

Update Mammakarzinom 2019 Teil 3 – aktuelle Entwicklungen bei der kurativen Behandlung von Mammakarzinompatientinnen: eine Übersicht und Bewertung durch ein internationales Expertenpanel

Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel



Autoren

Hans-Christian Kolberg¹, Andreas Schneeweiss², Tanja N. Fehm³, Achim Wöckel⁴, Jens Huober⁵, Constanza Pontones⁶, Adriana Titzmann⁶, Erik Belleville⁷, Michael P. Lux⁸, Wolfgang Janni⁵, Andreas D. Hartkopf⁹, Florin-Andrei Taran⁹, Markus Wallwiener¹⁰, Friedrich Overkamp¹¹, Hans Tesch¹², Johannes Ettl¹³, Diana Lüftner¹⁴, Volkmar Müller¹⁵, Florian Schütz¹⁰, Peter A. Fasching⁶, Sara Y. Brucker⁹

Institute

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

Schlüsselwörter

frühes Mammakarzinom, adjuvante Therapie, neoadjuvante Therapie, St.-Gallen-Expertenpanel

Key words

early breast cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, St. Gallen panel of experts

eingereicht 1.4.2019

akzeptiert 1.4.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0887-0861>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 470–483 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

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
peter.fasching@uk-erlangen.de

Supporting Information:
<https://doi.org/10.1055/a-0887-0861>

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung von Mammakarzinompatientinnen in der kurativen Situation ist in vielfacher Hinsicht besonders. Hierbei ist die lokale Therapie mit Operation und Strahlentherapie zentraler Aspekt der Behandlung. Ziel ist eine komplette Elimination aller Tumorzellen am Ort der Primärerkrankung bei gleichzeitigem Bestreben, die Langzeitfolgen so gering wie

möglich zu halten. Die immer weitere Reduktion der Radikalität der Lokaltherapie steht auch weiterhin im Blickpunkt. In Bezug auf die Systemtherapie haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten Chemotherapien mit Taxanen, Anthrazyklinen und teilweise auch platinhaltigen Chemotherapien etabliert. Der Kontext der Nutzung wird immer genauer definiert. Ebenso gibt es bei der antihormonellen Therapie Fragen, die auch nach Einführung der Aromatasehemmer immer noch weiter definiert werden müssen, wie beispielsweise die Länge der Therapie oder die ovarielle Suppression bei prämenopausalen Patientinnen. Letztendlich soll die Behandlung von frühen Mammakarzinompatientinnen immer personalisierter werden. Prognostische genexpressionistische Tests könnten möglicherweise Therapieentscheidungen unterstützen. Ebenso muss überlegt werden, wie ein möglicher Einsatz von neuen Therapien wie Checkpointinhibitoren und CDK4/6-Inhibitoren in der Praxis aussehen könnten, sobald hier Studienergebnisse vorliegen. Diese Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit den Hintergründen zu aktuellen Abstimmungen, die das internationale St.-Gallen-Expertenpanel in Wien 2019 für aktuelle Fragen in der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen in der kurativen Situation vorgenommen hat.

ABSTRACT

The treatment of breast cancer patients in a curative situation is special in many ways. The local therapy with surgery and radiation therapy is a central aspect of the treatment. The complete elimination of tumour cells at the site of the primary disease must be ensured while simultaneously striving to keep the long-term effects as minor as possible. There is still focus on the continued reduction of the invasiveness of local therapy. With regard to systemic therapy, chemotherapies with taxanes, anthracyclines and, in some cases, platinum-based chemotherapies have become established in the past couple of decades. The context for use is being continually further defined. Likewise, there are questions in the case of antihormonal therapy which also still need to be further defined following the introduction of aromatase inhibitors, such as the length of therapy or ovarian suppression in premenopausal patients. Finally, personalisation of the treatment of early breast cancer patients is also being increasingly used. Prognostic tests could potentially support therapeutic decisions. It must also be considered how the possible use of new therapies, such as checkpoint inhibitors and CDK4/6 inhibitors could look in practice once study results in this regard are available. This overview addresses the backgrounds on the current votes taken by the international St. Gallen panel of experts in Vienna in 2019 for current questions in the treatment of breast cancer patients in a curative situation.

Einführung

In den letzten beiden Jahrzehnten hat eine deutliche Verbesserung in der Behandlung und Früherkennung des Mammakarzinoms stattgefunden. Neben der Einführung neuer Therapien ist zu einem großen Teil auch eine strukturelle Verbesserung der Krankenversorgung für eine Verbesserung der Prognose verantwortlich. Therapieempfehlungen, Leitlinien, die Teilnahme an Studien und Zertifizierungsprozesse sind entscheidend [1–7]. Es konnte sowohl für eine leitlinienkonforme Behandlung [3], eine Behandlung an zertifizierten Brustzentren [7] als auch für Patientinnen in Studien [4,6] eine bessere Prognose oder eine bessere Therapieeffektivität nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer Bedeutung, dass in einem interdisziplinären Rahmen Therapieempfehlungen immer wieder überarbeitet, Studien neu interpretiert und die Ergebnisse dieser Diskussion veröffentlicht und gelebt werden. Erst kürzlich wurden die aktuellen Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AGO-Mamma) für die Behandlung von Mammakarzinompatientinnen publiziert [8], die S3-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms wurden im Dezember 2017 zuletzt aktualisiert [1,2]. Auf internationaler Ebene ist die St.-Gallen-Konferenz, welche sich in einem Experten-Panel in einem Abstand von 2 Jahren austauscht und aktuelle Fragestellungen diskutiert und abstimmt, für den internationalen Austausch von Interpretationen von medizinischen Sachverhalten in Bezug auf das frühe, nicht metastasierte und damit kurative Mammakar-

zinom von besonderer Bedeutung. Vor diesem Hintergrund sollen in dieser Übersichtsarbeit aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom dargestellt werden. Die hier veröffentlichten Abstimmungen, die die Meinung internationaler Experten widerspiegeln, sind nicht immer konform mit nationalen Therapieempfehlungen und Leitlinien. Für eine Diskussion der Abstimmungsergebnisse vor dem Hintergrund deutscher Therapieempfehlungen und Leitlinien verweisen wir auf Untch et al.

Genetische Testung für Keimbahnmutationen

Es ist bekannt, dass ein relevanter Anteil des familiären Mammakarzinomrisikos durch Mutationen in hoch- und mittelgradig penetranten Genen und genetischen Varianten in niedrig penetranten Genen verursacht werden. Während bis vor Kurzem nur *BRCA1* und *BRCA2* bei einer Testung von Keimbahnmutationen betrachtet wurden, wurde in den letzten Jahren die Rolle von sogenannten Panel-Genen immer besser verstanden [9–12]. Zusätzlich wurden große Anstrengungen in Studien mit mehr als 400 000 Patienten unternommen, um die niedrig penetranten Varianten validieren zu können. In ► **Abb. 1** sind die Zeitschiene und die jeweilige bekannte Kontribution der genetischen Mutationen und Varianten beschrieben [13–19]. Während *BRCA1* und *BRCA2* für ca. 16% des 2-fach erhöhten, familiären Brustkrebsrisikos verantwortlich sind, können durch die Panel-Gene (z. B. *PALB2*, *CHEK2*,

BARD1) und andere weitere 4% erklärt werden. Bislang sind über 170 häufige und niedrig penetrante Gen-Loci beschrieben, die weitere 18% des Brustkrebsrisikos erklären [13–19]. Somit sind etwas weniger als 40% des 2-fach erhöhten familiären Mammakarzinomrisikos durch genetische Veränderungen erklärbar. In die Risikoberechnungen werden zunehmend auch molekulare Subtypen und andere Risikofaktoren wie die mammografische Dichte integriert [11, 13, 20–26].

