

Update Mammakarzinom 2022 Teil 5 – Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2022 Part 5 – Early Stage Breast Cancer



Autoren

Tanja N. Fehm¹, Manfred Welslau², Volkmar Müller³, Diana Lüftner⁴, Florian Schütz⁵, Peter A. Fasching⁶, Wolfgang Janni⁷, Christoph Thomssen⁸, Isabell Witzel³, Milena Beierlein⁶, Erik Belleville⁹, Michael Untch¹⁰, Marc Thill¹¹, Hans Tesch¹², Nina Ditsch¹³, Michael P. Lux¹⁴, Bahriye Aktas¹⁵, Maggie Banys-Paluchowski¹⁶, Cornelia Kolberg-Liedtke¹⁷, Andreas D. Hartkopf⁷, Achim Wöckel¹⁸, Hans-Christian Kolberg¹⁹, Nadia Harbeck²⁰, Elmar Stickeler²¹

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, Buckow; Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Brandenburg
- 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
- 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, Paderborn
- 15 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen
- 18 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 19 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 20 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich
- 21 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen

Key words

breast cancer, surgery, chemotherapy, therapy standard

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Chirurgie, Chemotherapie, Therapiestandard

eingereicht 27. 11. 2022

angenommen 27. 12. 2022

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 289–299

DOI 10.1055/a-2018-9053

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung von Pembrolizumab, Olaparib und Abemaciclib verändert. Diese und weitere Substanzen dieser Wirkstoffklassen werden derzeit in verschiedenen Indikationen getestet. Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Ergebnisse zusammen, die entweder auf den großen Kongressen wie dem ESMO 2022 oder kürzlich in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht worden sind. Es wird berichtet von neu entdeckten Brustkrebsgenen, Atezolizumab in der Neoadjuvanz bei HER2-positiven Patientinnen, Langzeitdaten aus

der Aphinity-Studie und vom Effekt von Lokalanästhetika, die präoperativ peritumoral appliziert wurden, auf die Prognose. Ebenso werden solide Daten zum dynamischen Ki-67 aus den ADAPT-Studien vorgestellt.

ABSTRACT

The treatment of patients with early stage breast cancer has changed in recent years due to the introduction of pembrolizumab, olaparib, and abemaciclib. These and other drugs with the same class of active ingredient are currently in trial for various indications. This review article summarizes the latest results that have either been presented at major conferences such as the ESMO 2022 or published recently in international journals. This includes reports on newly discovered breast cancer genes, atezolizumab in neoadjuvant therapy in HER2-positive patients, long-term data from the APHINITY study, and on how preoperative peritumoral application of local anesthetics can influence the prognosis. We also present solid data on dynamic Ki-67 from the ADAPT studies.

Einleitung

Nach vielen Jahren der Bestrebungen, die Therapie bei Mammakarzinompatientinnen in frühen Krankheitsstadien zu deeskalieren, sind mit Olaparib, Pembrolizumab und Abemaciclib in den letzten Jahren neue Substanzen in die Behandlung von Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien eingeführt worden, die die Therapie wieder eskalieren, jedoch subtypspezifisch mit dem Versuch, die Patientinnengruppe für die höchste Wirksamkeit zu definieren. Vor diesem Hintergrund ist die Frage nach der Prognoseeinschätzung wieder von besonderer Bedeutung. Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven (HRpos)/HER2-negativen (HER2neg) Mammakarzinomen werden nun zunehmend Langzeit-Beobachtungsdaten vorgestellt, die auch helfen können, die Prognose dieser Patientinnengruppe besser zu verstehen. Die Deeskalationskonzepte behalten je nach vorliegender Situation natürlich ihren Stellenwert. Auch in diesem Zusammenhang gibt es neue Daten. Im Folgenden sind diese Themen ebenso dargestellt wie aktuelle Aspekte der Prävention und der Behandlung von HER2-positiven Patientinnen in frühen Krankheitsstadien.

Prävention**Größte Studie zu neuen Risikovarianten veröffentlicht**

In den letzten 15 Jahren sind zusätzlich zu den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 weitere mittelgradig penetrante und niedrig penetrante Genvarianten beschrieben worden, die bis zu 40% des familiären Brustkrebsrisikos erklären können. In den entsprechenden Arbeiten wird das familiäre Brustkrebsrisiko definiert als ein Risiko, welches durch die Familiengeschichte auf das doppelte des normalen Risikos erhöht wird. Den größten Anteil der Erklärungen lieferten hierbei die häufig in der Bevölkerung vorkommenden, niedrig penetranten Single-Nucleotide-Polymorphismen

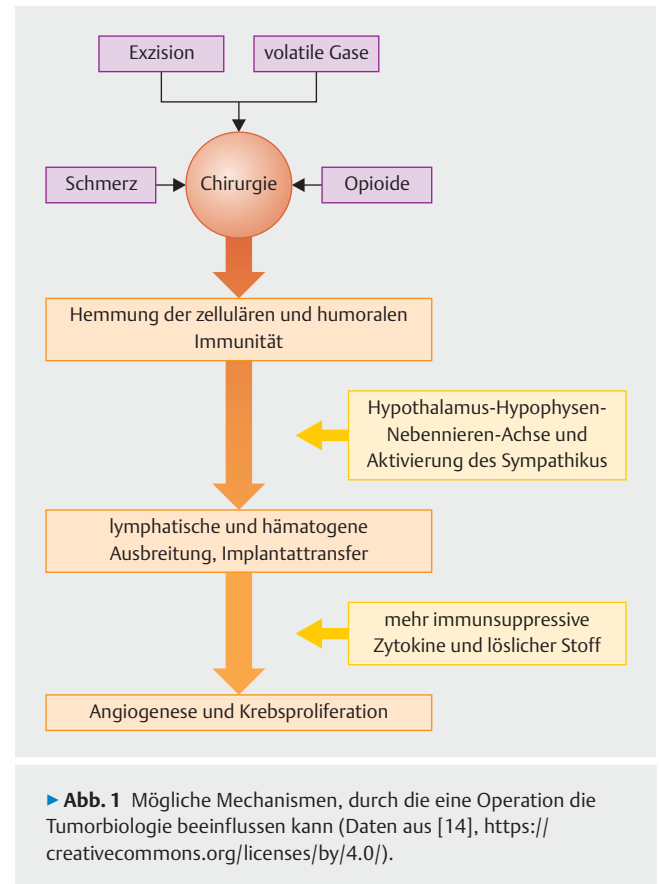
(SNPs). Für die Beschreibung dieser Risiken waren wegen der hohen Anzahl untersuchter Varianten immer größere Studien mit immer größeren Fallzahlen notwendig, nicht nur wegen des teilweise geringen Einflusses der einzelnen Varianten, sondern auch wegen der Problematik des multiplen Testens bei einer hohen Anzahl durchgeführter statistischer Tests. Nun ist die bislang größte Studie in diesem Zusammenhang veröffentlicht worden [1]. In dieser Studie sind Daten von 160 500 Patientinnen mit Mammakarzinom und von 226 196 gesunden Kontrollpersonen zusammen untersucht worden. Sie umfasst demnach sowohl klinische als auch genetische Informationen zu insgesamt 386 696 Individuen. In der Studie konnten 17 Genloci in 14 Genen identifiziert werden, die bislang noch nicht bekannt waren. Die restlichen identifizierten 124 Gene waren in bereits bekannten Genregionen. ► **Tab. 1** gibt einen Überblick über die neu identifizierten Gene, die bei der Entstehung eines Mammakarzinoms eine wichtige Rolle einnehmen könnten.

