

# Update Mammakarzinom 2020 Teil 3 – frühes Mammakarzinom

## Update Breast Cancer 2020 Part 3 – Early Breast Cancer



### Autoren

Jens Huober<sup>1</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>2</sup>, Andreas D. Hartkopf<sup>3</sup>, Volkmar Müller<sup>4</sup>, Michael P. Lux<sup>5</sup>, Wolfgang Janni<sup>1</sup>, Johannes Ettl<sup>6</sup>, Erik Belleville<sup>7</sup>, Marc Thill<sup>8</sup>, Peter A. Fasching<sup>9</sup>, Hans-Christian Kolberg<sup>10</sup>, Carla E. Schulmeyer<sup>9</sup>, Manfred Welslau<sup>11</sup>, Friedrich Overkamp<sup>12</sup>, Hans Tesch<sup>13</sup>, Tanja N. Fehm<sup>14</sup>, Diana Lüftner<sup>15</sup>, Florian Schütz<sup>16</sup>, Achim Wöckel<sup>17</sup>

### Institute

- 1 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 2 National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
- 3 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
- 4 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 5 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
- 6 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
- 7 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 8 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt
- 9 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 10 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 11 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
- 12 OncoConsult Overkamp, Berlin
- 13 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 15 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin
- 16 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg

### Key words

early breast cancer, prevention, treatment, prognosis, immunotherapy, digital medicine

### Schlüsselwörter

frühes Mammakarzinom, Prävention, Therapie, Prognose, Immuntherapie, digitale Medizin

eingereicht 30.7.2020

angenommen nach Revision 23.9.2020

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 1105–1114

DOI 10.1055/a-1270-7208

ISSN 0016-5751

© 2020. 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/>)

### 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 Therapie von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom war immer schon geprägt von Eskalation durch neue Therapien und Deeskalation durch Identifikation besserer Therapie-schemata oder Einführung von besseren Werkzeugen zur Einschätzung der Prognose. Die Anstrengungen der letzten Jahre haben auf einigen dieser Gebiete zu einer soliden Datenlage geführt. Die Ergebnisse der großen Deeskalationsstudien durch Nutzung von Multi-Gen-Tests liegen ebenso vor wie die Ergebnisse einiger Studien, welche die neuen Anti-HER2-Substanzen T-DM1 und Pertuzumab in der frühen Therapie-situation untersucht haben. Mehrere groß angelegte Studien

zur Untersuchung der Rolle der CDK4/6-Inhibitoren stehen kurz vor dem Abschluss, sodass auch in dieser Therapiesituation mit Neuerungen zu rechnen ist. Diese Übersichtsarbeit soll die Ergebnisse der neuesten Publikationen zusammenfassen und einordnen.

### ABSTRACT

The treatment of patients with early breast cancer has always been characterised by escalation by new therapies and de-escalation through identification of better treatment regimens

or introduction of better tools to estimate prognosis. Efforts in some of these areas in the last few years have led to solid data. The results of the large studies of de-escalation through use of multi-gene tests are available, as are the results of some studies that investigated the new anti-HER2 substances T-DM1 and pertuzumab in the early treatment situation. Several large-scale studies examining the role of CDK4/6 inhibitors will soon be concluded so innovations can be anticipated in this area also. This review article will summarise and classify the results of the latest publications.

## Einführung

Die Behandlung von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahren insbesondere bei Patientinnen mit HER2-positivem Tumor durch die Einführung von T-DM1 und Pertuzumab verändert. Auch bei den HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Tumoren könnten bald CDK4/6-Inhibitoren hinzukommen, wobei die Patientinnenpopulation unklar ist, da eine der adjuvanten Studien per Pressemeldung ein negatives Studienergebnis (PALLAS) und eine andere Studie ein positives Studienergebnis ebenfalls per Pressemeldung angekündigt hat (MonarchE). Eine weitere Studie in der Indikation rekrutiert noch (NatalEE). Bis ggf. weitere größere Veränderungen in der (neo-)adjuvanten Situation klinisch umgesetzt werden, gibt es für viele klinische Fragestellungen in der Zwischenzeit interessante weitere Einblicke in die Wirkweise bestehender Therapien. Diese Übersichtsarbeit soll die aktuellen Publikationen und Veröffentlichungen der internationalen Kongresse zusammenfassen.

## Prävention

### Nutzung des Wissens um Risikofaktoren für die Prävention

Epidemiologische Studien und die Erfassung von genetischen und anderen Risikofaktoren werden immer detaillierter und umfangreicher, sodass eine relativ gute Einschätzung erfolgen kann, wie hoch das individuelle Brustkrebsrisiko ist. Bis zum 85. Lebensjahr wird 1 von 8 Frauen an einem Mammakarzinom erkranken. Auch wenn die Mortalität wegen der verbesserten Früherkennung und Therapie sinkt, ist die Inzidenz des Mammakarzinoms nicht gesunken, ggf. sogar in den westlichen Industrienationen gestiegen. Bei allen wissenschaftlichen Anstrengungen der letzten Jahrzehnte stellt sich die Frage, inwieweit das Wissen genutzt werden kann, um die Inzidenz des Mammakarzinoms tatsächlich zu senken (primäre Prävention).

Bei den genetischen Risikofaktoren wird zurzeit zwischen hochpenetranten, mittelgradig penetranten und niedrig penetranten genetischen Veränderungen unterschieden. Die meisten hoch- oder mittelgradig penetranten Gene werden bereits heute im Rahmen von sogenannten Panel-Gen-Untersuchungen als Teil der prädiktiven genetischen Diagnostik untersucht. Hierbei werden zusätzlich zu BRCA1 und BRCA2, die nach wie vor am wichtigsten für die Planung einer individuellen Prävention sind, weitere

Gene wie PALB2, CHEK2, ATM und andere genotypisiert [1–8]. Da diese Genveränderungen jedoch nur sehr selten in der allgemeinen Bevölkerung vorhanden sind, ist es schwer vorstellbar, dass eine breite Genotypisierung dieser Gene zu einer Senkung der Erkrankungsraten beitragen kann.

Zusätzlich zu den hoch- und mittelgradig penetranten Genen sind in über 150 genomischen Regionen weitere Risikovarianten identifiziert worden [9–26]. Auch wenn diese niedrig penetranten Risikovarianten relativ häufig in der Bevölkerung vorkommen, haben sie einzeln nur einen geringen Effekt auf das individuelle Brustkrebsrisiko. Alle genetischen Risikovarianten zusammen erklären ungefähr 40% des erhöhten familiären Brustkrebsrisikos.