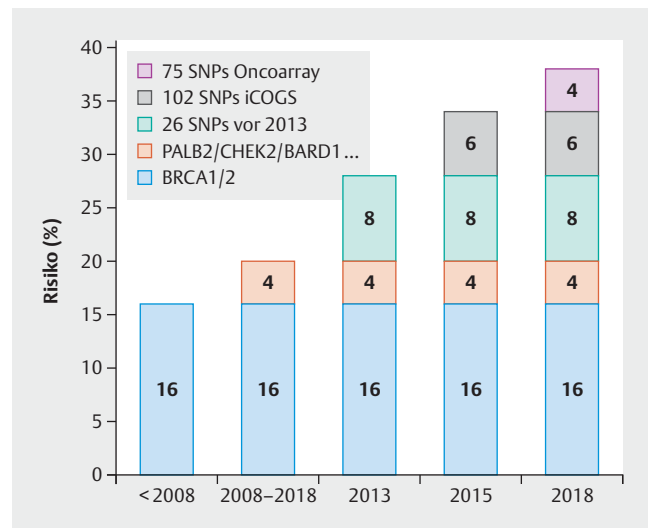
Während die meisten Keimbahnveränderungen, die mit Brustkrebs in Zusammenhang gebracht worden sind, keine systemtherapeutische Konsequenz haben, wurde für HER2-negative Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* eine Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib nachgewiesen [27, 28]. Studien in der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms laufen und ihre Veröffentlichung steht noch aus. Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom ist bekannt, dass Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation bei einer neoadjuvanten Chemotherapie eine höhere Chance auf eine pathologische Komplettremission (pCR) haben [19, 29, 30]. Ebenso gibt es Anhaltspunkte, dass Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation nach einer Chemotherapie eine etwas bessere Prognose haben als Patientinnen ohne Mutation [29, 31].

Vom St.-Gallen-Panel (StGP) wurden nun generelle Fragen zur genetischen Testung abgestimmt. Bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom schienen sich die Experten an den Empfehlungen für die prädiktive genetische Diagnostik zu orientieren. Die Ergebnisse sind in ▶ **Tab. 1** zusammengefasst. Wünschenswert wäre hier vor dem Hintergrund einer therapeutischen Option metastasierter Patientinnen mit triple-negativer Erkrankung eine deutlichere Positionierung des Panels zugunsten einer Testung aller Patientinnen mit TNBC gewesen. Das Panel hat sich allerdings eher an den zu erwartenden Mutationsraten orientiert und daher lediglich eine starke Empfehlung für die Testung von Patientinnen mit TNBC unter 60 Jahren ausgesprochen. Hierdurch ergibt sich in Deutschland ein Fenster von 10 Jahren, zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr, in dem die Testung zwar empfohlen wird, von den Kostenträgern aber nicht übernommen wird.

Lokaltherapie – Operation und Strahlentherapie immer noch optimierbar

Historisch ist die Lokalbehandlung des Mammakarzinoms durch eine ausgeprägt aggressive Vorgehensweise ausgezeichnet gewesen [32, 33]. Die Einführung von Konzepten, die Strahlentherapie und Operation miteinander verbinden, haben die Lokalbehandlung des Mammakarzinoms jedoch maßgeblich geprägt, wie die Einführung der brusterhaltenden Therapie gezeigt hat [34, 35]. Angesichts der immer effektiveren Systemtherapien wird bei der Lokaltherapie versucht, den Eingriff immer weiter zu minimieren bzw. die Radikalität zu reduzieren (De-Eskalation), um Langzeitfolgen bei erhaltener onkologischer Sicherheit so gering wie möglich zu halten. Dieses Grundprinzip bestimmte auch eine Reihe von Abstimmungen des StGP.

Auch wenn sich durch die Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung die Radikalität der Axillaoperation schon deutlich



▶ **Abb. 1** Erklärbarkeit des 2-fach erhöhten familiären Risikos durch Brustkrebsrisikogene (hoch penetrante Gene, mittelgradig penetrante Gene und niedrig penetrante Varianten, nach [13–18]).

▶ **Tab. 1** Abstimmung zur Indikation von hochpenetranten Keimbahnmutationen. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

High risk germline mutations	
<i>Genetic testing for high risk mutations after counselling should be considered in:</i>	
All women with breast cancer:	
■ Yes	29,2%
■ No	70,8%
■ Abstain	0%
Patients with a strong family history:	
■ Yes	100%
■ No	0%
■ Abstain	0%
Patients under 35 at diagnosis:	
■ Yes	95,9%
■ No	4,1%
■ Abstain	0%
Patients under 50 at diagnosis:	
■ Yes	32,7%
■ No	65,3%
■ Abstain	2%
Patients under 60 with TNBC:	
■ Yes	85,4%
■ No	14,6%
■ Abstain	0%
Patients with TNBC at any age:	
■ Yes	38,8%
■ No	59,2%
■ Abstain	2%

reduziert hat, deutet das Wissen um die Prognose einiger Patientinnengruppen schon jetzt an, dass bei einigen auf die axilläre Operation komplett verzichtet werden kann. Ob dieses Vorgehen bei Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla und negativem axillären Ultraschall akzeptabel ist, wird zurzeit in 3 klinischen Studien geklärt [36–38].

Eine ganze Reihe von Studien hat sich mit der Frage beschäftigt, welches das beste Vorgehen bei einem positiven Sentinel-Lymphknoten ist. Einige Studien (IBCSG 23-01, AMAROS, ACOSG Z0011) konnten bei Patientinnen mit einer brusterhaltenden Therapie und folgender Bestrahlung zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen auf eine komplette axilläre Lymphadenektomie trotz positivem Sentinel-Lymphknoten verzichtet werden kann [39–43]. Bei Patientinnen mit positivem SNL nach Mastektomie ist die Datenlage deutlich schwächer, auch wenn die IBCSG 23-01 und die AMAROS-Studie Patientinnen mit Mastektomie zugelassen hatten. Ebenso ist das Wissen um die Sicherheit dieses Vorgehens nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschränkt. Vor dem Hintergrund dieser Datenlage haben die Experten des StG-Panels über einige Fragen in diesem Zusammenhang abgestimmt (► **Tab. 2**).

Zur Frage der Resektionsränder bzw. der notwendigen Abstände existieren insbesondere bei begleitendem DCIS nur sehr wenig Daten. Hier sind die Einschätzungen des Expertenpanels hilfreich und können einen Beitrag zur Vermeidung von Nachresektionen darstellen.