Während der COVID-19-Pandemie ist die Nutzung und Herstellung von mRNA-Impfstoffen in den Fokus der wissenschaftlichen Gemeinschaft gerückt. Vor der Pandemie gab es einige Anstrengungen, diese Plattformen für ein schnelles Herstellen von Krebs-Impfstoffen zu benutzen [2–4], um z. B. Impfstoffe gegen mögliche Neoantigene zu therapeutischen oder präventiven Zwecken zu entwickeln [5–7]. Auch beim Mammakarzinom ist bekannt, dass ein klinisch relevanter Teil der Patientinnen eine deutliche Immunreaktion entwickelt, die mit der Therapieeffektivität oder Prognose assoziiert werden konnte [8–10]. Aber auch Antigene, die bekannterweise bei Mammakarzinomtumoren vorkommen, stehen im Fokus von Impfbemühungen [11]. Nun sind zum ersten Mal Daten mit einem neuen DNA-Plasmid basierten Vakzin veröffentlicht worden [12]. In dieser Phase-I-Studie wurde ein DNA-Plasmid, das die intrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors kodiert, in verschiedenen Dosen getestet [12]. Bei den eingeschlossenen Patientinnen, welche die höchste Dosis erhielten,

► **Tab. 1** Neu entdeckte Genloci, die mit dem Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht werden konnten (nach [1]).

Chromosom	Name des Gens, das der Variante am nächsten kommt	HR
2p22.1	<i>SLC8A1</i>	0,97 (0,96, 0,98)
5q13.2	<i>LINC02056*</i>	0,96 (0,95, 0,98)
5q35.2	<i>CPEB4*</i>	0,97 (0,96, 0,98)
6p21.2	<i>CDKN1A</i>	0,97 (0,96, 0,98)
6q22.31	<i>HSF2*</i>	1,05 (1,03, 1,07)
6q27	<i>AFDN</i>	1,06 (1,04, 1,07)
7p21.2	<i>ENSG00000224330*</i>	1,03 (1,02, 1,04)
8p22	<i>PCM1</i>	1,03 (1,02, 1,04)
10q21.1	<i>PRKG1</i>	1,03 (1,02, 1,04)
11q23.1	<i>ALG9</i>	1,03 (1,02, 1,04)
11q23.3	<i>PCSK7</i>	1,06 (1,04, 1,08)
12q13.3	<i>INHBE</i>	0,97 (0,96, 0,98)
15q22.2	<i>TLN2</i>	1,03 (1,02, 1,05)
18p11.21	<i>LDLRAD4</i>	1,03 (1,02, 1,05)
20q11.23	<i>PHF20</i>	1,05 (1,03, 1,07)
10q26.11	<i>DENND10</i>	0,86 (0,81, 0,90)
17p13.2	<i>ZZEF1</i>	1,13 (1,09, 1,18)

* Variante in Gennachbarschaft lokalisiert



► **Abb. 1** Mögliche Mechanismen, durch die eine Operation die Tumorbio­logie beeinflussen kann (Daten aus [14], <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

konnte auch die größte Reaktion in Bezug auf eine Typ-1-Immuntantwort registriert werden. Auch nach Ende der 3-monatlichen intradermalen Injektionen konnte bei einem Teil der Patientinnen eine bleibende Immunantwort nach 16 Wochen festgestellt werden. Diese Daten zeigen, dass in naher Zukunft diese Art der Behandlung sowohl im therapeutischen Bereich als auch im präventiven Bereich in weiteren klinischen Studien untersucht werden kann. Nachdem sich die primäre Prävention bislang zumeist auf hormonrezeptorpositive Karzinome konzentriert hatte, wäre ein solcher Ansatz in der Lage, auch Tumoren in den Fokus zu nehmen, die zu den aggressiveren Subtypen – wie HER2-positiv – gehören.

Neue operative Daten mit neuen Ansätzen

Präoperative Infiltration mit Lokalanästhetikum mit Einfluss auf die Prognose?

Eine kürzlich präsentierte, randomisierte Studie aus Indien zum Einfluss von Lokalanästhetika auf die Prognose primärer Brustkrebspatientinnen [13] wurde kontrovers diskutiert.

