

# Update Mammakarzinom 2019 Teil 4 – diagnostische und therapeutische Herausforderungen neuer personalisierter Therapien für Patientinnen mit frühem Mammakarzinom

## Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer



### Autoren

Florian Schütz<sup>1</sup>, Peter A. Fasching<sup>2</sup>, Manfred Welslau<sup>3</sup>, Andreas D. Hartkopf<sup>4</sup>, Achim Wöckel<sup>5</sup>, Michael P. Lux<sup>6</sup>, Wolfgang Janni<sup>7</sup>, Johannes Ettl<sup>8</sup>, Diana Lüftner<sup>9</sup>, Erik Belleville<sup>10</sup>, Hans-Christian Kolberg<sup>11</sup>, Friedrich Overkamp<sup>12</sup>, Florin-Andrei Taran<sup>4</sup>, Sara Y. Brucker<sup>4</sup>, Markus Wallwiener<sup>1</sup>, Hans Tesch<sup>13</sup>, Tanja N. Fehm<sup>14</sup>, Andreas Schneeweiss<sup>15</sup>, Volkmar Müller<sup>16</sup>

### Institute

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

15 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

16 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg

### Schlüsselwörter

Mammakarzinom, adjuvant, neoadjuvant, Chemotherapie, Antihormontherapie, Multigentests

### Key words

breast cancer, adjuvant, neoadjuvant, chemotherapy, antihormone therapy, multigene tests

eingereicht 24.7.2019

revidiert 4.8.2019

akzeptiert 22.8.2019

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1001-9925>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1079–1089 © 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](mailto:peter.fasching@uk-erlangen.de)

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Weiterentwicklung der Therapien für Frauen mit einem frühen Mammakarzinom schreitet deutlich langsamer voran als bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und ist zudem zeitlich versetzt zu Entwicklungen beim metastasiertem Mammakarzinom. Trotzdem konnten in letzter Zeit deutliche Fortschritte verzeichnet werden. Diese Übersichtsarbeit fasst die jüngsten Entwicklungen vor dem Hintergrund der neuesten Publikationen und Fachkongresse zusammen. Für hormonrezeptorpositive Patientinnen sind neue Aspekte für die Dauer der Antihormontherapie und in Bezug auf den Nutzen von Multigentests veröffentlicht worden. Bei HER2-positiven Patientinnen wird der Stellenwert einer post-neoadjuvanten Therapie und eine Deeskalation der Therapie diskutiert. Bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom stellt sich die Frage, ob das Wissen um den biologischen Hintergrund einer Defizienz der homologen Rekombination (HRD) dabei hilft, neue Therapien für diesen Subtyp zu entwickeln. Insbesondere die „Nutzung“ einer *BRCA1/2*-Mutation oder des biologischen Merkmals HRD als potenzielles Therapiemotiv spielen dabei eine Rolle, den Stellenwert der Platintherapie und einer Therapie mit PARP-Inhibitoren zu spezifizieren.

## ABSTRACT

The further development of therapies for women with early breast cancer is progressing far more slowly than in the case of patients with advanced breast cancer and is additionally delayed compared to developments in metastatic breast cancer. Nonetheless, significant advancements have been able to be recorded recently. This review summarises the latest developments in view of the most recent publications and professional conferences. For hormone-receptor-positive patients, new aspects for the duration of antihormone therapy and with regard to the benefits of multigene tests have been published. In the case of HER2-positive patients, the value of post-neoadjuvant therapy and de-escalation of the therapy is discussed. In patients with triple-negative breast cancer, there is a question of whether the knowledge of the biological background of a homologous recombination deficiency (HRD) helps develop new therapies for this subtype. In particular the “use” of a *BRCA1/2* mutation or the biological characteristic HRD as a potential motive for therapy plays a role here in specifying the significance of platinum therapy and therapy with PARP inhibitors.