Weitere Fragenkomplexe, mit denen sich das StGP beschäftigt hat, ist die Indikationsstellung zur Bestrahlung nach Mastektomie, zur hypofraktionierten Bestrahlung, zur Integration von onkoplastischen Operationen und zur regionalen Lymphknotenbestrahlung (RNI). Die kompletten Fragen und Antworten sind in der Supplement-Tabelle S1 zu sehen.

Chemotherapie oder keine Chemotherapie – Bestimmung molekularer Marker und Multigen-Expressionstests

Während die Indikation für Patientinnen mit TNBC und HER2-positiven Tumoren durch die Leitlinien und Therapieempfehlungen relativ klar geregelt ist, stellt sich in der klinischen Routine oft die Frage, welche Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden sollen. Es ist klar, dass es in dieser Gruppe von Patientinnen Tumoren gibt, die nicht gut auf eine Chemotherapie ansprechen [44–46]. Auch ist bekannt, dass einige Patientinnen in dieser Gruppe eine extrem gute Prognose haben. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwieweit Multigentests bei einer Entscheidungsfindung helfen können. Für 2 Multigentests gibt es Studien, die versucht haben, die Nutzung ihrer prognostischen Aussagekraft in Therapiealgorithmen einzubeziehen [47, 48]. Beide Studien waren in der Lage, Patientinnenkollektive zu identifizieren, deren Prognose ausreichend gut war, dass der Nutzen einer Chemotherapie nicht nachgewiesen werden konnte bzw. fraglich war, ob eine Chemotherapie notwendig ist. Der Einsatz von Chemotherapien bei Brustkrebspatientin-

► **Tab. 2** Abstimmung zur Koordination zwischen axillärer Operation und Bestrahlung. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

Radiotherapy approach in patients with macro-metastatic SLN that did not undergo ALND	
In a patient with a tumour below 5 cm and 1–2 positive SLNs that has undergone a breast conserving procedure and is scheduled for whole breast irradiation („Z11 criteria“):	
<ul style="list-style-type: none"> This patient can be treated with whole breast irradiation without 3rd/additional axillary field/high tangents. 	41,70 %
<ul style="list-style-type: none"> Additional axillary radiation should be added in all cases. 	29,20 %
<ul style="list-style-type: none"> Additional axillary radiation should be added in cases of aggressive histologies/subtypes such as TNBC. 	25 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	4,20 %
Surgery of the Axilla: postmastectomy	
Based on e. g. the AMAROS trial and other data sets, the preferred approach for women with T1–2 cancers undergoing mastectomy and SLN mapping with macrometastases in 1–2 sentinel nodes should be (assuming standard systemic adjuvant therapy):	
<ul style="list-style-type: none"> No additional therapy to the axilla 	12,50 %
<ul style="list-style-type: none"> Completion axillary dissection 	16,70 %
<ul style="list-style-type: none"> Axillary/RNI per AMAROS 	47,90 %
<ul style="list-style-type: none"> Depends on tumour biology (e. g. ER+ vs. TN) 	8,30 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	14,60 %
ALND in patients with macrometastatic SLN	
<i>ALND can be omitted in:</i>	
ALND can be omitted in mastectomy with 1–2 positive SNs, TNBC and RNI planned:	
<ul style="list-style-type: none"> Yes 	70,80 %
<ul style="list-style-type: none"> No 	22,90 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	6,20 %
ALND can be omitted in mastectomy with 1–2 positive SNs and chest wall but not RNI planned:	
<ul style="list-style-type: none"> Yes 	19,10 %
<ul style="list-style-type: none"> No 	66 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	14,90 %
ALND can be omitted in mastectomy with 1–2 positive SNs, ER+ and HER2+, and RNI planned:	
<ul style="list-style-type: none"> Yes 	83,30 %
<ul style="list-style-type: none"> No 	8,30 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	8,30 %
ALND can be omitted in patients with tumours > 5 cm undergoing BCT with 1–2 positive SNs and undergoing WBI:	
<ul style="list-style-type: none"> Yes 	34,80 %
<ul style="list-style-type: none"> No 	60,90 %
<ul style="list-style-type: none"> Abstain 	4,30 %

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 2** Abstimmung zur Koordination zwischen axillärer Operation und Bestrahlung. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.) (Fortsetzung)

ALND can be omitted in patients with tumours > 5 cm undergoing BCT with 1–2 positive SNs and undergoing WBI breast and nodal radiation planned:	
▪ Yes	73,90%
▪ No	21,70%
▪ Abstain	4,30%
Mastectomy with 3 positive nodes out of 3 removed and planned RN1:	
▪ Yes	not available
▪ No	not available
▪ Abstain	not available
Use of SLND in cN1 undergoing PST	
<i>In a patient who is clinically node positive (cN1) at presentation and downstages to cN0 after neoadjuvant therapy, SLN can substitute for ALND if:</i>	
1–2 negative SLNs obtained:	
▪ Yes	54,20%
▪ No	43,80%
▪ Abstain	2,10%
3 or more negative SLNs obtained:	
▪ Yes	91,70%
▪ No	4,20%
▪ Abstain	4,20%
A clipped (marked) node, with or without additional SLNs is removed and is negative:	
▪ Yes	43,80%
▪ No	43,80%
▪ Abstain	12,50%
A clipped (marked) node, with additional SLNs is removed and is negative:	
▪ Yes	92,10%
▪ No	5,30%
▪ Abstain	2,30%
ALND after PST when there is residual axillary disease	
<i>In a patient who is cN1 at presentation and has a good clinical response; SLN mapping identifies 3 SLN:</i>	
ALND may be avoided if there is limited involvement with micrometastasis in one positive node only (no radiotherapy planned):	
▪ Yes	25,50%
▪ No	63,80%
▪ Abstain	10,60%

nen hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen [49]. Ein Teil dieser Abnahme wurde in einer U.S.-amerikanischen Studie bei nodalpositiven Patientinnen der Nutzung von Multigentests zugeschrieben, auch wenn der größte Anteil der Abnahme des Chemotherapieeinsatzes nicht durch eine Entscheidungshilfe eines Multigentests erklärt werden konnte [49]. Die Abstimmungen bezüglich einiger klinisch relevanter Fragen sind in ► **Tab. 3** zusammengefasst.

Immunologische Diagnostik beim frühen Mammakarzinom

In der metastasierten Therapiesituation konnte für eine Immuntherapie mit dem PD-L1-Checkpointinhibitor Atezolizumab bereits eine Wirksamkeit nachgewiesen werden [50]. Triple-negative Patientinnen, deren Immunzellen im Tumor eine Expression von PD-L1 zeigten, hatten ein besseres progressionsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben bei einer Kombinationstherapie aus nab-Paclitaxel und Atezolizumab, verglichen mit einer Monotherapie mit nab-Paclitaxel [50]. Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom wurde in einer Phase-II-Studie mit 174 Patientinnen eine Therapie mit einer Chemotherapie (nab-Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid) verglichen mit dieser Chemotherapie + Durvalumab. Die Studie zeigte eine Zunahme der pCR von 44,2% mit Chemotherapie auf 53,4% mit Chemotherapie plus dem Check-Point-Inhibitor Durvalumab. Aufgrund der kleinen Fallzahl war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant [51]. Weitere therapeutische Daten von Immuntherapien sind beim frühen Mammakarzinom zurzeit noch nicht bekannt. Anders sind die Erkenntnisse, die über tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) gesammelt worden sind. In einer großen gepoolten Analyse konnte gezeigt werden, dass TNBC- und HER2-Patientinnen mit hohen TIL-Werten eine höhere Ansprechrate auf eine konventionelle, neoadjuvante Chemotherapie haben und das bessere Ansprechen auch mit einem besseren Outcome verbunden ist. Bei HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen ist dieser Zusammenhang noch kontrovers [52]. Auch in anderen Studien konnte der Zusammenhang von TILs mit dem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie gezeigt werden [53–55]. In einigen Studien in der adjuvanten Therapiesituation konnte ebenfalls ein prognostischer Effekt gezeigt werden [56].