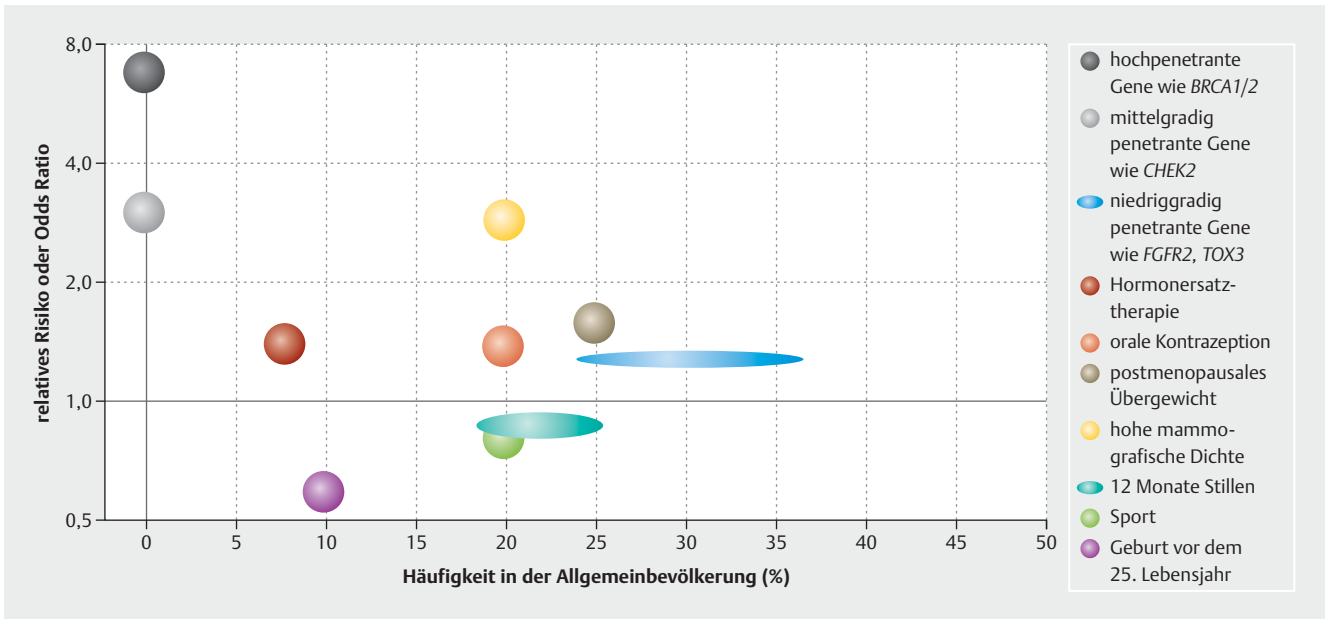
Bei den nicht genetischen Risikofaktoren hat die mammografische Dichte den größten Effekt auf das Brustkrebsrisiko. Eine hohe mammografische Dichte (> 50%) liegt bei ca. 20% der Frauen vor. Diese haben eine ca. 3-fach erhöhte Inzidenz an Brustkrebserkrankungen [27, 28]. Ähnlich wie bei einigen genetischen Veränderungen ist dieses Risiko nicht für alle molekularen Subtypen gleich [29, 30]. Auch korreliert die mammografische Dichte mit einigen genetischen und nicht genetischen Risikofaktoren [29–36]. Zu den wenigen relevanten protektiven Faktoren gehören eine frühe erste Geburt, langes Stillen und ggf. auch Sport [37].

Wie oben schon für die genetischen Risikofaktoren erwähnt, kommen die Risikofaktoren, die einen großen Effekt auf das Erkrankungsrisiko haben, eher selten vor, und die Risikofaktoren, die einen niedrigen Effekt haben, kommen in der Bevölkerung häufig vor. Dies bedeutet, dass eine deutliche Risikoerhöhung nur für wenige Individuen in einer Population zutrifft (► **Abb. 1**). Es gibt mehrere Modelle, die versuchen, die genetischen und nicht genetischen Risikofaktoren in Risikomodellen zu integrieren, die das individuelle Risiko besser beziffern können. Diese sind jedoch noch nicht in Studien oder Behandlungskonzepten integriert [34, 36, 38–40].

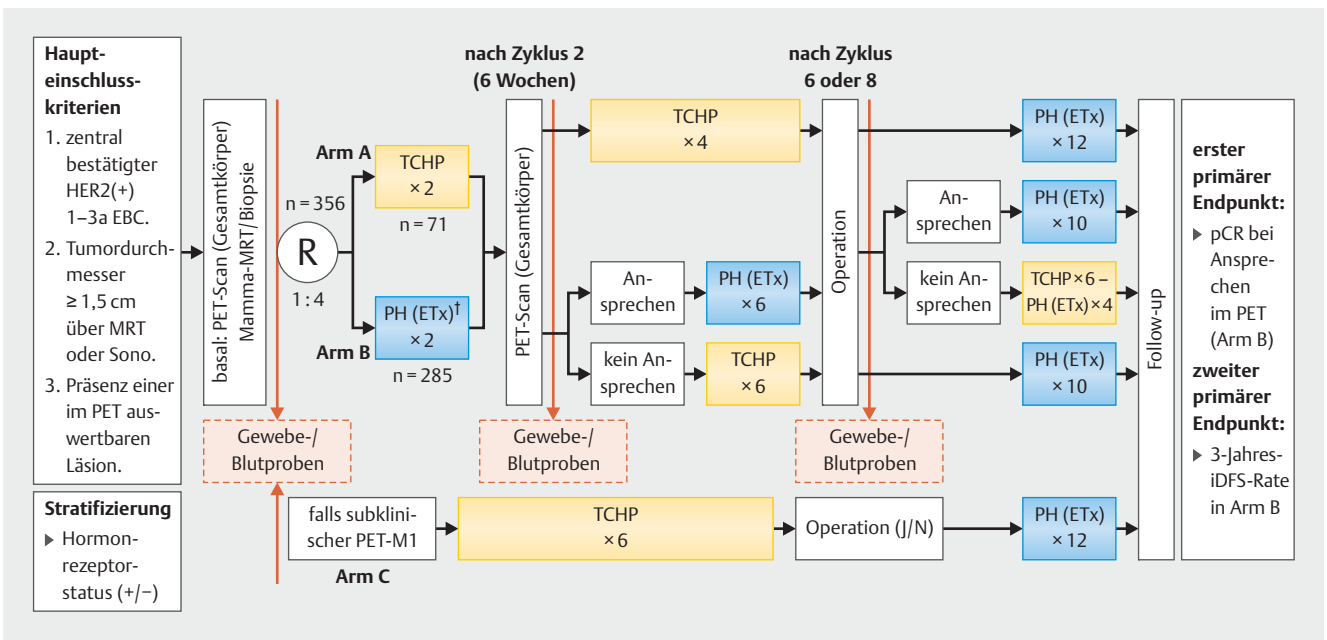
## Neoadjuvanz

### Monitoring der neoadjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HER2-positiven Mammakarzinom

Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom gehören zu den Patientinnen, bei denen eine pathologische Komplettremission (pCR) sehr stark mit einer guten Prognose nach einer neoadjuvanten Therapie korreliert [41–43]. Vor diesem Hintergrund