## Einführung

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Studien für Patientinnen mit einem Mammakarzinom veröffentlicht worden, die sowohl Patientinnen als auch Ärztinnen und Ärzte vor besondere Herausforderungen stellen. Bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom wird diskutiert, ob durch Multigentests diejenigen Patientinnen identifiziert werden können, bei denen sicher auf eine Chemotherapie verzichten kann, und umgekehrt, ob Patientinnen mit einer schlechten Prognose auch von einer Chemotherapie profitieren. Nicht zuletzt sind die Diskussionen über die Kostenübernahme durch die Krankenkassen für solche Tests in den letzten Jahren kontrovers geführt worden. Des Weiteren sind vor allem beim HER2-positiven Mammakarzinom durch moderne, sogenannte post-neoadjuvante Studienkonzepte Möglichkeiten geschaffen worden, den Patientinnen nicht nur wirksame Therapien anzubieten, für die eine Standardbehandlung noch nicht ausgereicht hat, sondern auch, um dadurch die molekularen Mechanismen der Resistenz einer neoadjuvanten Therapie besser zu verstehen. Im Folgenden sind die neuesten Studienergebnisse, auch vor dem Hintergrund der aktuellen Kongresse wie dem Kongress der amerikanischen Krebsgesellschaft (American Society of Clinical Oncology, ASCO) im Jahr 2019, zusammengefasst.

## Prävention und Risikofaktoren

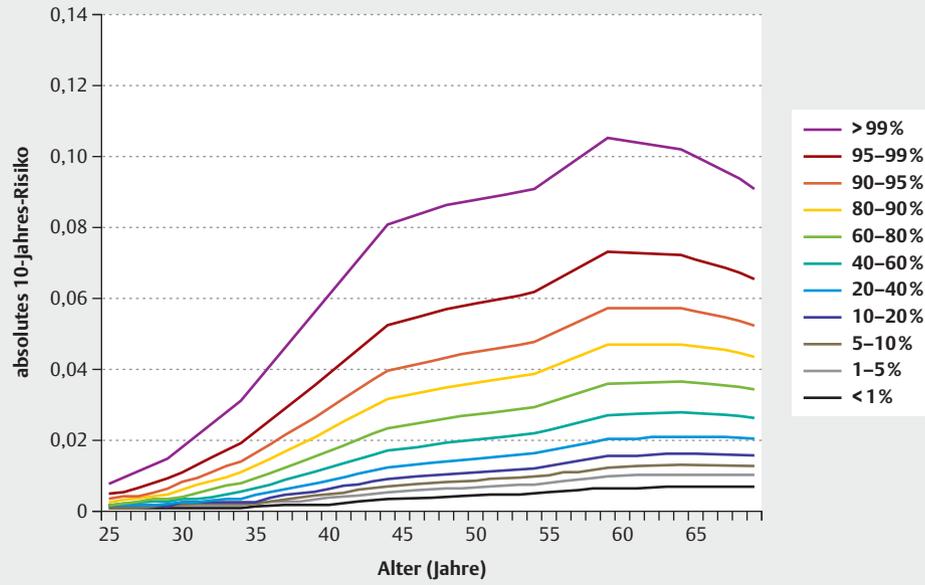
Eines der herausforderndsten Vorhaben der personalisierten Medizin ist sicherlich eine für jede Patientin individualisierte Prävention. Während die Prävention einer der wesentlichen Grundsätze der Medizin ist, um Schaden erst gar nicht entstehen zu lassen,

ist es schwierig, diejenigen Individuen zu identifizieren, für die gewisse Maßnahmen sinnvoll sind.