► **Tab. 4** fasst die Einschätzungen des StGP in Bezug auf eine Integration von TIL-Bestimmungen und PD-L1-Bestimmung bei TNBC-Patientinnen in der klinischen Routine zusammen. Interessant ist bei diesen Abstimmungen, dass zwar 66% der Panelmitglieder der Ansicht waren, dass TILs in der klinischen Routine bestimmt werden sollten, bei den folgenden Fragen allerdings die überwältigende Mehrheit einen klinischen Nutzen in der Routine deutlich ablehnte.

► **Tab. 3** Abstimmungen in Zusammenhang mit Multigentests. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

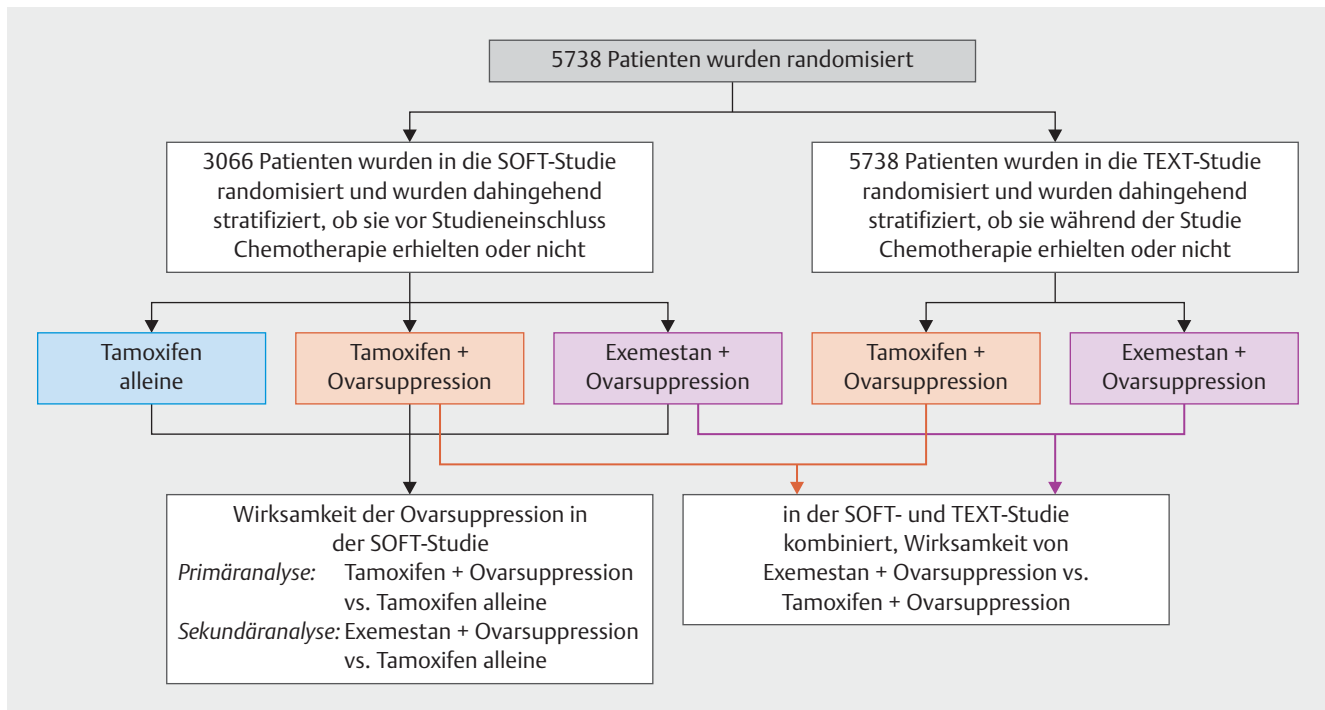
Multigene signatures and chemotherapy decision making in ER+ HER2- tumours	
In T1/T2, N0 cancers, genomic assays are valuable for determining whether to recommend chemotherapy?	
▪ Yes	93,60%
▪ No	4,30%
▪ Abstain	2,10%
In T3 N0 cancers, genomic assays are valuable for determining whether to recommend chemotherapy:	
▪ Yes	74,50%
▪ No	21,30%
▪ Abstain	4,30%
In T any (1–3+ LN), genomic assays are valuable for determining whether to recommend chemotherapy?	
▪ Yes	78,70%
▪ No	17%
▪ Abstain	4,30%
TAILORx and beyond: recurrence scores ≤ 25	
<i>The 21-gene recurrence score, if available, is widely used to assist adjuvant chemotherapy decisions, and that based on TAILORx, women with node-negative cancers and recurrence scores ≤ 25 do not need chemotherapy</i>	
Women of age < 50 with node negative cancer and RS 21–25 should receive:	
▪ Chemo + ET	41,70%
▪ OFS + ET	25%
▪ Chemo + OFS + ET	10,40%
▪ Tamoxifen only	16,70%
▪ Abstain	6,20%
Postmenopausal women with node-negative cancers and RS ≥ 26	
Postmenopausal women with node-negative cancers and RS > 26 should be offered chemotherapy:	
▪ Routinely	38,80%
▪ In selected settings depending on other histopathologic characteristics and patient references	57,10%
▪ Never	0%
▪ If score is greater than 30 only	4,10%
▪ Abstain	0%
Recurrence score in LN+ (PlanB trial)	
RS < 11 or equivalent in women of age > 50 years and 1–2 positive LN may be used to recommend against chemotherapy:	
▪ Yes	78,70%
▪ No	14,90%
▪ Abstain	6,40%

► **Tab. 3** Abstimmungen in Zusammenhang mit Multigentests. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.) (Fortsetzung)

Mammaprint in LN+ (based on MINDACT)	
Mammaprint low in women of age > 50 years and 1–2 positive LN may be used to recommend against the indication for adjuvant chemotherapy:	
▪ Yes	80,90%
▪ No	12,80%
▪ Abstain	6,40%
Mammaprint in LN+ (based on MINDACT)	
Mammaprint low or equivalent in women of age < 50 years and 1–2 positive LN may be used to recommend against the indication for adjuvant chemotherapy:	
▪ Yes	78,70%
▪ No	19,10%
▪ Abstain	2,10%

► **Tab. 4** Abstimmungen zur immunologisch-pathologischen Diagnostik beim TNBC. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

Pathology: TNBC only	
TILs should routinely be characterized and reported according to consensus criteria:	
▪ Yes	66%
▪ No	34%
▪ Abstain	0%
TILs should be characterized because tumours with high TILs do not need chemotherapy?	
▪ Yes	6,10%
▪ No	89,80%
▪ Abstain	4,10%
Do you obtain TILs in your daily practice?	
▪ Yes	25,50%
▪ No	70,20%
▪ Abstain	4,30%
TILs should be characterized because tumours with high TILs may need less chemotherapy?	
▪ Yes	11,40%
▪ No	79,50%
▪ Abstain	9,10%
Tumour PDL1 expression should routinely be reported:	
▪ Yes	20,80%
▪ No	79,20%
▪ Abstain	0%
Immune cell PDL1 expression should routinely be reported:	
▪ Yes	8,50%
▪ No	91,50%
▪ Abstain	0%



► **Abb. 2** Design der Analyse der SOFT- und TEXT-Studien (nach [64]).