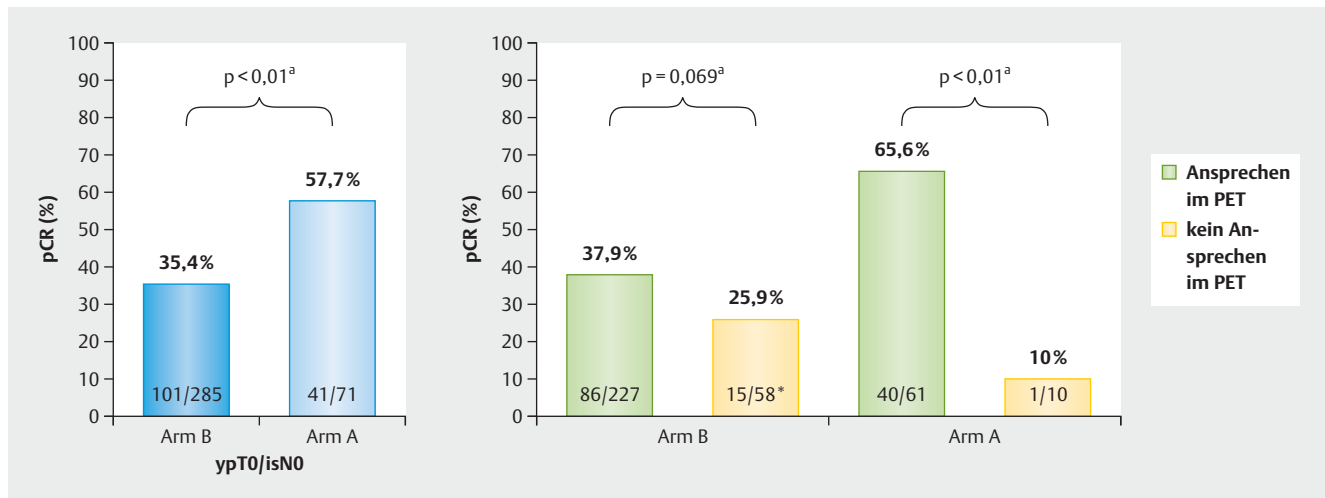
► **Abb. 1** Risikoverhältnis und Häufigkeit verschiedener Faktoren, die das Risiko für eine Brustkrebskrankung erhöhen oder erniedrigen.



► **Abb. 2** Studiendesign der PHERGAIN-Studie. C: Carboplatin; D: Docetaxel; EBC: früher Brustkrebs, early breast cancer; ETx: endokrine Therapie (Letrozol postmenopausal/Tamoxifen prämenopausal) adjuvante ETx bis zu 3 Jahre postoperativ; PET:  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomografie/Computertomografie; H: Trastuzumab s. c.; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; iDFS: invasives rückfall-freies Überleben; MRT: Magnetresonanztomografie; P: Pertuzumab i. v.; R: Randomisation; TCHIP: Trastuzumab, Pertuzumab, Docetaxel und Carboplatin. † Alle hormonrezeptorpositiven Patienten erhalten ETx gleichzeitig mit PH (außer bei Chemotherapie) Ansprechen im PET: RECIST-Ansprechen nach Zyklus 2 mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Reduktion  $\geq 40\%$ . pCR: pathologische Komplettremission (ypT0/isN0). Modifiziert nach [44].

ist es von hohem Interesse, die Patientinnen frühzeitig während der neoadjuvanten Therapie zu identifizieren, um ggf. eine de-eskalierte Therapie bis zur Operation fortzusetzen. In diesem Kontext wurde die kürzlich berichtete PHERGAIN-Studie durchgeführt [44]. Das Studiendesign ist komplex und in ► **Abb. 2** dar-

gestellt. Die HER2-positiven Patientinnen erhielten entweder eine Standardbehandlung mit 6 Zyklen Taxan, Platin, Trastuzumab und Pertuzumab (TCHP) oder eine an das Ansprechen angepasste Therapie, die darauf ausgerichtet war zu prüfen, ob einer Gruppe von Patientinnen die Chemotherapie erspart werden kann und eine al-



► **Abb. 3** Ergebnisse der PHERGAIN-Studie in Bezug auf eines der primären Studienziele. \* Diese Patienten erhielten TCHP. <sup>a</sup> Logistisches Regressionsmodell adjustiert um Hormonstatus, basierend auf dem Wald-Test. PET: <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomografie/Computertomografie; pCR: pathologische Komplettremission. Modifiziert nach [44].

leinige Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab ausreicht. Dieses Ansprechen wurde durch eine PET-Untersuchung vor und nach 2 Zyklen der Therapie gemessen. Alle Patientinnen erhielten initial eine Therapie mit 2 chemotherapiefreien Zyklen mit Pertuzumab und Trastuzumab und setzten diese Therapie bis zur OP fort, wenn sich nach 2 Zyklen ein Therapieansprechen in der PET zeigte. Konnte kein Ansprechen gesehen werden, so erhielten diese Patientinnen bis zur Operation noch 6 Zyklen einer Therapie mit TCHP. Die Ergebnisse in Bezug auf die pCR-Raten in diesen Armen sind in ► **Abb. 3** dargestellt. Patientinnen, die eine Therapie mit 6 Zyklen TCHP unabhängig von der Beurteilung nach 2 Wochen erhalten hatten, erreichten in 57,7% der Fälle ein pCR [44]. Dies entspricht ungefähr auch Real-World-Ergebnissen aus Deutschland (52,8% [45]). Erfolgte eine chemotherapiefreie Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab nach einem Ansprechen nach 2 Zyklen, konnte in 37,9% der Fälle eine pCR verzeichnet werden. Bei den Patientinnen, die mit einer chemotherapiefreien Therapie begonnen hatten und dann nach 2 Zyklen auf TCHP gewechselt hatten, konnte in 25,9% der Fälle eine pCR gesehen werden [44]. Die pCR-Rate in der Gruppe, die unabhängig vom Ansprechen 6 Zyklen TCHP erhalten hatten und nach 2 Zyklen kein Ansprechen im PET aufwiesen, betrug nur 10%. Allerdings waren in dieser Gruppe nur 10 Patientinnen.