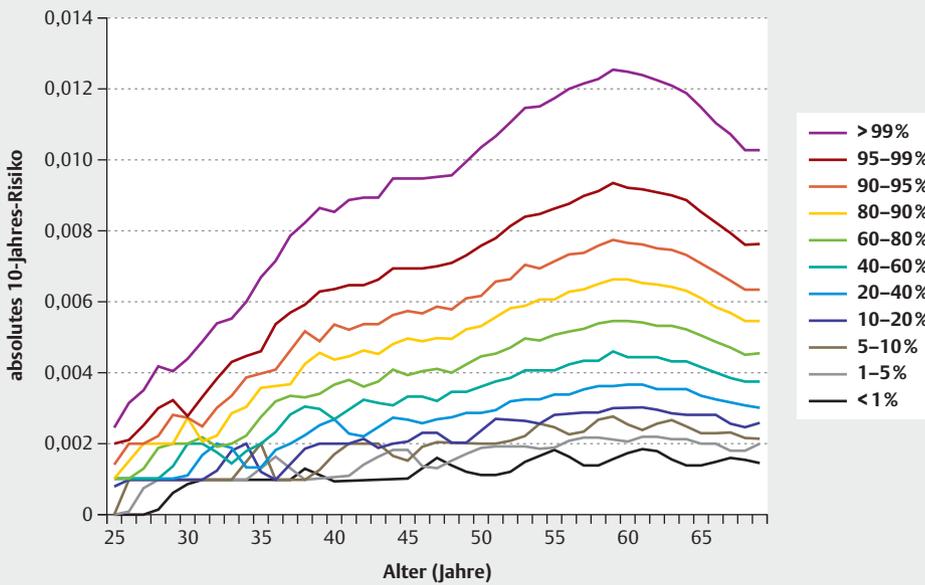
In Bezug auf genetische Risikofaktoren sind bislang ca. 200 validierte Risikoloci beschrieben worden (hochpenetrante, mittelgradig penetrante und niedrigpenetrante genetische Varianten), die 35–40% des erhöhten familiären Risikos erklären können [1–14]. Dies bedeutet aber auch, dass 60% des erhöhten familiären Risikos nicht durch einfache genetische Zusammenhänge erklärt werden können und es ggf. noch Zeit dauert, bis die Interaktion zwischen Genen oder zwischen Genen und der Umwelt in einen für die Patientin nutzbaren Zusammenhang gebracht werden können.

Nichtsdestotrotz ist der Einsatz der genetischen und nicht genetischen Risikoinformation soweit fortgeschritten wie nie zuvor. Es existieren einige Arbeiten, die versuchen, auf der einen Seite die Gen-Gen-Interaktion und auf der anderen Seite die Gen-Umwelt-Interaktion zu entschlüsseln [15–29]. Die Analysen, welche am ehesten in der Praxis für Patientinnen eingesetzt werden können, sind die Nutzung möglichst vieler Risikovarianten, um mit ihnen Risikogruppen für Patientinnen zu definieren [24, 30–32]. Ein Beispiel für eine praktische Umsetzung zeigen ► **Abb. 1** und **2**. Diese illustrieren, dass die 10% der 60-jährigen Frauen mit dem höchsten Risiko von mindestens 10% in den nächsten 10 Jahren an hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom erkranken werden. Für die hormonrezeptornegativen Patientinnen ist die Prädiktion deutlich reduziert. Hier kann dem 1% der Frauen mit dem höchsten Risiko vorhergesagt werden, dass sie mit mindestens 1%iger Wahrscheinlichkeit an einem hormonrezeptornegativen Mammakarzinom erkranken werden [30].

In Kombination mit anderen Risikofaktoren, wie der Analyse der mammografischen Dichte, könnte die Vorhersage noch wei-



► **Abb. 1** Absolutes 10-Jahres-Risiko in Abhängigkeit vom Alter für hormonrezeptorpositives Mammakarzinom (nach [30]).