Adjuvante endokrine Therapie – Optimierung immer noch im Gange

Während es außer Frage steht, dass alle Patientinnen ohne Kontraindikationen und mit einem Ansprechen auf eine antiendokrine Therapie eine solche erhalten sollten, werden einige Fragen immer noch diskutiert.

Seit nunmehr fast 2 Jahrzehnten wird sich mit der Frage nach dem Cut-off positiv gefärbter Zellen in der Immunhistochemie beschäftigt [57–63]. Dies scheint weiterhin eine offene Frage unter Klinikern zu bleiben (► **Tab. 5**).

Ein weiteres wichtiges und vieldiskutiertes Themengebiet ist die Implementierung der optimalen antiendokrinen Therapie bei Patientinnen in der Prämenopause. In den Studien SOFT und TEXT konnte gezeigt werden, dass eine ovarielle Funktionssuppression (OFS) einen Vorteil für das rückfallfreie Überleben zeigte, wenn diese mit einer Therapie mit Tamoxifen oder dem Aromatasehemmer Exemestan kombiniert wurde [64]. Patientinnen mit Exemestan und OFS oder Tamoxifen und OFS hatten ein besseres rückfallfreies Überleben als Patientinnen mit einer Tamoxifen-Monotherapie. Bei einem Vergleich von Tamoxifen + OFS und Exemestan + OFS zeigte sich außerdem, dass eine Therapie mit Exemestan + OFS ein höheres rückfallfreies Überleben zeigte. Eine prospektiv geplante Subgruppenanalyse zeigt, dass der günstige Effekt einer zusätzlichen OFS nur bei Patienten erreicht wird, die eine Chemotherapie bekommen hatten. Zum besseren Verständnis, auf welche Datenlage sich diese Daten beziehen, siehe ► **Abb. 2**. Die Ergebnisse beim Gesamtüberleben waren nicht bei allen Vergleichen und in allen Subgruppen signifikant. Auch muss bemerkt

werden, dass die Nebenwirkungen unter einer OFS höher waren als bei einer Monotherapie mit Tamoxifen. Vor diesem Hintergrund hat das StGP über eine Reihe von Fragen abgestimmt, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Patientinnen für wie lange eine OFS erhalten sollten (► **Tab. 5**). Während bei einigen Fragen keine Einigkeit herrschte, lässt sich aus den Antworten relativ eindeutig ableiten, dass das Panel bei Patientinnen unter 35 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten haben, den Einsatz einer OFS favorisiert.

In Bezug auf die antiendokrine Behandlung von postmenopausalen Patientinnen hatten sich bereits vor mehr als 10 Jahren Aromatasehemmer als Teil der Therapien etabliert. Diese Therapiekonzepte beinhalteten die alleinige Gabe von Aromatasehemmern, oder den Beginn einer Therapie mit Tamoxifen und dann einen Wechsel auf einen Aromatasehemmer. Hierbei ergeben sich Fragen in Bezug auf die Therapiedauer, und ob und in welcher Dauer eine Sequenz aus Tamoxifen und Aromatasehemmern eingesetzt werden können (► **Tab. 5**). Interessant an den Ergebnissen ist vor allem, dass das Panel die Entscheidung für eine erweiterte Therapie sehr stark an Tumorstadien festmacht und zum Beispiel im Stadium I auch nach 5 Jahren Tamoxifen keine erweiterte Therapie empfiehlt.

Chemotherapie in Neoadjuvanz, Adjuvanz und Post-Neoadjuvanz

Während die Einführung der Chemotherapie in die Behandlung des Mammakarzinoms ebenso wie die Einführung der Anthrazykline und Taxane überwiegend durch klassische und zum Teil sehr

► **Tab. 5** Abstimmungen (Auszug) im Zusammenhang mit adjuvanter antihormoneller Therapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

Endocrine therapy	
Ideal cut-off to prescribe endocrine therapy:	
▪ ER > 1%	30,60%
▪ ER > 5%	4,10%
▪ ER > 10%	38,80%
▪ The answer is not clear	24,50%
▪ Abstain	2%
Endocrine therapy – Premenopausal: selection factors	
<i>Clinico-pathological indications for ovarian function suppression (OFS) are:</i>	
Those given chemotherapy:	
▪ Yes	68,10%
▪ No	25,50%
▪ Abstain	6,40%
<i>Clinico-pathological indications by itself for ovarian function suppression (OFS) include:</i>	
Age ≤ 35 years	
▪ Yes	84,80%
▪ No	8,70%
▪ Abstain	6,50%
Moderate risk not getting chemotherapy	
▪ Yes	45,80%
▪ No	41,70%
▪ Abstain	12,50%
Premenopausal E2 level after (neo)adjuvant chemotherapy	
▪ Yes	not available
▪ No	not available
▪ Abstain	not available
Involvement of how many nodes?	
▪ 1+	37,80%
▪ 2–3+	13,30%
▪ 4+	17,80%
▪ Abstain	31,10%
Adverse result of multi-gene test	
▪ Yes	59,60%
▪ No	23,40%
▪ Abstain	17%
HER2+ status	
▪ Yes	33,30%
▪ No	52,10%
▪ Abstain	14,60%

► **Tab. 5** Abstimmungen (Auszug) im Zusammenhang mit adjuvanter antihormoneller Therapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.) (Fortsetzung)

Endocrine therapy – Duration (postmenopausal) beyond 5 years	
<i>It is understood that 5 years of endocrine therapy is a historic standard, and that only patients who have tolerated such treatment reasonably well would discuss longer durations of therapy. Would you recommend extended therapy for:</i>	
Stage 1, after 5 years tamoxifen?	
▪ Yes	25,50%
▪ No	72,30%
▪ Abstain	2,10%
Stage 1, after 5 years of an AI?	
▪ Yes	19,60%
▪ No	78,30%
▪ Abstain	2,20%
Stage 2, node-negative, after 5 years of tamoxifen?	
▪ Yes	68,10%
▪ No	27,70%
▪ Abstain	4,30%
Stage 2, node-negative, after 5 years of an AI?	
▪ Yes	34,70%
▪ No	59,20%
▪ Abstain	6,10%
Stage 2, node-positive, after 5 years of tamoxifen?	
▪ Yes	97,90%
▪ No	2,10%
▪ Abstain	0%
Stage 2, node-positive, after 5 years of an AI?	
▪ Yes	81,20%
▪ No	12,50%
▪ Abstain	6,20%
Patients receiving extended endocrine therapy should aim for a total treatment duration of:	
▪ 10 years	58,50%
▪ 7–8 years	31,70%
▪ Abstain	9,80%
Patients at very high risk (e.g. 10 or more positive nodes) should receive endocrine therapy beyond 10 years	
▪ Yes	14,60%
▪ No	22,90%
▪ Case by case	60,40%
▪ Abstain	2,10%

große adjuvante Studien erfolgt ist, konnte in den letzten Jahren insbesondere durch die Kombination des Wissens um Therapieansprechen in der Neoadjuvanz und deren Auswirkungen auf die Prognose [44,46] weitere Einblicke gewonnen werden, bei welchen Patientinnen die Chemotherapie zu einem Ansprechen führt und bei welchen sich dies auf die Prognose auswirkt. Insbesondere bei Patientinnen mit einem TNBC- oder einen HER2-positiven Karzinom konnte hier ein deutlicher Zusammenhang etabliert werden [44,46].