Die klinische Relevanz dieser Studie wird bei der Betrachtung der Nebenwirkungsraten deutlich. In der Gruppe der Patientinnen, die unabhängig von der PET-Beurteilung 6 Zyklen TCHP erhalten hatten, lag die Rate von Grad-3/4-unerwünschten Ereignissen bei 58,8% und in der chemotherapiefreien Gruppe bei 3,1% der Patientinnen [44].

Auch wenn die pCR-Rate der Patientinnen im chemotherapiefreien Behandlungsarm ca. 20% unter der von den Patientinnen lag, die PET-unabhängig TCHP erhalten hatten, ist der Ansatz der PHERGAIN-Studie wegweisend, um künftige Behandlungskonzepte zu planen. Es bleibt abzuwarten, wie die Langzeitprognose der

verschiedenen Behandlungsarme aussieht. Diese Ergebnisse werden in der Zukunft berichtet werden.

### Neoadjuvante Platintherapie anstelle einer Anthrazyklintherapie in Zeiten von Pertuzumab

In der BCRIG006/TRIO-Studie konnte gezeigt werden, dass in der Behandlung des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms das Anthrazyklin durch Carboplatin ersetzt werden kann, um eine kardiale Toxizität zu vermeiden, ohne eine geringere Effektivität der Therapie zu riskieren [46, 47]. Jedoch werden immer noch häufig Anthrazykline in der Behandlung des frühen, HER2-positiven Mammakarzinoms eingesetzt. Die TRAIN-2-Studie hat diese Fragestellung wieder aufgegriffen in einer Zeit, in der die doppelte Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab eine häufig genutzte Anti-HER2-Therapie in der Neoadjuvanz darstellt, mit der exzellente pCR-Raten auch im Real-World-Setting erreicht werden können [45, 48]. Die TRAIN-2-Studie randomisierte HER2-positive Patientinnen in eine Behandlung mit 9 Zyklen Paclitaxel/Trastuzumab/Carboplatin/Pertuzumab (PTCptz) vs. eine Behandlung mit 3 Zyklen FEC, gefolgt von 6 Zyklen PTCptz. Die pCR-Raten in beiden Randomisationsarmen waren vergleichbar hoch mit 68 vs. 67% [49]. Nun sind die 3-Jahres-Überlebensraten gezeigt worden, in die 438 Patientinnen eingeschlossen waren. Das eventfreie Überleben hat sich nicht zwischen den Randomisationsarmen unterschieden. Die Hazard Ratio lag bei 0,9 (95%-KI: 0.50–1,63) [50]. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse der Patientinnen mit einem positiven Lymphknotenstatus. Sie lagen bei 92,7% im anthrazyklinhaltigen und 93,7% im anthrazyklinfreien Behandlungsarm. In Bezug auf die Toxizität konnte ein LVEF-Abfall unter 50% oder ein LVEF-Abfall von mindestens 10% in 36% der Patientinnen gesehen werden, die Anthrazykline erhielten, und nur in 22% der Patientinnen, die anthrazyklinfrei behandelt worden waren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,0016$ ) [50]. Somit bestätigen diese Daten, dass auch unter Hinzunahme von Pertuzumab der Ersatz von Anthrazyklinen durch Carboplatin

vor dem Hintergrund der Vermeidung von kardialer Toxizität gerechtfertigt sein kann.

### Neoadjuvante CDK4/6-Inhibitortherapie

Der Einsatz endokrin basierter Therapie in der neoadjuvanten Situation stellt für eine gewisse Patientinnenpopulation eine Alternative zur Chemotherapie dar und wird derzeit in Studien intensiv untersucht [51–53]. Insbesondere kann in einer neoadjuvanten Studie untersucht werden, wie durch CDK4/6-Inhibitoren gewisse Resistenzmechanismen überwunden werden. Zu Abemaciclib lagen aus der Neo-Monarch-Studie hierzu bereits Daten vor, die gezeigt haben, dass Abemaciclib in der Neoadjuvanz zu einem deutlichen Zellzyklusarrest führt [54]. In diesem Zusammenhang wurde nun die FELINE-Studie berichtet, die Ribociclib in der Neoadjuvanz untersucht hat [55]. Randomisiert wurden Patientinnen mit primärem, HER2-negativem, HR-positivem Mammakarzinom in 3 Randomisationsarmen mit einer Therapiedauer von jeweils 6 Monaten:

1. Letrozol-Monotherapie,
2. Letrozol + kontinuierliches Ribociclib,
3. Letrozol + intermittierend pausierendes Ribociclib.

Das primäre Studienziel war die Frequenz eines PEPI-Score von Null (0) nach der neoadjuvanten Therapie [56]. Interessanterweise unterschied sich die Frequenz der Patientinnen mit einem PEPI-Score von 0 zwischen der Letrozol-Monotherapie und den Armen mit einer CDK4/6-Therapie nicht. Der Anteil lag im Letrozol-Monotherapie-Arm bei 25,8% und in den Ribociclib-Armen zusammen bei 25,4% ( $p = 0,96$ ). Jedoch konnte gezeigt werden, dass nach 14 Tagen Therapie bei den mit Ribociclib behandelten Patientinnen in 91,9% der Fälle ein kompletter Zellzyklusarrest erreicht werden konnte, während dies nur bei 51,7% der Patientinnen unter einer Letrozol-Monotherapie nachweisbar war ( $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied wurde bis zur Operation kleiner (71,4% nach 6 Monaten Ribociclib-haltiger Therapie und 61,3% nach 6 Monaten Letrozol-Monotherapie,  $p = 0,4225$ ). Somit gibt die FELINE-Studie interessante Einblicke, wie sich der Zellzyklusarrest beim Vergleich einer endokrinen Monotherapie mit einer CDK4/6-Inhibitortherapie + ET verhält.

