden, ob und welche Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Hierauf sollten sich die wissenschaftlichen Anstrengungen fokussieren. In Bezug auf neue Therapien sind die großen adjuvanten Studien mit SERDs angelaufen und auch weitere Studien sind schon seit Langem initiiert. Die Frage, ob Trastuzumab-Deruxtecan in der HER2-positiven postneoadjuvanten Situation einen Vorteil gegenüber T-DM1 bringt, wird momentan in der DESTINY-B05/Trudy/AGO-B50-Studie untersucht. Die Astefania-Studie untersucht, ob die Wirkung von T-DM1 in diesem Setting durch eine Immuntherapie mit Atezolizumab verbessert werden kann. Ob das Anti-TROP2 ADC Sacituzumab-Govitecan bei triple-negativen Patientinnen in der postneoadjuvanten Situation eine gute Ergänzung zur momentanen Therapie ist, wird zurzeit in der SASCIA-Studie untersucht. Auch individualisierte, an den genetischen Veränderungen des resistenten Resttumorgewebes nach neoadjuvanter Chemotherapie angepasste, postneoadjuvante Therapien werden in innovativen Studienkonzepten mit umfangreichen translationalen Begleitprogrammen untersucht.

Somit sollten in den nächsten Jahren wieder neue Erkenntnisse zu erwarten sein, welche die Therapie verbessern und gegebenenfalls unnötige Therapien mit den damit verbundenen Toxizitäten wie auch Lebensqualitätseinschränkungen vermeiden.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowsen.de, Lilly, Pfizer, MSD, Gilead, Daiichi Sankyo, Sanofi, Hexal 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

B. A. hat von AstraZeneca, Gilead, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo und Pfizer Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.
M. B.-P. hat von AstraZeneca, Gilead, Roche, Novartis, Eli Lilly, MSD, Eisai, pfm, Amgen, Seagen, Daiichi Sankyo und Pfizer Honorare für Vorlesungen und die Ausübung einer beratenden Funktion sowie von Mammutome, Endomag und Merit Medical Studienbeihilfen erhalten.
E. B. hat von Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, B Braun und onkowsen.de für Beratung, klinisches Forschungsmanagement oder medizinische Aus- und Weiterbildung Honorare erhalten.
S. B. hat keinen Interessenkonflikt.
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 Vorlesungen 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 Vorlesungen 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, Cellgene und Johnson & Johnson Forschungsbeihilfen und/oder Honorare erhalten.
H.-C. K. hat von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lilly, SurgVision, Onkowsen, 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, Gilead, GSK, L'Oréal, MSD, Novartis, Onkowsen, 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 Vorlesungen 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, Onkowsen, 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 Onkowsen 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, Onkowsissen.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 Vorlesungen erhalten.

K. S. hat keinen Interessenkonflikt.

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 Vorlesungen von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen und Vifor Honorare erhalten.

M. T. hat in beratenden Gremien bei AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Exact Sciences, 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 Vorlesungen 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, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, PUMA Biotechnology, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre.

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 Vorlesungen erhalten.

R. W. hat von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Gilead, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, PumaBiotechnology, Riemsler, Roche, Sandoz/Hexal, Sanofi Genzyme, Seattle Genetics/Seagen, Tesaro Bio, Teva, VeracYTE und Viatrix Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