Einige Fragen, die zurzeit diskutiert werden, sind die Nutzung der Anthrazykline, der Einsatz von Platinderivaten, die Art der Chemotherapie (Standarddosierung vs. Dose-Dense-Dosierung) und die Chemotherapie-Kombinationspartner im Rahmen von Anti-HER2-Therapien.

In einer großen randomisierten Studie wurde gezeigt, dass bei einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab auf eine Therapie mit einem Anthrazyklin verzichtet werden kann, wenn stattdessen eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt wird [65]. Vorteil des Verzichts ist eine Reduktion der kardialen Langzeitfolgen von Anthrazyklinen. Auch bei HER2-negativen Patientinnen wurde hypothesisiert, dass auf eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie verzichtet werden kann, weil bekannt ist, dass eine *TOP2A*-Amplifikation bei Patientinnen mit fehlender HER2-Amplifikation nicht vorkommt [66–68]. *TOP2A* ist wiederum einer der Hauptangriffspunkte einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie. In der Tat konnten 2 deutsche Studien bestätigen, dass bei HER2-negativen Patientinnen auf das Anthrazyklin verzichtet werden kann [69,70].

Bei Chemotherapien mit dosisdichter Gabe hat sich in den letzten Jahren ebenso die Datenlage verdichtet, sodass man für die meisten Gruppen von Patientinnen abschätzen kann, ob und wie sie von einer dosisdichten Chemotherapie profitieren [71]. Die Datenlage ist durch eine Vielzahl von durchgeführten Studien und Metaanalysen belegt [72]. Auch zu diesen Fragen haben die Experten des StGP abgestimmt.

Ebenso interessant waren die Meinungen zur Nutzung von platinhaltiger Chemotherapie bei triple-negativen Patientinnen. Man vermutet, dass bei Patientinnen mit einem triple-negativen Tumor DNA-Reparatur-Mechanismen häufiger gestört sind und deswegen platinhaltige Chemotherapien, die direkt die DNA angreifen, besser wirken. In der Neoadjuvanz existiert es eine solide Datenlage, die zeigt, dass platinhaltige Chemotherapien die pCR-Rate erhöhen, dies aber auf Kosten häufigerer und schwerwiegender hämatologischer Toxizitäten geschieht [73]. In Bezug auf die Prognose konnten die Studien keinen so deutlichen Zusammenhang etablieren [73]. Die Abstimmungen bezüglich der Chemotherapie sind in ► **Tab. 6** dargestellt. Ein interessanter Aspekt, der die internationale Zusammensetzung des Panels zeigt, lässt sich aus den Abstimmungsergebnissen nicht ablesen, war allerdings während der Diskussion sehr deutlich. Während in Deutschland die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Chemotherapie im Wesentlichen auf dem Boden der Tumorbiologie gestellt wird, stellte der Vorsitzende des Panels, Eric Winer, klar, dass in den USA nur eine Minderheit der Patientinnen im Stadium I neoadjuvant behandelt werden und in diesen Fällen in der Regel der adjuvanten Chemotherapie der Vorzug gegeben wird.

► **Tab. 6** Abstimmungen (Auszug) im Zusammenhang mit (neo)adjuvanter Chemotherapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

Preferred chemotherapy regimens in ER+ breast cancer in N-	
The preferred chemo-regimen should be:	
▪ Anthracyclines, alkylators and taxanes	31,20%
▪ Alkylators and taxanes	54,20%
▪ Alkylators only	4,20%
▪ Abstain	10,40%
Chemotherapy in TNBC: anthracyclines	
In women with stage 1 TNBC, the preferred chemotherapy regimen should be:	
▪ Anthracyclines, alkylators and taxanes	77,60%
▪ Alkylators and taxanes	16,30%
▪ Alkylators only	0%
▪ Abstain	6,10%
In women with stage 1 TNBC, the preferred chemotherapy regimen should be (in pT1a/b):	
▪ Anthracyclines, alkylators and taxanes	30,40%
▪ Alkylators and taxanes	52,20%
▪ Alkylators only	4,30%
▪ Abstain	13%
Women with stage 2 or 3 TNBC should receive which chemotherapy regimen:	
▪ Anthracyclines, alkylators and taxanes	93,30%
▪ Alkylators and taxanes	2,20%
▪ Alkylators only	0%
▪ Abstain	4,40%
TNBC chemotherapy: neoadjuvant platinum	
<i>Should a platinum-based regimen be recommended</i>	
In addition to T/C/A based regimens	
▪ Yes	34,80%
▪ No	56,50%
▪ Abstain	8,70%
In patients with known BRCA mutation	
▪ Yes	67,30%
▪ No	26,50%
▪ Abstain	6,10%
Chemotherapy in TNBC; tumour less than 6 mm N0	
Should women with unifocal pT1a pN0 receive chemo?	
▪ Always	0%
▪ Sometimes	65,30%
▪ Never	34,70%
▪ Abstain	0%

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 6** Abstimmungen (Auszug) im Zusammenhang mit (neo)adjuvanter Chemotherapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.) (Fortsetzung)

Optimal chemotherapy schedule	
When giving adjuvant/neoadjuvant chemotherapy with anthracycline and taxanes, the preferred schedule is:	
▪ Standard	31,70%
▪ Dose-dense	61%
▪ Abstain	7,30%
HER2+ breast cancer	
<i>It is understood that standard management for HER2+ breast cancer includes chemotherapy and trastuzumab, including patients with stage 1 tumours. Do the large majority of patients with HER2 positive node-negative disease require anti-HER2 therapy:</i>	
With T1a disease?	
▪ Yes	42,60%
▪ No	55,30%
▪ Abstain	2,10%
Does ER status affect any of these thresholds?	
▪ Yes	27,70%
▪ No	61,70%
▪ Abstain	10,60%
The preferred regimen for stage 1 adjuvant, HER2+ is:	
▪ TH	73,50%
▪ THP	4,10%
▪ TCHP	2%
▪ AC/TH(P)	12,20%
▪ Abstain	8,20%
HER2+ Tumours: stage 2 (N+) or 3	
The preferred adjuvant or neoadjuvant approach for stage 2 (N+) or stage 3, HER2 positive breast cancer is:	
▪ Docetaxel Carboplatin Trastuzumab Pertuzumab	14,30%
▪ AC/EC → Taxane Trastuzumab Pertuzumab	75,50%
▪ Docetaxel Carboplatin Trastuzumab	0%
▪ AC/EC → Taxane Trastuzumab	4,10%
▪ Abstain	6,10%
HER2+/ER+ tumours: stage 1	
Pertuzumab is a standard when using trastuzumab with indication for neoadjuvant therapy:	
▪ Yes	33,30%
▪ No	52,10%
▪ Abstain	14,60%
Pertuzumab should be added in:	
▪ All cases	12,80%
▪ ER+ only	2,10%
▪ ER- only	25,50%
▪ None	48,90%
▪ Abstain	10,60%