### Lokoregionäre Therapien

#### Operation des Primärtumors im Rahmen der Primärbehandlung auch bei M1 bei Erstdiagnose?

Ungefähr 6–10% der Patientinnen mit einer neuen Diagnose von Brustkrebs haben bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen. Für diese Patientinnen stellt sich die Frage, ob im Rahmen der ersten Behandlung auch eine Operation des Lokalbefundes erfolgen sollte. Einige retrospektive Untersuchungen hatten dies impliziert, jedoch waren die Analysen nicht balanciert. Patientinnen, welche eine Operation erhalten hatten, waren in der Regel jünger, hatten kleinere Tumoren, hatten häufiger eine hormonrezeptorpositive Erkrankung und eine weniger weit fortgeschrittene Tumorerkrankung [57]. Zwei prospektiv randomisierte Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse [58, 59]. In diesem Zusammenhang wurde die neue E2108-Studie berichtet [57]. Diese Studie

hatte 256 Patientinnen randomisiert, welche auf eine primäre systemische Therapie keinen Progress gezeigt hatten. 131 dieser Patienten erhielten die systemische Therapie weiter, und 125 Patienten erhielten nach initialer systemischer Therapie einer Operation. Das Gesamtüberleben, welches das primäre Studienziel darstellte, unterschied sich nicht zwischen beiden Randomisationsarmen. Die Hazard Ratio lag bei 1,09 (90%-KI: 0,80–1,49). Das progressionsfreie Überleben unterschied sich ebenfalls nicht. In Bezug auf die lokoregionären Rezidive zeigten sich in dem Arm mit der Operation in 10,2% der Fälle und in den Randomisationsarmen ohne Operation in 5 und 20,6% der Fälle ein lokoregionäres Rezidiv bzw. ein Progress. Dies wirkte sich jedoch nicht auf die Lebensqualität aus. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass bei einer guten Kontrolle der Erkrankung durch eine systemische Therapie eine Operation erst dann erfolgen könnte, wenn der Lokalbefund fortschreitet.

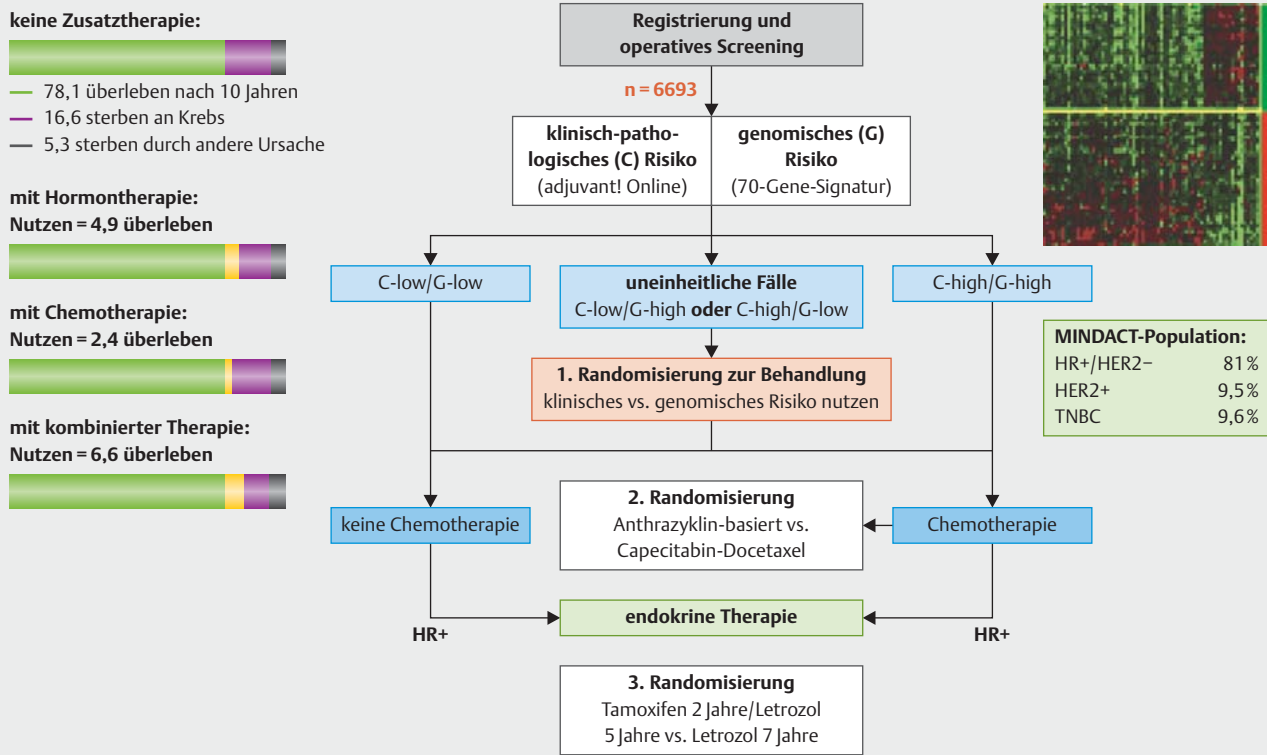
### Adjuvanz

#### T-DM1 zur Vermeidung der adjuvanten Chemotherapie?

Das Antikörper-Medikament-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) T-DM1 ist sowohl bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom als auch in der post-neoadjuvanten Situation im klinischen Einsatz [60, 61]. Hierdurch ist natürlich die Frage entstanden, ob T-DM1 ggf. in Kombination mit Pertuzumab eine Therapie, die eine konventionelle Chemotherapie beinhaltet, ersetzen könnte. Eine Studie, die in diesem Zusammenhang bereits in der neoadjuvanten Situation durchgeführt worden war, ist die KRISTINE/TRIO-021-Studie. In dieser neoadjuvanten Studie war eine Therapie mit TCHP mit einer Therapie mit T-DM1 + Pertuzumab verglichen worden. Die Therapie mit TCHP führte zu einer signifikant höheren pCR (56%) verglichen mit 44% im T-DM1 + Pertuzumab-Arm [62]. In Bezug auf die Prognose zeigten sich im T-DM1 + Pertuzumab-Arm mehr Ereignisse als im TCHP-Arm, am ehesten durch präoperative Progresse [63].

In diesem Zusammenhang ist die Kombination von T-DM1 + Pertuzumab nun auch in der adjuvanten Situation im Rahmen der KAITLIN-Studie untersucht worden [64]. In der KAITLIN-Studie wurde bei einem hauptsächlich nodal-positiven HER2-positiven Kollektiv von primären Mammakarzinompatientinnen nach der Operation eine Therapie mit AC-THP verglichen mit einer Therapie mit T-DM1 + Pertuzumab. Insgesamt 1846 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen. Bei beiden Therapien unterschied sich das invasive rückfallfreie Überleben (primäres Studienziel) nicht. Die Hazard Ratio betrug 0,97 (95%-KI: 0,71–1,32). Es muss angemerkt werden, dass das invasive rückfallfreie 3-Jahres-Überleben mit 94,1% im AC-THP-Arm und 92,8% im AC-TDM1/P-Arm für das in die Studie eingebrachte Hochrisiko-Kollektiv sehr gut war. Die Grad-3/4-Nebenwirkungen waren in beiden Armen vergleichbar. Im AC-THP-Arm lag diese Rate bei 55,4%, und im AC-TDM1/P-Arm erlitten 51,8% der Patientinnen Grad-3/4-Nebenwirkung. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Behandlung mit AC-THP weiterhin die Standardbehandlung für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ist.





► **Abb. 4** Studiendesign der MINDACT-Studie. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; TNBC: triple-negativer Brustkrebs. Modifiziert nach [68].