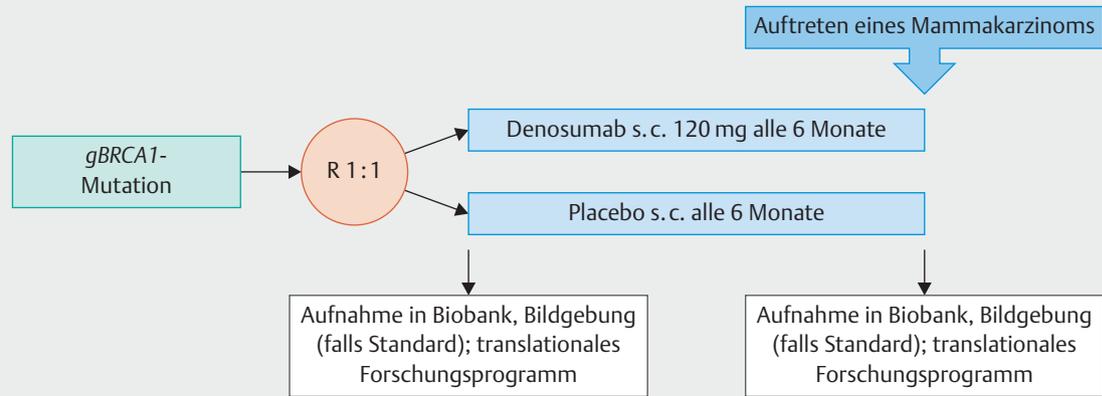


► **Abb. 2** Absolutes 10-Jahres-Risiko in Abhängigkeit vom Alter für hormonrezeptornegatives Mammakarzinom (nach [30]).

ter optimiert werden. In einer großen Studie, in der 77 Risikovarianten und die mammografische Dichte analysiert wurden, konnte nicht gezeigt werden, dass die genetischen Varianten, die für das Brustkrebsrisiko verantwortlich waren, auch die unterschiedliche mammografische Dichte erklären konnten. Dies bedeutet, dass beide Faktoren das Risiko unabhängig voneinander vorhersagen [15]. Auch für die mammografische Dichte ist bekannt, dass sie

mit molekularen Charakteristiken des Mammakarzinoms korreliert [33, 34]. Diese individualisierte Bewertung der Risikofaktoren könnte eine individualisierte Früherkennung erleichtern.

Für Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation eröffnen sich ggf. ganz neue Präventionsmöglichkeiten. Seit einiger Zeit ist die große Bedeutung des RANKL/RANK-Pathways bei Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation bekannt [35–37].



► **Abb. 3** Studiendesign der BRCA-P/ABCSG-50-Studie (nach [99]).

Auf Basis dessen wurde deshalb bereits eine Studie für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen, die den Anti-RANKL-Antikörper Denosumab erhalten, gestartet. Insgesamt sollen 2918 Mutationsträgerinnen randomisiert werden. Die Rekrutierung begann im Juli 2017 [38]. Das Studiendesign ist in ► **Abb. 3** dargestellt.

## Frühes HER2-positives Mammakarzinom

### Neoadjuvante Erfahrungen mit Anti-HER2-Therapien

In der neoadjuvanten Therapiesituation ist eine Kombinationstherapie mit Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab zugelassen; dies resultiert in Raten für eine pathologische Komplettremission (pCR) von ca. 40–50% [39, 40]. Das Antikörper-Toxin-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) konnte zum einen in der metastasierten Situation [41] deutliche Vorteile für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) zeigen und neuerdings auch in der post-neoadjuvanten Situation [42] deutliche Vorteile für das rückfallfreie Überleben (DFS) belegen. Dies wirft die Frage auf, ob eine neoadjuvante Therapie mit T-DM1, z. B. ohne eine klassische Chemotherapie, dafür aber in Kombination mit Pertuzumab, einen Vorteil für die Patientinnen mit sich bringt. Diese Fragestellung wurde im Rahmen der neoadjuvanten KRISTINE-Studie untersucht. Die KRISTINE-Studie ist eine randomisierte, 2-armige, offene Phase-III-Studie, die 6 Zyklen neoadjuvanter Therapie mit Docetaxel und Carboplatin in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab ( $n = 223$ ) mit der Alternative mit 6 Zyklen T-DM1 und Pertuzumab ( $n = 221$ ) verglich. Postoperativ erhielten die Patientinnen im Chemotherapiearm 12 Zyklen Pertuzumab und Trastuzumab, die Patientinnen im T-DM1-Arm 12 Zyklen T-DM1 und Pertuzumab. Für die Patientinnen im T-DM1-Arm, die keine pCR erreicht hatten, wurde eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Bereits vor 2 Jahren waren die pCR-Raten mit 44,4 vs. 55,7% ( $p = 0,016$ ) zugunsten des Chemotherapiearms publiziert worden [43]. Aktuell wurden die sekundären Endpunkte rückfallfreies Überleben (DFS) und invasives rückfallfreies Überleben (IDFS) nach einer medianen Nachbeobachtung von 37 Monaten berichtet. Im DFS zeigte sich ein signifi-