Literatur

- [1] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
- [2] 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. doi:10.1056/NEJMoa1802905
- [3] Robson M, Im S-A, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
- [4] Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2717–2724. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1891
- [5] Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD et al. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Ann Oncol* 2022; ESMO Virtual Plenary VP1–2022
- [6] Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* 2021; 16: 214–227. doi:10.1159/000516419
- [7] 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. doi:10.1159/000508736
- [8] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 224–245. doi:10.1159/000501000
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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. doi:10.1093/jnci/djy106
- [12] Foulkes WD. The ten genes for breast (and ovarian) cancer susceptibility. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 259–260. doi:10.1038/s41571-021-00491-3
- [13] Müller V, Welslau M, Lüftner D et al. Update Breast Cancer 2022 Part 2 – Advanced Stage Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 590–600. doi:10.1055/a-1811-6148
- [14] 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
- [15] Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4274–4282. doi:10.1200/JCO.20.02151
- [16] Kar SP, Beesley J, Amin AI, Olama A et al. Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types. *Cancer Discov* 2016; 6: 1052–1067. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1227
- [17] 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
- [18] Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2750–2760. doi:10.1200/JCO.2016.66.5844
- [19] 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. doi:10.1056/NEJMoa1913948
- [20] Dunning AM, Michailidou K, Kuchenbaecker KB et al. Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nat Genet* 2016; 48: 374–386. doi:10.1038/ng.3521
- [21] Wu L, Shi W, Long J et al. A transcriptome-wide association study of 229,000 women identifies new candidate susceptibility genes for breast cancer. *Nat Genet* 2018. doi:10.1038/s41588-018-0132-x
- [22] Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. *Nat Commun* 2016; 7: 11375. doi:10.1038/ncomms11375
- [23] 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. doi:10.1055/a-0603-4350

- [24] Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K. Breast Cancer Prevention: Time for Change. *JCO Oncol Pract* 2021; 17: 709–716. doi:10.1200/OP.21.00343
- [25] Nangia JR, Rimawi MF. Breast Cancer Prevention: Where Are We? *JCO Oncol Pract* 2021; 17: 720–722. doi:10.1200/OP.21.00605
- [26] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020; 324: 369–380. doi:10.1001/jama.2020.9482
- [27] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333. doi:10.1001/jama.288.3.321
- [28] 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. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X
- [29] Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5747–5754. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2338
- [30] Wurfel 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. doi:10.1159/000486949
- [31] Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines* 2019; 4: 7. doi:10.1038/s41541-019-0103-y
- [32] Antonarelli G, Corti C, Tarantino P et al. Therapeutic cancer vaccines re-vamping: technology advancements and pitfalls. *Ann Oncol* 2021; 32: 1537–1551. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.2153
- [33] Corti C, Giachetti P, Eggermont AMM et al. Therapeutic vaccines for breast cancer: Has the time finally come? *Eur J Cancer* 2022; 160: 150–174. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.027
- [34] Van Hoecke L, Verbeke R, Dewitte H et al. mRNA in cancer immunotherapy: beyond a source of antigen. *Mol Cancer* 2021; 20: 48. doi:10.1186/s12943-021-01329-3
- [35] Hashimoto S, Noguchi E, Bando H et al. Neoantigen prediction in human breast cancer using RNA sequencing data. *Cancer Sci* 2021; 112: 465–475. doi:10.1111/cas.14720
- [36] Li W, Amei A, Bui F et al. Impact of Neoantigen Expression and T-Cell Activation on Breast Cancer Survival. *Cancers (Basel)* 2021. doi:10.3390/cancers13122879
- [37] Reimann H, Nguyen A, Sanborn JZ et al. Identification and validation of expressed HLA-binding breast cancer neoepitopes for potential use in individualized cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2021. doi:10.1136/jitc-2021-002605
- [38] Gerber B, Heintze K, Stubert J et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 613–624. doi:10.1007/s10549-011-1532-0
- [39] Mittendorf EA, Bellon JR, King TA. Regional Nodal Management in Patients With Clinically Node-Negative Breast Cancer Undergoing Upfront Surgery. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2273–2280. doi:10.1200/JCO.19.02891
- [40] Bradley R, Braybrooke J, Gray R et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in pre-menopausal women with estrogen receptor positive early stage breast cancer treated with ovarian suppression: A patient level meta-analysis of 7,030 women in four randomised trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS2-04
- [41] Regan MM, Walley BA, Fleming GF et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs. tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS2-05
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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
- [45] Nitz UA, Gluz O, Kümmel S et al. Endocrine therapy response and 21-Gene Expression Assay for therapy guidance in HR+/HER2- early breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; in press
- [46] Ruddy KJ, Schaid DJ, Partridge AH et al. Genetic predictors of chemotherapy-related amenorrhea in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2019; 112: 731–739.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.05.018
- [47] Kalinsky KM, Barlow WE, Gralow JR et al. Distant-disease free interval in participants (pts) with 1–3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and her2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < or = 25 randomized to endocrine therapy (ET) ± chemotherapy (CT): SWOG s1007 (RxPONDER). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021; 2021: GS2-07
- [48] Mayer EL, Dueck AC, Martin M et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 212–222. doi:10.1016/S1470-2045(20)30642-2
- [49] Gnani M, Dueck AC, Frantal S et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2022; 40: 282–293. doi:10.1200/JCO.21.02554
- [50] 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
- [51] Precisiononcologynews.com. Novartis Anticipating Radioligands, New Precision Therapies to Continue Oncology Segment Growth. 2022. Online (Stand: 02.02.2022): <https://www.precisiononcologynews.com/cancer/novartis-anticipating-radioligands-new-precision-therapies-continue-oncology-segment-growth/#Yf6ALvgxkuU>
- [52] European Medicines Agency. Verzenio. 2022. Online (Stand: 19.05.2022): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_en.pdf
- [53] Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F et al. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study. *Ann Oncol* 2022. doi:10.1016/j.annonc.2022.03.006
- [54] Nabieva N, Kellner S, Fehm T et al. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol* 2018; 29: 186–192. doi:10.1093/annonc/mdx630
- [55] Lüftner D, Schütz F, Stickeler E et al. Update Breast Cancer 2021 Part 5 – Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022. doi:10.1055/a-1724-9569
- [56] Thomssen C, Fehm TN, Stickeler E et al. Update Breast Cancer 2021 Part 4 – Prevention and Early Stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022. doi:10.1055/a-1724-9639
- [57] Ruiz-Borrego M, Guerrero-Zotano A, Bermejo B et al. Phase III evaluating the addition of fulvestrant (F) to anastrozole (A) as adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2-) early breast cancer (EBC): results from the GEICAM/2006–10 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177: 115–125. doi:10.1007/s10549-019-05296-8