Die Studie hypothesierte, dass die präoperative, peritumorale Applikation von Lokalanästhetika einen Einfluss auf die Prognose von Brustkrebspatientinnen haben könnte. In der Tat werden im Zusammenhang mit der Operation verschiedene mögliche, modifizierende Einflüsse auf molekulare Signalwege diskutiert, wie Opioidgabe, Stress, Hypoxie und andere [14]. ► **Abb. 1** gibt einen

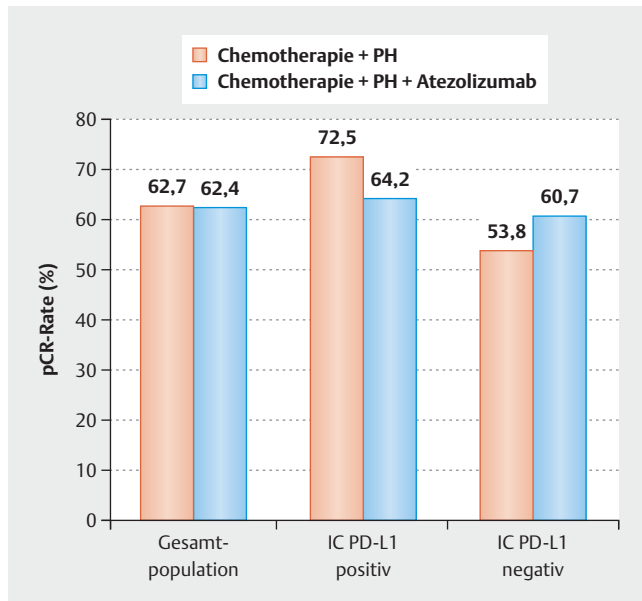
Überblick über diese Faktoren. Ebenso wird hypothesiert, dass Lokalanästhetika einige dieser ungewollten molekularen Veränderungen blockieren können [14].

Die kürzlich vorgestellte Studie randomisierte insgesamt 1583 Mammakarzinompatientinnen zu einer präoperativen, peritumorale Injektion von Lokalanästhetika vs. keine Applikation. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 72 Monate. Sowohl in Bezug auf das rückfallfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben zeigten sich Unterschiede zugunsten einer präoperativen peritumorale Lokalanästhetika-Injektion. Die Hazard Ratio (HR) für das rückfallfreie Überleben war 0,74 (95%-KI: 0,58–0,95), und die HR für das Gesamtüberleben betrug 0,53 (95%-KI: 0,53–0,94) [14]. Bei unzureichender Darstellung der Studienpopulation und fehlender Evidenz über die tatsächlichen Wirkmechanismen müssten die Studienergebnisse voll publiziert sein und nun in weiteren Studien reproduziert werden, bevor sie Anwendung in der klinischen Praxis finden könnten.

Neue Daten bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ohne klinische Relevanz

Atezolizumab in der Neoadjuvanz

Pembrolizumab ist für Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) und hohem Rückfallrisiko in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung zugelassen [15, 16]. Es



► **Abb. 2** pCR-Raten in der Impassion050-Studie (Daten aus [17]).

verbessert das ereignisfreie Überleben signifikant, und die Daten zum Gesamtüberleben deuten ebenfalls auf eine Verlängerung hin, allerdings ist der Unterschied noch nicht statistisch signifikant [15]. Bei den anderen molekularen Subtypen (HER2-positiv und hormonrezeptorpositiv) lagen bislang keine Daten vor. Nun wurde mit der Impassion050-Studie eine neoadjuvante Studie veröffentlicht, welche die Hinzunahme von Atezolizumab zur neoadjuvanten Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom untersucht hat [17].

Die Patientinnen wurden standardmäßig mit einer dosisdichten Therapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von einer Therapie mit Paclitaxel zusammen mit Trastuzumab und Pertuzumab behandelt. Randomisiert erfolgte die Hinzunahme von Atezolizumab bzw. einem Placebo. Analysen wurden sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subpopulationen der PD-L1-positiven und -negativen Patientinnen geplant. Die Raten der pathologischen Komplettremission (pCR) für diese Populationen sind in ► **Abb. 2** gezeigt. In der Gesamtpopulation konnte kein Unterschied zwischen den Randomisationsarmen gezeigt werden. Die pCR-Raten lagen bei 62,7% im Placeboarm und bei 62,4% im Atezolizumab-Arm. In der Analyse der pCR-Rate im Immune-Cell-(IC-)PD-L1-positiven Subkollektiv (primäres Studienziel) zeigte sich ein Unterschied von 8,3% (72,5% im Placeboarm und 64,2% im Atezolizumab-Arm). Im IC-PD-L1-negativen Arm wiederum zeigte sich numerisch ein umgekehrter Effekt hinsichtlich der pathologischen Komplettremission (53,8% im Placeboarm und 60,7% im Atezolizumab-Arm). Keiner der Unterschiede zwischen den Randomisationsarmen war formell statistisch signifikant. Diese Studie zeigt, wie wichtig es ist, die Wirkweise von Immuntherapien besser zu verstehen. Bislang zeigte keine der Studien in der triple-negativen Subgruppe, dass eine PD-L1-Positivität mit einem eventuell geringeren Ansprechen assoziiert sein könnte. Bei Patientinnen mit metastasierter Erkrankung konnte

gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu einem umso größeren Benefit in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben führt, je höher die PD-L1-Expression (CPS-Score) ist [18]. In der neoadjuvanten/adjuvanten Situation war das Ansprechen auf eine Chemotherapie oder eine Therapie mit Chemotherapie und Pembrolizumab umso besser, je höher die PD-L1-Expression war (CPS-Score) [15, 16]. Dieser Effekt war aber sowohl für Chemotherapie als auch für die Kombination mit Pembrolizumab gleichermaßen zu beobachten, sodass die Indikation für Pembrolizumab in der Neoadjuvanz nicht von einer Diagnostik für eine PD-L1-Expression abhängig ist.