kanter Unterschied zuungunsten des T-DM1-Arms (Hazard Ratio [HR]: 2,61; 95%-KI: 1,36–4,98), wobei dieses überwiegend durch die 15 Patientinnen ausgelöst worden war, die einen Progress unter der neoadjuvanten Therapie erlitten. Im Chemotherapiearm wurde keine Progression während der neoadjuvanten Therapie beobachtet. Bei 12 von diesen 15 Patientinnen zeigte sich eine heterogene HER2-Diagnostik, die möglicherweise zu diesem Ergebnis beigetragen hat. Das IDFS hingegen war vergleichbar (HR = 1,11; 95%-KI 0,52–2,40). Zum Verständnis muss erwähnt werden, dass das DFS nach Randomisierung, das IDFS aber nach Operation berechnet wurde, sodass die 15 Patientinnen mit Progress in der Neoadjuvanz, wie oben ausgeführt, DFS und IDFS nicht beeinflussten [44]. Sicher sind die Ergebnisse der KRISTINE-Studie eher hypothesengenerierend, weisen aber dennoch darauf hin, dass ein Effektivitätsverlust durch Deeskalation möglicherweise mit einer durch den Biomarker „Ansprechen“ gesteuerten Therapiemodifikation wieder ausgeglichen werden kann.

### Deeskalation bei anti-HER2-gerichteten Therapien

Die Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms stellt die Grundlage dar, um über eine Deeskalation der Therapien nachzudenken, sowohl in Bezug auf die Dauer einer Therapie als auch die Reduktion der konventionellen Chemotherapie. Zu dieser Fragestellung wurde kürzlich eine neue Studie vorgestellt, die PREDIX-Studie [45]. In dieser schwedischen Phase-III-Studie wurden Patientinnen entweder in den Standardarm (103 Patientinnen; 6× Docetaxel, Trastuzumab, Pertuzumab → Brustoperation → 2× EC) oder in den experimentellen Arm (99 Patientinnen; 6× Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) → Brustoperation → 4× EC) randomisiert. Beide Arme erhielten nach der EC-Therapie noch 11× Trastuzumab s.c. Eine pCR wurde im Standardarm bei 47% und im experimentellen Arm bei 45% der behandelten Patientinnen festgestellt. Bei den hormonrezeptornegativen Patientinnen lag die Quote bei 67 bzw. 59% und bei den hormonrezeptorpositiven bei 36% in beiden Armen. Alle Unterschiede waren nicht signifikant. Es zeigten sich die bekannten Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente, wobei festgestellt werden konnte, dass sowohl leichtere als auch schwerwiegende

Nebenwirkungen seltener im experimentellen Arm zu finden waren [45]. Ob jedoch das ADC T-DM1 tatsächlich eine effektive Möglichkeit darstellt, Brustkrebs zielgerichtet und nebenwirkungsarm zu behandeln, muss in dem Zusammenhang mit anderen Studien gesehen werden. Weiterhin müssen aber Strategien gefunden werden, um mit molekularen, genetischen oder bildgebenden Markern diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die für eine solche deeskalierende Therapie prädestiniert sind.