► **Tab. 6** Abstimmungen (Auszug) im Zusammenhang mit (neo)adjuvanter Chemotherapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.) (Fortsetzung)

HER2+ preferred approaches stage 2 (N+) or 3	
Pertuzumab should be added in:	
▪ All cases	76,60%
▪ ER+ only	2,10%
▪ ER- only	19,10%
▪ None	0%
▪ Abstain	2,10%

Die Post-Neoadjuvanz

Insbesondere in Deutschland hat sich die neoadjuvante Chemotherapie für die meisten Patientinnen mit einer Indikation für eine Chemotherapie etabliert. Erst kürzlich bestätigte eine Metaanalyse, dass die neoadjuvante Chemotherapie vor der Operation in Bezug auf das onkologische Outcome genauso sicher ist wie die adjuvante Chemotherapie nach der Operation [74]. Es ist klar, dass Patientinnen nach einer fehlenden pCR eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patientinnen, die eine pCR erreicht hatten [44, 46] oder als der Durchschnitt der Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben [74]. Es wird seit einiger Zeit versucht, für diese Non-pCR-Patientinnen zusätzliche Therapien zu etablieren. In einer japanischen Studie konnte für HER2-negative Patientinnen das rückfallfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden, wenn nach fehlender pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie zusätzlich nach der Operation also post-neoadjuvant Capecitabin gegeben wurde [75]. Ähnlich wurde bei HER2-positiven Patientinnen gezeigt, dass nach neoadjuvanten Chemo- und HER2-zielgerichteter Therapie bei Ausbleiben einer pCR die postneoadjuvante Gabe von T-DM1 effektiver ist als eine Standardbehandlung mit Trastuzumab [76]. Weitere post-neoadjuvante Studien sind zurzeit noch nicht beendet, wie z. B. die PenelopeB-Studie [77]. Die Abstimmungsergebnisse in Bezug auf diese interessante Therapiesituation finden sich in ► **Tab. 7** und demonstrieren die hohe Akzeptanz der postneoadjuvanten Konzepte.

Weitere Felder bei der Behandlung der frühen Mammakarzinompatientin

Unabhängig von der Therapieoptimierung wurden weitere wichtige Felder bei der Betreuung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom diskutiert. Diese sind nicht weniger wichtig als die hier ausführlicher diskutierten. Zur besseren Übersicht finden sich alle Abstimmungsergebnisse im Anhang (Supplementary Table S1). Dort finden sich die Ergebnisse zu den Abstimmungen über Felder wie Schwangerschaften nach Brustkrebs Erkrankung, Fertilitätserhalt, Nutzung von antiresorptiven Therapien (Bisphospho-

► **Tab. 7** Abstimmungen zur post-neoadjuvanten Therapie. (Der Wortlaut wird in englischer Sprache belassen, um den Inhalt nicht zu verfälschen. Es gab 53 abstimmende Experten; die Anzahl derer, die nicht abgestimmt haben, ist nicht bekannt.)

Management of residual disease after neoadjuvant therapy: TNBC	
If there is residual cancer in axillary LN or breast (≥ 1 cm residual cancer and/or LN+) following neoadjuvant sequential AC \rightarrow T chemotherapy for TNBC, your preferred systemic therapy is:	
▪ No further therapy	6,20%
▪ Capecitabine	83,30%
▪ Platinum based	2,10%
▪ Classical CMF	4,20%
▪ Abstain	4,20%
If there is residual cancer in breast only (< 1.0 cm residual cancer LN-) following neoadjuvant sequential AC \rightarrow T chemotherapy for TNBC, your preferred systemic therapy is:	
▪ No further therapy	38,80%
▪ Capecitabine	51%
▪ Platinum based	2%
▪ Classical CMF	2%
▪ Abstain	6,10%
Management of residual disease after neoadjuvant therapy: HER2+	
If there is residual cancer in breast and/or axillary LN (no pCR/near pCR) following neoadjuvant TCH or AC/EC \rightarrow TH (without P), in HER2+ breast cancer, your preferred systemic therapy is:	
▪ No further therapy	0%
▪ H	0%
▪ HP	4,20%
▪ TDM1	91,70%
▪ Abstain	4,20%
If there is residual cancer in breast and/or axillary LN (≥ 1 cm residual cancer) following neoadjuvant TCHP or AC/EC \rightarrow THP, in HER2+ breast cancer, your preferred systemic therapy is:	
▪ No further therapy	0%
▪ H	0%
▪ HP	2%
▪ TDM1	93,90%
▪ Abstain	4,10%

nate, Denosumab), Ernährung und physische Aktivität sowie einige Aspekte bei der Behandlung eines duktales Carcinoma in situ (DCIS). Es ist wichtig, dass diese Aspekte ebenso im Fokus der Patientinnen und behandelnden Ärzte bleiben. Übertherapien beim DCIS sind hier ein ebenso wichtiges Feld wie die Belange der Patientinnen, die Brustkrebs überleben, so zu lösen, dass ein Leben nach der Erkrankung mit einer Lebensqualität gewährleistet werden kann, die vergleichbar ist mit Patientinnen, die nie an Brustkrebs erkrankt sind.

Ausblick

Während die diesjährige Abstimmung des StGP gezeigt hat, dass einige der Fragen der letzten Jahrzehnte heute relativ klar sind, haben einige andere Themen immer noch zu kontroversen Abstimmungen geführt. Die gesamten Abstimmungsergebnisse sind in Supplementary Table S1 verfügbar. Das Format des St.-Gallen-Panels hat heute allerdings, im Lichte von evidenzbasierten Leitlinien wie der S3-Leitlinie und Empfehlungen wie denen der Kommission Mamma der AGO e.V., eine andere Bedeutung als zum Zeitpunkt seiner Initiierung vor 32 Jahren. Während in den ersten Jahren die Abstimmungen in St. Gallen regelrecht Leitliniencharakter hatten, da andere Orientierungshilfen fehlten, sind sie heute eher ein internationales Stimmungsbild, das vor allem in Situationen, in denen es eben keine konkreten Empfehlungen gibt, eine Hilfestellung bei klinischen Einschätzungen und Entscheidungen liefern kann.

Die nächsten Erkenntnisgewinne sind in Bezug auf die Substanzen zu erwarten, die in der metastasierten Situation bereits eine deutliche Wirksamkeit gezeigt haben. Sowohl für PARP-Inhibition, CDK4/6-Inhibitoren und Checkpointinhibitoren sind große, randomisierte Studien in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation begonnen worden. Einige von ihnen haben die Rekrutierung schon beendet, sodass in naher Zukunft entsprechende Ergebnisse zu erwarten sind.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen von onkowsen.de und Hexal. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich. Keine der Firmen hatte einen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskriptes.