- [58] Hurvitz SA, Quiroga V, Park YH et al. Neoadjuvant giredestrant (GDC-9545) + palbociclib versus anastrozole + palbociclib in postmenopausal women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, untreated early breast cancer: Primary analysis of the randomized, open-label, phase II coopERA breast cancer study. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021*; 2021: GS1-07
- [59] Bardia A, Neven P, Streich G et al. Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs. investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021*; 2021: GS2-02
- [60] Wang N, Li X, Wang R et al. Spatial transcriptomics and proteomics technologies for deconvoluting the tumor microenvironment. *Biotechnol J* 2021; 16: e2100041. doi:10.1002/biot.202100041
- [61] Longo SK, Guo MG, Ji AL et al. Integrating single-cell and spatial transcriptomics to elucidate intercellular tissue dynamics. *Nat Rev Genet* 2021; 22: 627–644. doi:10.1038/s41576-021-00370-8
- [62] Bianchini G, Wang XQ, Danenberg E et al. Single-cell spatial analysis by imaging mass cytometry and immunotherapy response in triple-negative breast cancer (TNBC) in the NeoTRIPaPDL1 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021*; 2021: GS1-00
- [63] Keating SM, Taylor DL, Plant AL et al. Opportunities and Challenges in Implementation of Multiparameter Single Cell Analysis Platforms for Clinical Translation. *Clin Transl Sci* 2018; 11: 267–276. doi:10.1111/cts.12536
- [64] 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
- [65] 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; 32: VP7-2021. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.014
- [66] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs. placebo as adjuvant treatment for early-stage high-risk triple-negative breast cancer (TNBC). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021*; 2021: GS1-01
- [67] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652–1662. doi:10.1093/jnci/dji372
- [68] Powles TJ, Ashley S, Tidy A et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 283–290. doi:10.1093/jnci/djk050
- [69] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 67–75. doi:10.1016/S1470-2045(14)71171-4
- [70] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 117–122. doi:10.1016/S0140-6736(19)32955-1
- [71] Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381–2391. doi:10.1056/NEJMoa1103507