Pertuzumab im Langzeit-Follow-up

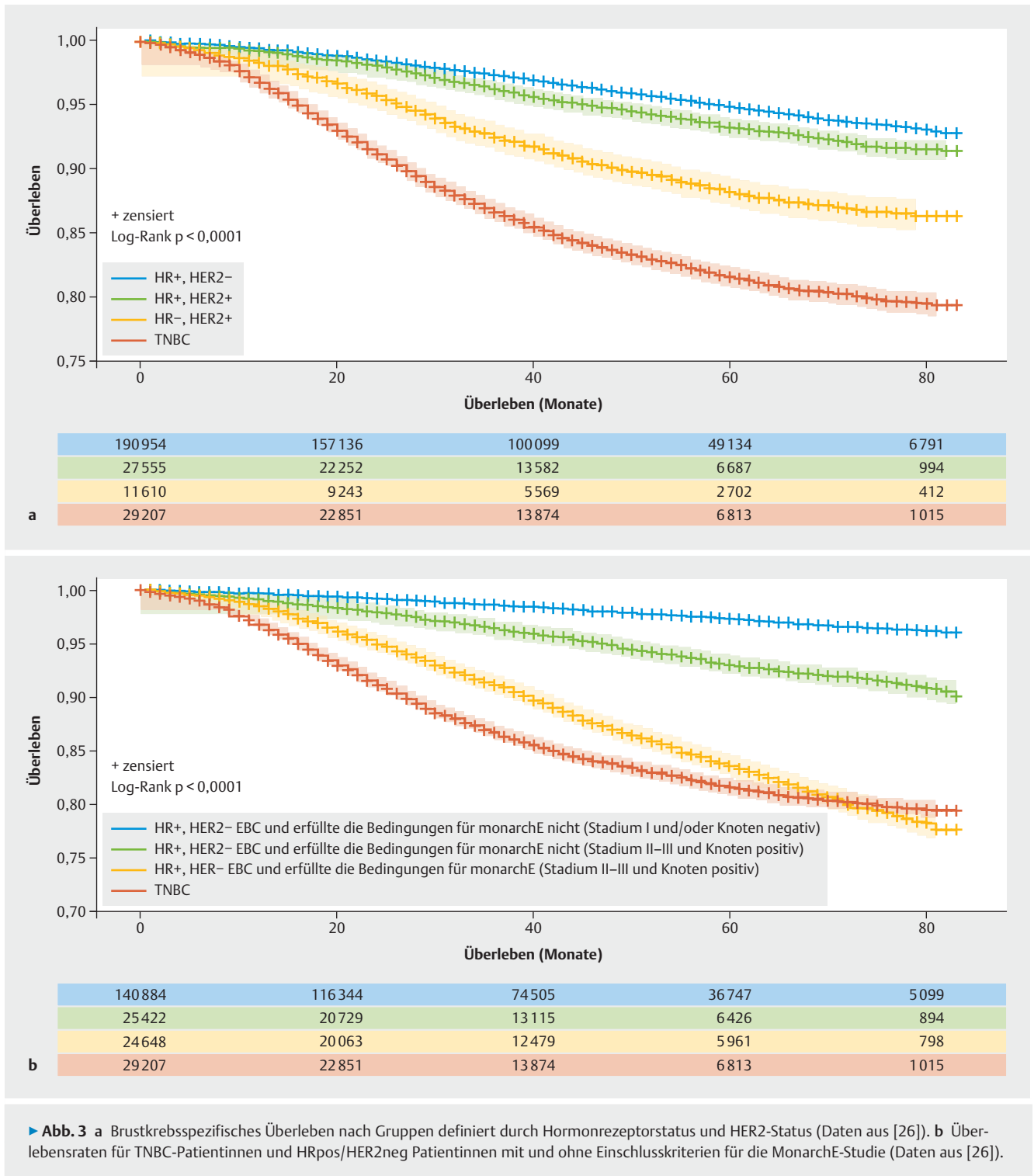
Pertuzumab kann in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation angewendet werden. In der Neoadjuvanz wird die pCR-Rate um ca. 20% erhöht [19–21]. In der adjuvanten Situation konnte in der Aphinity-Studie mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 45,4 Monaten ein Vorteil für das rückfallfreie Überleben (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 wurde die 3. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben mit 8,4 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit vorgestellt [22]. 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 nodalnegativen 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 [23], eine Therapie bei Patientinnen mit nodal positiver Erkrankung zu empfehlen und bei Patientinnen mit nodal negativer Erkrankung der individuellen Therapieentscheidung zu überlassen, behalten nach dieser Analyse ihre Gültigkeit.

Die Optimierung der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativen Mammakarzinom – alte Studien/neue Studien

Langzeitdaten zur Dauer der Aromatasehemmertherapie nach 2–3 Jahren Tamoxifen

Die Therapie von Patientinnen mit frühen Krankheitsstadien des Mammakarzinoms konnte in den letzten Jahrzehnten deutlich ver-



bessert werden. Insbesondere Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptor haben generell eine gute Prognose. Da sie jedoch den absolut größten Teil der Mammakarzinompatientinnen ausmachen, sind sie auch für den größten Teil der Todesfälle verantwortlich. Deswegen ist die weitere Optimierung der Therapie für diese Therapiegruppe von besonderer Bedeutung.

Einige der großen adjuvanten endokrinen Therapiestudien, die vor einiger Zeit rekrutiert hatten, berichten nun das Langzeit-Follow-up. Eine der Studien ist die DATA-Studie, die sich mit der Frage der Dauer der Aromatasehemmertherapie beschäftigt hat. Eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen, bei denen bereits eine Therapie von 2–3 Jahren Tamoxifen durchgeführt worden war. Randomisiert wurde in eine Gruppe, die eine weitere

Therapie mit Anastrozol für 3 Jahre erhielt, oder eine Gruppe mit Anastrozol für weitere 6 Jahre [24]. Insgesamt wurden 1912 Patientinnen rekrutiert, und nun wurde das 10,1-Jahres-Follow-up vorgestellt. Das krankheitsfreie Überleben konnte im Jahr 10 um absolute 3,1% verbessert werden (HR = 0,86, 95%-KI: 0,72–1,01; $p = 0,073$). Der Therapieeffekt war am größten für Patientinnen mit positivem Progesteronrezeptor und in Gruppen, bei denen durch eine Nodalpositivität oder durch einen großen Tumor eine schlechte Prognose gegeben war. So lag die Hazard Ratio bei Patientinnen mit positivem, axillären Lymphknotenstatus und einem Tumor von mindestens 2 cm bei 0,64 (95%-KI: 0,47–0,88; $p = 0,005$). Dies zeigt, dass in der Gruppe von Patientinnen mit einer schlechten Prognose der Therapiebedarf am größten ist. In der DATA-Studie konnte wie in den meisten adjuvanten endokrinen Studien kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden [24].