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Sprecher- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer erhalten. F. O. hat Sprecher- und Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Riemser, Roche, Tesaro und TEVA bezogen. F.-A. T. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health und Novartis erhalten. H.-C. K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, Teva, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health sowie Reisekostenzuschüsse von Tesaro und Daiichi Sankyo erhalten und hält Aktien an Theraclion. P. A. F. berichtet über Zuschüsse von Novartis, Cepheid und Biontech sowie persönliche Zuwendungen von Novartis, Roche, Pfizer, Celgene, Daiichi-Sankyo, Teva, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Myelo Therapeutics, MacroGenics, Eisai und Puma. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer und Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Teva sowie Reisekostenzuschüsse von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health, Tesaro, Grünenthal und Roche und hat Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai bezogen. V. M. hat Sprecherhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva, Janssen-Cilag und Beraterhonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo sowie Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar bezogen. E. B. hat Honorare von Novartis, Celgene,

Riemser, Pfizer, Hexal, Amgen und onkowissen.de für Beratung sowie Tätigkeiten in den Bereichen Management von klinischer Forschung und medizinische Fortbildung erhalten. A. S. hat Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH bezogen. W. J. hat Honorare und Forschungsmittel von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daichi und Tesaro erhalten. F. S. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen und Roche und hat Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. A. W. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai und hat Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene erhalten. D. L. hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva bezogen. T. N. F. war Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Daichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche und hat Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten. J. H. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer und Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. M. W. hat Sprecherhonorare von AstraZeneca, Celgene und Novartis bezogen. S. Y. B. hat Honorare von Novartis, Roche und AstraZeneca erhalten. Alle restlichen Autoren (C. P., A. T.) geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- [1] Wockel A, Festl J, Stuber T et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 1 with Recommendations for the Screening, Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 927–948
- [2] Wockel A, Festl J, Stuber T et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) – Part 2 with Recommendations for the Therapy of Primary, Recurrent and Advanced Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1056–1088
- [3] Kreienberg R, Wockel A, Wischnewsky M. Highly significant improvement in guideline adherence, relapse-free and overall survival in breast cancer patients when treated at certified breast cancer centres: An evaluation of 8323 patients. *Breast* 2018; 40: 54–59
- [4] Brennan M, Gass P, Haberle L et al. The effect of participation in neoadjuvant clinical trials on outcomes in patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018. doi:10.1007/s10549-018-4829-4
- [5] Brennan MB, Gass P, Haberle L et al. The effect of participation in neoadjuvant clinical trials on outcomes in patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 747–758
- [6] Schwentner L, Van Ewijk R, Kurzeder C et al. Participation in adjuvant clinical breast cancer trials: does study participation improve survival compared to guideline adherent adjuvant treatment? A retrospective multi-centre cohort study of 9,433 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49: 553–563
- [7] Beckmann MW, Brucker C, Hanf V et al. Quality assured health care in certified breast centers and improvement of the prognosis of breast cancer patients. *Onkologie* 2011; 34: 362–367
- [8] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapiefrüher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2019. <https://www.ago-online.de/de/infotehk-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>; last access: 27.03.2019
- [9] Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–311
- [10] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1190–1196
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Varghese JS, Easton DF. Genome-wide association studies in common cancers—what have we learnt? *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20: 201–209
- [19] Wunderle M, Gass P, Haberle L et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 85–94
- [20] Haberle L, Hein A, Rubner M et al. Predicting Triple-Negative Breast Cancer Subtype Using Multiple Single Nucleotide Polymorphisms for Breast Cancer Risk and Several Variable Selection Methods. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 667–678
- [21] 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: pii: dju397
- [22] Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii: djv036
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] Stevens KN, Vachon CM, Lee AM et al. Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6240–6249
- [27] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [28] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [29] Hartkopf AD, Brucker SY, Taran FA et al. International pooled analysis of the prognostic impact of disseminated tumor cells from the bone marrow in early breast cancer: Results from the PADDY study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2018; 2018: Abstract GS5-07

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [30] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
- [31] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4
- [32] Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20: 497–555
- [33] Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. *Br J Cancer* 1967; 21: 260–269
- [34] Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241
- [35] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232
- [36] van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017; 17: 459
- [37] Reimer T, Stachs A, Nekljudova V et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 149–157
- [38] Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs. Observation after axillary Ultra-Sound). *Breast* 2012; 21: 678–681
- [39] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–1310
- [40] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305
- [41] Galimberti V, Cole BF, Viale G et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1385–1393
- [42] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–926
- [43] Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016; 264: 413–420
- [44] 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
- [45] Fasching PA, Heusinger K, Haeblerle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
- [46] 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
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Kurian AW, Bondarenko I, Jagsi R et al. Recent Trends in Chemotherapy Use and Oncologists' Treatment Recommendations for Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 493–500
- [50] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121
- [51] Loibl S, Untch M, Burchardi N et al. Randomized phase II neoadjuvant study (GeparNuevo) to investigate the addition of durvalumab to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (15_suppl): 104
- [52] 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
- [53] O'Loughlin M, Andreu X, Bianchi S et al. Reproducibility and predictive value of scoring stromal tumour infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a multi-institutional study. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 1–9
- [54] 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
- [55] Ali HR, Dariush A, Thomas J et al. Lymphocyte density determined by computational pathology validated as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: secondary analysis of the ARTEMIS trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 1832–1835
- [56] Criscitiello C, Bagnardi V, Pruneri G et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in small HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2017; 87: 164–171
- [57] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817–3827
- [58] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3357–3365
- [59] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569–1583
- [60] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144
- [61] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–1329
- [62] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1747
- [63] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223
- [64] Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 122–137
- [65] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283

- [66] Konecny GE, Pauletti G, Untch M et al. Association between HER2, TOP2A, and response to anthracycline-based preoperative chemotherapy in high-risk primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 481–489
- [67] Press MF, Sauter G, Buysse M et al. Alteration of topoisomerase II-alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 859–867
- [68] Fasching PA, Weihbrecht S, Haeberle L et al. HER2 and TOP2A amplification in a hospital-based cohort of breast cancer patients: associations with patient and tumor characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 193–203
- [69] Janni W, Nitz U, Rack BK et al. Pooled analysis of two randomized phase III trials (PlanB/SuccessC) comparing six cycles of docetaxel and cyclophosphamide to sequential anthracycline taxane chemotherapy in patients with intermediate and high risk HER2-negative early breast cancer (n = 5,923). *J Clin Oncol* 2018; 36: 522–522. doi:510.1200/JCO.2018.1236.1215_suppl.1522
- [70] Nitz U, Gluz O, Clemens M et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 799–808
- [71] Mabus V. Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 8–12
- [72] 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
- [73] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; 29: 1497–1508
- [74] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 27–39
- [75] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2159
- [76] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [77] von Minckwitz G, Bear H, Bonnefoi H et al. Abstract OT2-6-11: PENELOPE: Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (GBG-78/BIG1-13). *Cancer Res* 2013. doi:10.1158/0008-5472.SABCS13-OT2-6-11