## Konsolidierte Daten aus der MINDACT-Studie zur Therapieentscheidung in der Adjuvanz

Neben der TailorX-Studie, die einen 21-Gen-Score in Bezug auf die Entscheidungsfindung bei HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen untersucht hat [65,66], ist die MINDACT-Studie die zweite große Studie, die in dieser Population sich mit der Frage beschäftigt, ob und welchen Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann. Die MINDACT-Studie basiert ihre genomischen Analysen auf einem 70-Gen-Risiko-Score [67]. Das Studiendesign ist in ► **Abb. 4** dargestellt und ► **Abb. 5** zeigt einen Vergleich der Studienkollektive von TailorX und MINDACT. Das primäre Studienziel der MINDACT-Studie wurde erreicht [67], welches so definiert war, dass Patientinnen, die mit einem hohen klinischen Rückfallrisiko aufgrund der genomischen Beurteilung keine Chemotherapie erhalten hatten, ein besseres metastasenfrees 5-Jahres-Überleben als 92% haben sollten. Die metastasenfrees 5-Jahres-Überlebensrate lag damals bei 94,7% (95%-KI: 92,5–96,2%) [67]. Nun sind Langzeit-Nachbeobachtungsdaten nach 8,7 Jahren vorgestellt worden. Mit den nun reiferen Daten konnte die primäre Analyse bestätigt werden. Die metastasenfrees 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 95,1% (95%-KI: 93,1–96,6%) [68].

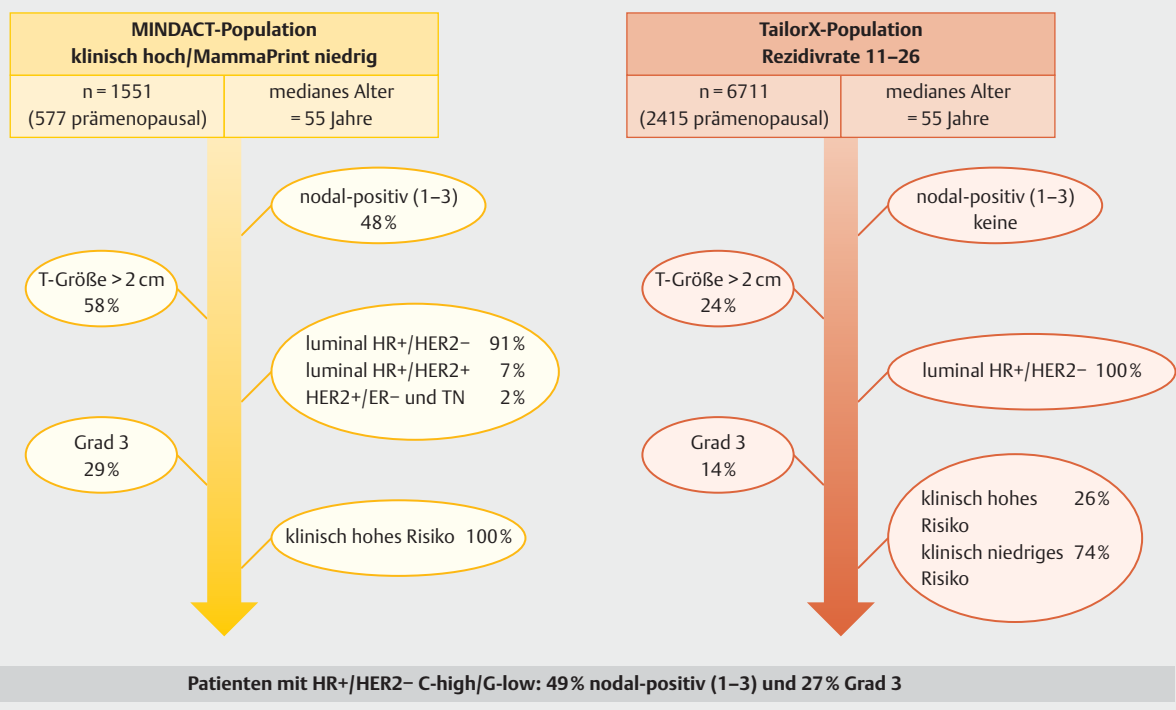
Auch die Betrachtung der 4 Gruppen, die in der MINDACT-Studie beobachtet worden waren, konnte die Ergebnisse der primären Analyse bestätigen (► **Abb. 6**). Patientinnen, die eine gute Prognose nach beiden Beurteilungsmethoden hatten (klinisch und genomisch) haben ohne Chemotherapie eine exzellente

Prognose. Patientinnen, die klinisch und genomisch eine schlechte Prognoseeinschätzung haben, hatten auch trotz einer Chemotherapie eine ungünstige Prognose. Beide Gruppen mit diskordanter Prognoseeinschätzung hatten eine ähnliche Prognose; somit kann für diese Gruppe eine Chemotherapie vermieden werden.