Prognose und Medical Need in der Gruppe von adjuvanten HRpos/HER2neg Patientinnen

Auch die neuen adjuvanten endokrinen Therapiestudien fokussieren sich auf Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko. So wurden in die MonarchE-Studie nur Patientinnen zugelassen, die mindestens 4 positive Lymphknoten hatten oder bei 1–3 positiven Lymphknoten entweder eine Tumorgöße von mindestens 5 cm oder ein Tumor-Grading von 3 aufgewiesen hatten. Des Weiteren waren Patientinnen zugelassen mit 1–3 Lymphknoten, die ein Ki-67 von mindestens 20% hatten [25].

Eine Analyse, welche die Daten der amerikanischen SEER-Datenbank genutzt hat, konnte zeigen, wie sich die Patientinnen mit diesen Charakteristika im Verhältnis zu anderen Patientinnengruppen in Bezug auf das brustkrebspezifische Überleben verhielten. Über 342 000 Patientinnen in den Krankheitsstadien I–III hatten an der Analyse teilgenommen [26]. Im Vergleich mit Patientinnen mit einem positiven HER2-Status oder mit Patientinnen mit einem TNBC in Frühstadien hatten Patientinnen mit einem HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom deutlich das beste brustkrebspezifische Überleben (► **Abb. 3 a**). Beim Fokus auf die HRpos/HER2neg Patientinnen zeigte die Differenzierung bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der MonarchE-Studie, dass die Patientinnen, die in die Studie eingeschleust worden waren, ca. 13% aller in dieser Studie untersuchten HRpos/HER2neg Patientinnen ausgemacht hatten [26]. Des Weiteren zeigte sich, dass Patientinnen mit einer triple-negativen Erkrankung nach ca. 6 Jahren eine ähnliche Prognose hatten wie Patientinnen, die für die MonarchE-Studie geeignet waren (► **Abb. 3 b**) [26]. Die Verbesserung des invasiven krankheitsfreien Überlebens durch die Hinzunahme von Abemaciclib zur adjuvanten Therapie stellt somit eine wichtige Verbesserung der Therapieoptionen dar. Das invasive rückfallfreie Überleben wurde in dieser Studie durch die Hinzunahme vom Abemaciclib mit einer Hazard Ratio von 0,71, 95%-KI: 0,58–0,87; $p = 0,0009$ verbessert [25]. Nachdem die Studien zum adjuvanten Einsatz von Palbociclib negativ waren [27–29], steht nun noch die Auswertung der NATALEE-Studie (Einsatz von Ribociclib adjuvant) aus [30, 31], für die eine Interimsanalyse kurz bevorsteht.

Dosisdichte Chemotherapie

Weitere Daten mit Langzeit-Nachbeobachtung

Die Erhöhung der Dosisdichte der adjuvanten Chemotherapie ist weit etabliert. In einer Metaanalyse mit Daten von mehr als 40 000 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass ein dosisdichtes Chemotherapie-Regime das 10-Jahres-Rückfallrisiko verringert (28,0% vs. 31,4%) und die Mortalität nach 10 Jahren senken konnte (22,1% vs. 24,8%) [32]. Die meisten dieser Studien rekrutierten vor 10 bis 20 Jahren, sodass jetzt von einigen dieser Studien Langzeitergebnisse berichtet werden. So auch von der GIM2-Studie mit einer nun medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Jahren [33]. Alle Patientinnen mussten einen positiven Lymphknotenstatus haben. Ansonsten waren sowohl hormonrezeptorpositive als auch hormonrezeptornegative Tumoren zugelassen.

In der GIM2-Studie wurden mit 4 Randomisationsarmen 2 Fragestellungen beantwortet. Zum einen der Vergleich einer dosisdichten Chemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) alle 2 Wochen mit derselben Therapie alle 3 Wochen und zum anderen die Hinzunahme von 5-Fluorouracil (FEC) (2×2 faktorielles Design).

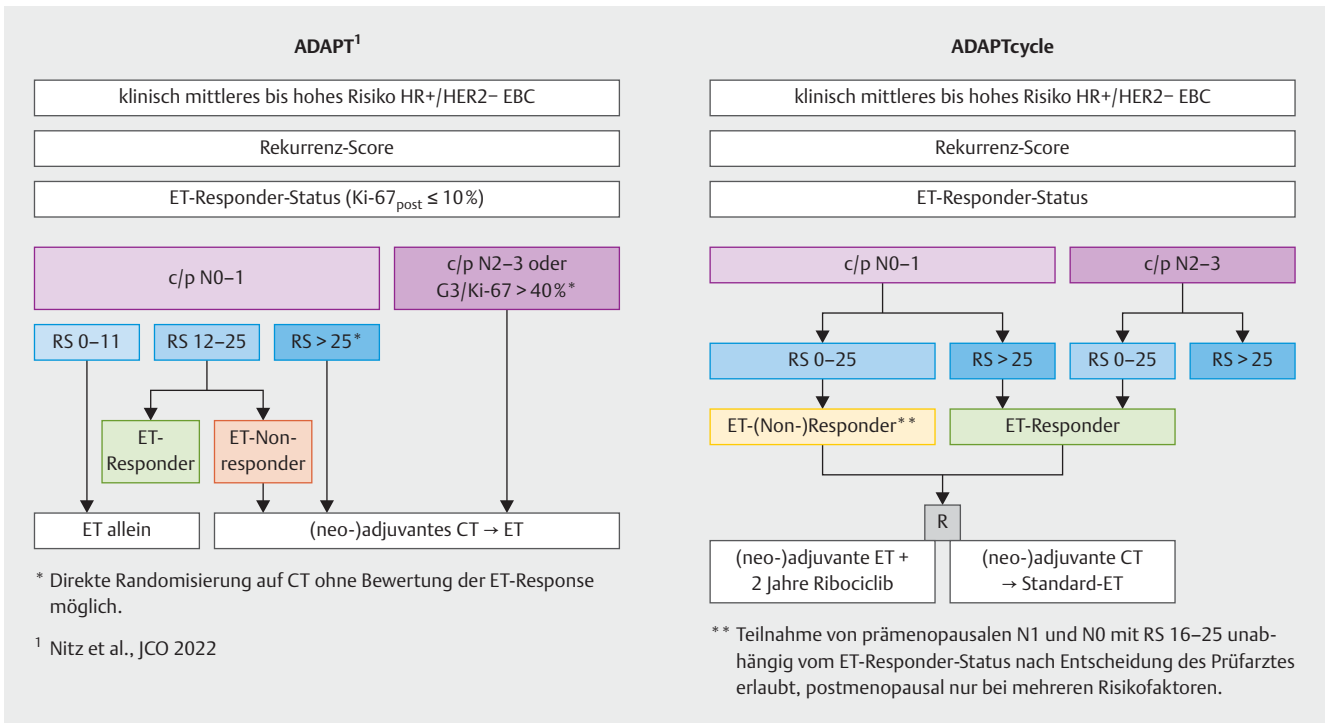
Beim Vergleich der beiden 5-FU-haltigen Arme mit den beiden Armen ohne 5-FU konnte kein Unterschied in Bezug auf das rückfallfreie Überleben (HR = 1,12; 95%-KI: 0,98–1,29) oder das Gesamtüberleben (HR = 1,13; 95%-KI: 0,94–1,36) festgestellt werden [33], wie auch schon zuvor berichtet [34].

Beim Vergleich der beiden Arme (F)EC, gefolgt von Paclitaxel, alle 2 Wochen vs. alle 3 Wochen, konnte nach 15 Jahren ein verstetigter Effekt beobachtet werden, sodass der absolute Unterschied nach 15 Jahren in Bezug auf das rückfallfreie Überleben 9% betrug (HR = 0,77; 95%-KI: 0,67–0,89) und in Bezug auf das Gesamtüberleben 7% (HR = 0,72; 95%-KI: 0,60–0,86) [33]. Diese Langzeitergebnisse mit wirklich deutlichen absoluten Unterschieden in dieser nodal positiven Population unterstreichen den Stellenwert der dosisdichten Chemotherapie, welche auch von der AGO mit einem „++“ empfohlen wird [23].

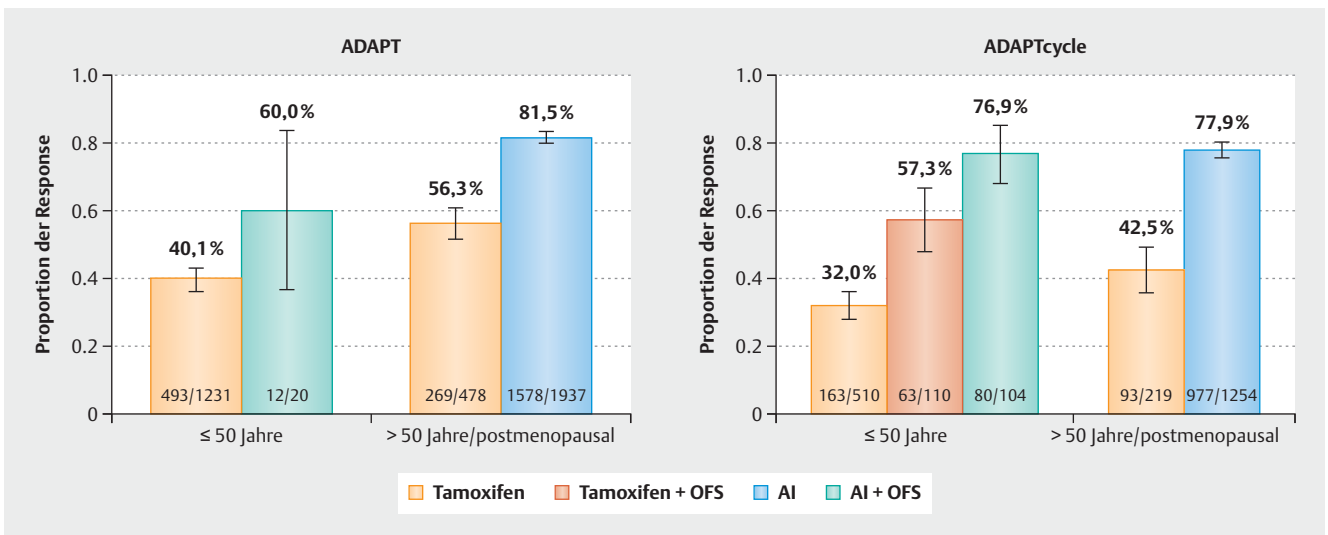
Biomarker

ADAPT-Studienprogramm mit soliden Daten zur Ki-67-Veränderung unter präoperativer endokriner Therapie

Das ADAPT-Studienprogramm hat in verschiedenen Studien die Fragestellung einer dynamischen Änderung des Ki-67 unter einer initialen endokrinen Therapie implementiert. Nun sind umfangreiche Daten der ADAPT1- und der ADAPTCycle-Studie vorgestellt worden. Die Studiendesigns sind in ► **Abb. 4** dargestellt. Insgesamt wurden Daten von mehr als 5900 Patientinnen (3666 aus ADAPT1 und 2272 aus ADAPTCycle) vorgestellt [35]. Insbesondere das Ansprechen der hormonrezeptorpositiven Tumoren in Abhängigkeit von den gegebenen endokrinen Therapien und dem Alter der Patientinnen war von besonderem Interesse. Bei den postmenopausalen Patientinnen gab es Frauen, die mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern behandelt worden waren. Bei den jüngeren/prämenopausalen Patientinnen wurden Therapien