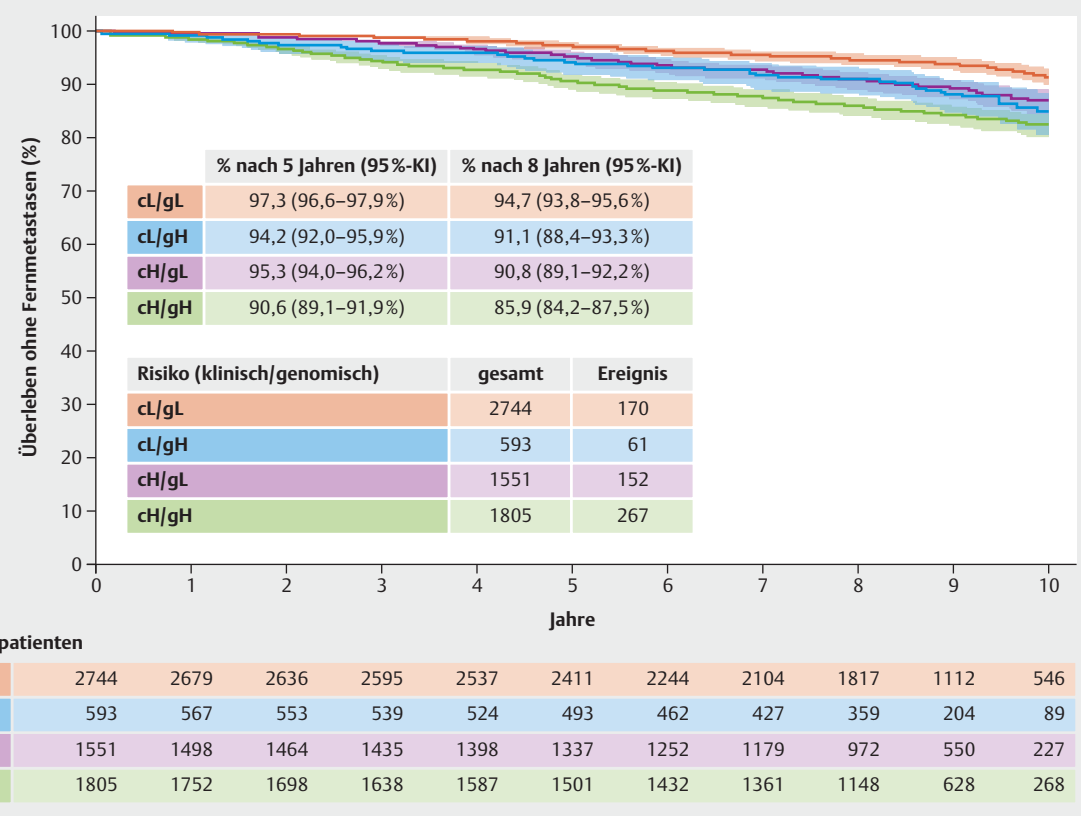
## Biomarker

### T-DM1 zur Vermeidung der adjuvanten Chemotherapie?

Die Einführung von T-DM1 nach einer neoadjuvanten Anti-HER2-Therapie ohne pCR hat eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse für diese Patientinnen bedeutet [61]. Die Studie, welche diese Ergebnisse lieferte (KATHERINE), hatte ein sehr umfangreiches translationales Forschungsprogramm prospektiv in die Studiendurchführung integriert. Dies bietet die Möglichkeit, die Resistenzmechanismen verschiedener Anti-HER2-Therapien zu untersuchen, um Patientinnen zu identifizieren, die ggf. besonders gut auf eine adjuvante Therapie mit T-DM1 nach suboptimalem neoadjuvanten Therapieansprechen reagieren. Nun wurde eine Analyse vorgestellt, die Tumorproben vor der neoadjuvanten Therapie und nach der neoadjuvanten Therapie untersucht hatte. Der PI3K-Signalweg und die Genexpressionsprofile der Immun-Signalwege standen hierbei im Fokus [69]. Untersucht werden



► **Abb. 5** Vergleich der Studienkollektive von TailorX und MammaPrint. HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; TNBC: triple-negativ. Modifiziert nach [68].



► **Abb. 6** Überlebensraten in den 4 Gruppen der MINDACT-Studie. c: klinisch; g: genomisch; H: High; L: Low. Modifiziert nach [68].

PIK3CA-Mutationsstatus	Trastuzumab		T-DM1		HR (95%-KI)
	n	3-Jahres-IFDS (%)	n	3-Jahres-IFDS (%)	
ITT	743	77,0	743	88,3	0,50 (0,39–0,64)
mutiert	174	77,9	176	88,9	0,54 (0,32–0,90)
nicht mutiert	503	77,0	510	88,3	0,48 (0,35–0,65)

► **Abb. 7** Therapieeffekt von T-DM1 in der KATHERINE-Studie nach PIK3CA-Mutationsstatus. KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IDFS: invasives rückfallfreies Überleben; T-DM1: Trastuzumab-Emtansin [69].

sollte, ob PIK3CA-Mutationen einen Einfluss auf die Prognose der Studienpatientinnen hatte. In der Gesamtpopulation konnte kein Einfluss auf das invasive rückfallfreie Überleben gesehen werden. In allen Gruppen waren die Hazard Ratios ähnlich (► **Abb. 7**) und lagen bei den Patientinnen mit nicht mutierten Tumoren bei 0,48 (95%-KI: 0,35–0,65) und bei den mutierten Patientinnen bei 0,54 (95%-KI: 0,32–0,90) [69]. Somit ist eine post-neoadjuvante Therapie unabhängig vom PIK3CA-Mutationsstatus.

Für die immunologischen Analysen wurden die Proben zum Zeitpunkt der Operation untersucht, in Bezug auf die Expression von HER2, PD-L1, CD8- und T-Zell-Effektor-Molekülen. Keine dieser Genexpressions-Signaturen konnte eine Gruppe von Patientinnen identifizieren, in denen T-DM1 eine andere Effektivität als in anderen Subgruppen hatte.

Interessant war, dass eine hohe HER2-Expression nach neoadjuvanter Anti-HER2-Therapie einen Hinweis für eine Resistenz für adjuvantes Trastuzumab gab. Bei Patientinnen mit einer hohen HER2-Expression nach der neoadjuvanten Therapie war das Risiko für ein Rückfallereignis doppelt so hoch verglichen mit Patientinnen mit einer niedrigen HER2-Expression (Hazard Ratio: 2,02; 95%-KI: 1,32–3,11). Bei Patientinnen, die adjuvant T-DM1 erhalten hatten, war dies nicht der Fall (Hazard Ratio: 1,01; 95%-KI: 0,56–1,83) [69].

## Ausblick

Auch wenn es momentan wenig Daten zur Verbesserung der Therapie von Patientinnen mit triple-negativem Tumor gibt, versucht man nun, Studienergebnisse aus der fortgeschrittenen Therapie-situation in die Behandlung des frühen Mammakarzinoms zu übertragen. Der ADC Sacituzumab Govitecan, welcher beim TNBC in der metastasierten Situation eine deutliche Wirksamkeit gezeigt hatte [70], wird momentan in ein größeres Studienkonzept für HER2-negative Patientinnen in der postneoadjuvanten Situation integriert (SASCIA-Studie [71]). Die Studienergebnisse der großen adjuvanten CDK4/6-Inhibitorstudien werden des Weiteren für interessante Ergebnisse sorgen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, die klinische Routine in naher Zukunft zu verändern.

## Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen Pfizer und Hexal sowie des PRAEGNANT-Netzwerks, das von den Firmen Pfizer, Hexal, Celgene, Daiichi-Sankyo, Merrimack, Eisai, AstraZeneca und Novartis unterstützt wird. Keine der Firmen hatte einen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskriptes. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

## Interessenkonflikt

A. D. H. hat von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer Honorare für Referenten- und Beratungstätigkeiten erhalten. F. O. hat von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Novonordisc, Riemser, Roche, Servier, Shire, Tesaro und Teva Honorare für Referenten- und Beratungstätigkeiten erhalten. H.-C. K. hat von Carl Zeiss meditec, Teva, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health Honorare erhalten. P. A. F. hat von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva Honorare erhalten. Seine Institution betreibt Forschung mit finanzieller Unterstützung durch Novartis und Biontech. H. T. hat von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer Honorare und von Roche, Celgene und Pfizer Reisebeihilfen erhalten. J. E. hat von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva Honorare und von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre Reisebeihilfen erhalten. M. P. L. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai Vortragshonorare erhalten. V. M. hat von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag Honorare für Referententätigkeiten und von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo und Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar Beratungshonorare erhalten. E. B. hat von Novartis, Hexal und onkowsen.de für Beratungstätigkeiten, Leitung klinischer Forschung oder medizinische Schulungsaktivitäten Honorare erhalten. A. S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH Honorare erhalten. W. J. hat von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi und Tesaro Honorare und Forschungszuschüsse erhalten. F. S. hat für Novartis, Lilly, Amgen und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer Vortragshonorare erhalten. A. W. hat für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai in Beratungsgremien mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Vortragshonorare erhalten. D. L. hat von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva Honorare erhalten. T. N. F. hat für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Vortragshonorare erhalten. M. T. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health und AstraZeneca Vortragshonorare erhalten. M. W. hat für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien mitgewirkt. J. H. berichtet, von Celgene, Novartis, und Roche Honorare für Referententätigkeiten erhalten zu haben und ist Berater/Beiratsmitglied von Amgen, Celgene, Novartis und Roche.



## Literatur

- [1] 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
- [2] Thill M, Jackisch C, Janni W et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 247–255
- [3] Welslau M, Hartkopf AD, Muller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1090–1099
- [4] Schutz F, Fasching PA, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1079–1089
- [5] Kolberg HC, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 470–482
- [6] Wunderle M, Olmes G, Nabieva N et al. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 481–492
- [7] 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
- [8] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1190–1196
- [9] Fachal L, Aschard H, Beesley J et al. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat Genet* 2020. doi:10.1038/s41588-019-0537-1
- [10] 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
- [11] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2017; 49: 1767–1778
- [12] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94
- [13] Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 2017; 49: 834–841
- [14] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 373–380
- [15] Day FR, Ruth KS, Thompson DJ et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015; 47: 1294–1303
- [16] Pharoah PD, Tsai YY, Ramus SJ et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet* 2013; 45: 362–370, 370e1–370e2
- [17] Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013; 45: 353–361, 361e1–361e2
- [18] Garcia-Closas M, Couch FJ, Lindstrom S et al. Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci. *Nat Genet* 2013; 45: 392–398, 398e1–398e2
- [19] Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet* 2013; 45: 371–384, 384e1–384e2
- [20] Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; 44: 312–318
- [21] Haiman CA, Chen GK, Vachon CM et al. A common variant at the TERT-CLPTM1 L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1210–1214
- [22] Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS et al. A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. *Nat Genet* 2010; 42: 885–892
- [23] Ghoussaini M, French JD, Michailidou K et al. Evidence that the 5p12 Variant rs10941679 Confers Susceptibility to Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer through FGF10 and MRPS30 Regulation. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 903–911
- [24] 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
- [25] Purrington KS, Slager S, Eccles D et al. Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1012–1019
- [26] Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM et al. 19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. *Cancer Res* 2012; 72: 1795–1803
- [27] Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236
- [28] Heusinger K, Loehberg CR, Haeberle L et al. Mammographic density as a risk factor for breast cancer in a German case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 1–8
- [29] Heusinger K, Jud SM, Haberle L et al. Association of mammographic density with the proliferation marker Ki-67 in a cohort of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 885–892
- [30] Heusinger K, Jud SM, Haberle L et al. Association of mammographic density with hormone receptors in invasive breast cancers: results from a case-only study. *Int J Cancer* 2012; 131: 2643–2649
- [31] Bayer CM, Beckmann MW, Fasching PA. Updates on the role of receptor activator of nuclear factor kappaB/receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin pathway in breast cancer risk and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 4–11
- [32] Hack CC, Stoll MJ, Jud SM et al. Correlation of mammographic density and serum calcium levels in patients with primary breast cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 1473–1481
- [33] Rudolph A, Fasching PA, Behrens S et al. A comprehensive evaluation of interaction between genetic variants and use of menopausal hormone therapy on mammographic density. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 110
- [34] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju397
- [35] Vachon CM, Scott CG, Fasching PA et al. Common breast cancer susceptibility variants in LSP1 and RAD51L1 are associated with mammographic density measures that predict breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1156–1166
- [36] Vachon CM, Scott CG, Tamimi RM et al. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 68
- [37] Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2020. doi:10.1038/s41568-020-0266-x
- [38] Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP et al. Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2020. doi:10.1093/jnci/djaa056
- [39] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2018. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002

- [40] Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv036
- [41] Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164–172
- [42] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796–1804
- [43] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
- [44] Cortes J, Gebhart G, Borrego MR et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 503–503
- [45] Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018. doi:10.1007/s10549-018-5008-3
- [46] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
- [47] Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC -> T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC -> TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+early breast cancer. *Cancer Res* 2016. doi:10.1158/1538-7445.SABCS1115-S1155-1104
- [48] 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
- [49] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1630–1640
- [50] van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven E et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 501–501
- [51] Fasching PA, Jud SM, Hauschild M et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 66
- [52] Fasching PA, Abad MF, Garcia-Saenz JA et al. Biological and clinical effects of abemaciclib in a phase 2 neoadjuvant study for postmenopausal patients with HR+/HER2-breast cancer. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 225–226
- [53] Mayer IA, Prat A, Egle D et al. A Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Letrozole Plus Alpelisib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer (NEO-ORB). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2975–2987
- [54] Hurvitz SA, Martin M, Press MF et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Up-regulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR(+)/HER2(-) Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 566–580
- [55] Khan QJ, O'Dea A, Bardia A et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). *J Clin Oncol* 2020; 38: 505–505
- [56] Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1380–1388
- [57] Khan SA, Zhao F, Solin LJ et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol* 2020; 38: LBA2
- [58] Soran A, Ozmen V, Ozbas S et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3141–3149
- [59] Badwe R, Hawaldar R, Nair N et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1380–1388
- [60] Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791
- [61] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628
- [62] Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 115–126
- [63] Hurvitz SA, Martin M, Jung KH et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2206–2216. doi:10.1200/JCO.19.00882
- [64] Harbeck N, Im S-A, Barrios CH et al. Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 500–500
- [65] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–2014
- [66] 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
- [67] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729
- [68] Cardoso F, van't Veer L, Poncet C et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2020; 38: 506–506
- [69] Denkert C, Lambertini C, Fasching PA et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 502–502
- [70] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 741–751
- [71] Marme F. Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab-Govitecan bei Frauen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting – SASCIA. 2020. Online (Stand: 16.07.2020): [https://www.gbg.de/wAssets/docs/events-vortraege/2020\\_JT/23\\_SASCIA.pdf](https://www.gbg.de/wAssets/docs/events-vortraege/2020_JT/23_SASCIA.pdf)