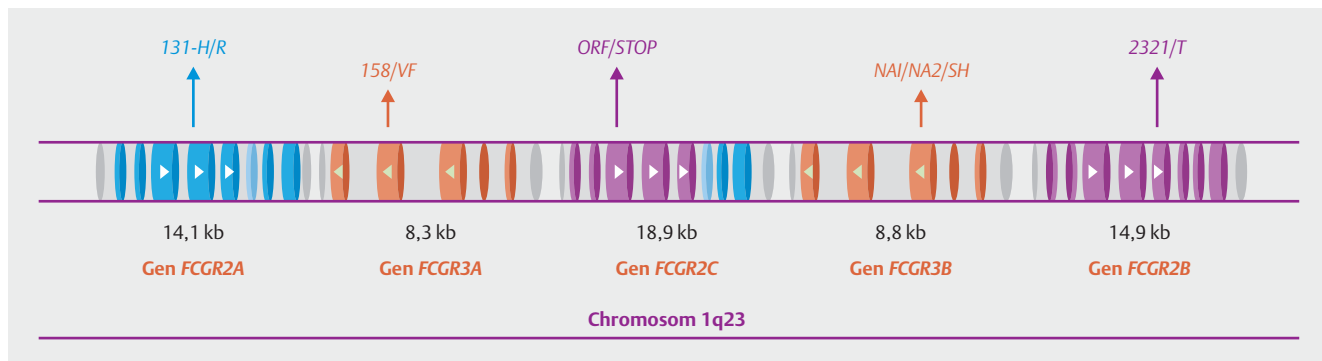
► **Abb. 4** Schematische Darstellung der ADAPT-Studienprogramme ADAPT1 und ADAPTCycle (Quelle: <https://wsg-online.com/studien/>).



► **Abb. 5** Ansprechrate (Ki-67 ≤ 10% nach der endokrinen Therapie) in den ADAPT-Studien (Daten aus [35]).

mit entweder Tamoxifen, Tamoxifen + ovarielle Suppression (OFS) oder Aromatasehemmer + OFS gegeben. Als prognostisch günstig wird angesehen, wenn der Ki-67-Score nach einer endokrinen Therapie ≤ 10% ist. In ► **Abb. 5** sind diese Ansprechraten (Rate der Patientinnen mit einem Ki-67 ≤ 10% nach der endokrinen Therapie) dargestellt. Die höchsten Ansprechraten zeigten sich bei postmenopausalen Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer behandelt worden waren (81,5% in der ADAPT-Studie und

77,9% in der ADAPTCycle-Studie) und bei prämenopausalen Patientinnen, die mit Aromatasehemmer + OFS behandelt worden waren (76,9% in der ADAPTCycle-Studie). Eine Behandlung mit Tamoxifen als Monotherapie führte sowohl bei den postmenopausalen Patientinnen (42,5–56,3% Ansprechrate) als auch bei den prämenopausalen Patientinnen (32,0–40,1%) zu deutlich geringeren Ansprechraten [35]. In Bezug auf die Prognose konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei Patientinnen, die 50 Jahre



► **Abb. 6** Strukturelle Karte der Gene für den Fc-Gamma-Rezeptor 2 und Fc-Gamma-Rezeptor 3 mit den Lokalisationen der diskutierten Polymorphismen ([45], cc commons lizenz). Ähnliche Gensequenzen haben ähnliche Farben. [rerif]

oder jünger waren, die Ki-67-Ansprechraten einen größeren Effekt auf die Prognose hatte (HR = 0,63, 95%-KI: 0,24–1,65) als bei Patientinnen, die älter waren als 50 Jahre (HR = 0,78; 95%-KI: 0,54–1,12).

Somit liefern diese präliminären Biomarker-Daten der ADAPT-Studien eine gute Grundlage für die Weiterverfolgung des Konzeptes des dynamischen Ki-67. Insbesondere bei den prämenopausalen Patientinnen kann zusammen mit dieser molekularen Datenlage geschlussfolgert werden, dass die besten krankheitsfreien Überlebenszeiten mit einer Therapie mit Aromatasehemmer + OFS erreicht werden [36], korrespondierend zu der Gruppe mit der größten Ki-67-Reduktion in der ADAPTCycle-Studie [35].

Polymorphismen im Fc-Gamma-Rezeptor IIIa und Margetuximab

Es ist bekannt, dass Antikörper wie Trastuzumab zu einem Teil über den Wirkmechanismus der ADCC (antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität) wirken. Sowohl Antikörpereigenschaften als auch die Eigenschaften des Fc-Rezeptors der Patientin können einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben. So konnte gezeigt werden, dass bei herabgesetzter ADCC-Induktion durch Trastuzumab eine geringere Wirkung resultieren kann [37]. Auch sind Polymorphismen im Fc-Gamma-Rezeptor 2 und 3 beschrieben worden (► **Abb. 6**), die in einigen Studien mit unterschiedlicher Effektivität von Trastuzumab korreliert werden konnten, während dieser Effekt in anderen Studien nicht gesehen wurde [38–41]. Das Medikament Margetuximab wurde entwickelt [42], um die ADCC-Wirk-Komponente des Anti-HER2-Antikörpers von den genetischen Varianten des Fc-Gamma-Rezeptors unabhängig zu machen. Nun sind die finalen Gesamtüberlebensdaten der SOPHIA veröffentlicht worden.

In der Gesamtpopulation der SOPHIA-Studie konnte kein Unterschied zwischen Trastuzumab und Margetuximab gesehen werden. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben lag bei 0,95 (95%-KI: 0,77–1,17). Jedoch konnte in der Population der homozygoten CD16A-158FF-Träger gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben mit Margetuximab besser war (HR = 0,72; 95%-KI: 0,52–1,00), während beim selteneren CD16-158VV-Genotyp umgekehrt das Trastuzumab in einem besseren Gesamtüberleben resultierte (HR = 1,77 95%-KI: 1,01–3,12) [43].

Die Daten zum Fc-Gamma-Rezeptor aus der SOPHIA-Studie [43] und die Daten der Studie von Pivot et al. [37] machen diesen Biomarker für künftige Studien sehr interessant. So untersucht die AGO-B in der NeoOn-Studie, ob mit einem Real-Time-ADCC-Test die Wirksamkeit von Ontruzant vorhergesagt werden kann [44].

Ausblick

In der (neo-)adjuvanten Therapiesituation sind in den letzten Jahren einige zusätzliche Therapien und Diagnostika verfügbar geworden. Pembrolizumab bei Patientinnen mit TNBC und hohem Rückfallrisiko, Olaparib bei HER2-negativen Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko, Abemaciclib bei HR-positiven/HER2-negativen Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko. Des Weiteren haben weitere adjuvante Studien wie die NATALEE-Studie (Ribociclib in der Adjuvanz) die Rekrutierung schon abgeschlossen oder rekrutieren aktuell wie die lidERA-Studie (Giredestrant in der Adjuvanz). Weitere Studien sind geplant, wie die CAMBRIA-1-Studie (Camizestrant in der Adjuvanz) und EMBER-4 (Imlunestrant in der Adjuvanz).

Da viele der Substanzen parallel entwickelt worden sind, fehlt die Evidenz für deren Kombination oder Sequenz. So ist es unklar, ob bei gegebener Indikation Olaparib mit Pembrolizumab kombiniert werden soll. Ebenso sind Abemaciclib und Olaparib ggf. kompetitiv indiziert bei den entsprechenden Patientinnen. Hier muss zusätzliche Evidenz, ggf. durch Real-World-Register, geschaffen werden.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

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

M. B. hat keine Interessenkonflikte.

M. B.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowieden, Seagen, AstraZeneca, Eisai, AstraZeneca, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi-Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie von Endomag, 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 onkowieden. 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 Beiräten bei Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

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

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

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

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

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

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

M. P. L. hat in den Beiräten 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 ein Mitglied der Redaktion von medactuell von medac.

V. M. hat von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowieden, high5 Oncology, Medscape und Gilead Honorare als Referent erhalten. Bera-

terhonorare 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, Pfizer, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowieden TV Honorare erhalten.

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

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

C. T. hat für die Mitwirkung in Beiräten und für 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 Beiräten 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 Beiräten bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.

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

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

Literatur

- [1] Jia G, Ping J, Shu X et al. Genome- and transcriptome-wide association studies of 386,000 Asian and European-ancestry women provide new insights into breast cancer genetics. *Am J Hum Genet* 2022. doi:10.1016/j.ajhg.2022.10.011
- [2] Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines* 2019; 4: 7. doi:10.1038/s41541-019-0103-y
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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

- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] Knutson KL, Block MS, Norton N et al. Rapid Generation of Sustainable HER2-specific T-cell Immunity in Patients with HER2 Breast Cancer using a Degenerate HLA Class II Epitope Vaccine. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 1045–1053. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2123
- [12] Disis ML, Guthrie KA, Liu Y et al. Safety and Outcomes of a Plasmid DNA Vaccine Encoding the ERBB2 Intracellular Domain in Patients With Advanced-Stage ERBB2-Positive Breast Cancer: A Phase 1 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.5143
- [13] Badwe RA, Parmar V, Nair NS et al. Effect of peri-tumoral infiltration of local anaesthetic prior to surgery on survival in early breast cancer. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S55–S84. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [14] Zhang Y, Jing Y, Pan R et al. Mechanisms of Cancer Inhibition by Local Anesthetics. *Front Pharmacol* 2021; 12: 770694. doi:10.3389/fphar.2021.770694
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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; 40: 2946–2956. doi:10.1200/JCO.21.02772
- [18] Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217–226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
- [19] 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
- [20] 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
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy: Final results of the phase III DATA trial. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S55–S84. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [25] 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
- [26] Nelson DR, Brown J, Morikawa A et al. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One* 2022; 17: e0264637. doi:10.1371/journal.pone.0264637
- [27] Gnant 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
- [28] 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
- [29] Loibl S, Marme F, Martin M et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1518–1530. doi:10.1200/JCO.20.03639
- [30] clinicaltrials.gov. NCT03701334. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). NIH US National Library of Medicine 2018. Online (Stand: 07.11.2020): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>
- [31] Slamon DJ, Fasching PA, Patel R et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2019; 37: TPS597–TPS597. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597
- [32] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; 393: 1440–1452. doi:10.1016/S0140-6736(18)33137-4
- [33] Mastro LD, Poggio F, Blondeaux E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer patients: End-of-study results from a randomised, phase III trial of the Gruppo Italiano Mammella (GIM). *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S55–S84. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [34] Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863–1872. doi:10.1016/S0140-6736(14)62048-1
- [35] Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al. Impact of age, recurrence score (RS) and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): Analysis of ADAPT and ADAPTCycle trials. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_7): S808–S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [36] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022; 23: 382–392. doi:10.1016/S1470-2045(21)00758-0
- [37] Pivot X, Pegram M, Cortes J et al. Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2019; 120: 1–9. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.015

- [38] Norton N, Olson RM, Pegram M et al. Association studies of Fcγ receptor polymorphisms with outcome in HER2+ breast cancer patients treated with trastuzumab in NCCTG (Alliance) Trial N9831. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 962–969. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0059
- [39] Musolino A, Naldi N, Bortesi B et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1789–1796. doi:10.1200/JCO.2007.14.8957
- [40] Hurvitz SA, Betting DJ, Stern HM et al. Analysis of Fcγ receptor IIIa and IIa polymorphisms: lack of correlation with outcome in trastuzumab-treated breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3478–3486. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2294
- [41] Gavin PG, Song N, Kim SR et al. Association of Polymorphisms in FCGR2A and FCGR3A With Degree of Trastuzumab Benefit in the Adjuvant Treatment of ERBB2/HER2-Positive Breast Cancer: Analysis of the NSABP B-31 Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 335–341. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4884
- [42] Rugo HS, Im SA, Cardoso F et al. Efficacy of Margetuximab vs. Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7932
- [43] Rugo HS, Im SA, Cardoso F et al.; SOPHIA Study Group. Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 198–205. doi:10.1200/JCO.21.02937
- [44] clinicaltrials.gov. NCT05036005. Neoadjuvant Ontruzant (SB3) in Patients With HER2-positive Early Breast Cancer: An Open-Label (NeoON) (NeoON). NIH US National Library of Medicine 2022. Online (Stand: 01.11.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05036005>
- [45] Amiah MA, Ouattara A, Okou DT et al. Polymorphisms in Fc Gamma Receptors and Susceptibility to Malaria in an Endemic Population. *Front Immunol* 2020; 11: 561142. doi:10.3389/fimmu.2020.561142