### Vorteile einer stratifizierten post-neoadjuvanten Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Die neoadjuvante Systemtherapie erlaubt neben einer Senkung der operativen Morbidität (mehr Brusterhaltung, weniger axilläre Lymphonodektomien) die In-vivo-Sensitivitätstestung [46–48]. Anhand der Wirkung der neoadjuvanten Systemtherapie auf den Primärtumor kann deren Effekt auf die Langzeitprognose abgeschätzt werden [49, 50].

Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom, die unter einer neoadjuvanten Systemtherapie keine pathologische Komplettremission in Brust und Axilla (pCR, ypT0/is ypN0) erreichen, haben eine erhöhte Rezidiv- und Mortalitätsrate [51–53]. In der Phase-III-Studie KATHERINE wurden 1486 Patientinnen mit primärem, HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen, die nach einer neoadjuvanten Standardtherapie mit mindestens einem Taxan und Trastuzumab für mindestens 9 Wochen keine pCR erreicht hatten. Sie erhielten postoperativ randomisiert entweder T-DM1 (3,6 mg/kg) oder Trastuzumab (6 mg/kg) alle 3 Wochen über 14 Zyklen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten verbesserte der Wechsel auf T-DM1 das invasive krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren (primärer Endpunkt) signifikant von 77,0 auf 88,3% ( $\Delta$  11,3%; HR = 0,50; 95%-KI: 0,39–0,64;  $p < 0,0001$ ) sowie das metastasenfremie Überleben (distant disease-free survival, DDFS) von 83,0 auf 89,7% ( $\Delta$  6,7%; HR = 0,60; 95%-KI: 0,45–0,79). Dieser Nutzen wurde auf Kosten einer Zunahme von Thrombopenien (Grad  $\geq 3$   $\Delta$  + 5,7%), erhöhter Leberwerte (Grad  $\geq 3$   $\Delta$  ca. + 1%) und Polyneuropathien (Grad  $\geq 3$   $\Delta$  + 1,4%) erreicht [42].

Des Weiteren wurden kürzlich die Daten zur Lebensqualität aus dieser Studie vorgestellt [54]. Sie wurden mit den standardisierten und validierten Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Breast Cancer Module 23 (QLQ-BR23) bei Randomisierung, am ersten Tag des 5. und 11. Zyklus, innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation und nach 6 und 12 Monaten Nachbeobachtungszeit erhoben. Insgesamt kamen 612 (82%) bzw. 640 (86%) Patientinnen im Trastuzumab- bzw. T-DM1-Arm in die Auswertung, bei denen neben der Basiserhebung eine Erhebung der Lebensqualitätsparameter zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vorlagen. Von über 70% der Patienten in beiden Studienarmen lagen auch die Fragebögen nach 6 und 12 Monaten Nachbeobachtungszeit vor. Die leicht erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen unter T-DM1 im Vergleich zu Trastuzumab (alle Grade 99 vs. 93%; Grad  $\geq 3$  26 vs. 15%) hatte nur einen minimalen und vorübergehenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen. Die Mittelwertveränderungen gegenüber den Basiswerten waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und klein. Es wurde in beiden Ar-

men im Durchschnitt keine klinisch bedeutsame Verschlechterung der Funktions- und Symptomparameter gemessen. Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung einzelner Lebensqualitätsparameter gab zu einzelnen Zeitpunkten numerisch etwas mehr Patienten im T-DM1-Arm als im Trastuzumab-Arm an. Diese Unterschiede verschwanden aber nach 6 Monaten Nachbeobachtung.

Die Daten zur Lebensqualität untermauern somit die überlegene Wirksamkeit von T-DM1 im Vergleich zu Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom und einem invasiven Tumorrest nach neoadjuvanter Chemo- und Anti-HER2-Therapie.

### Frühes hormonrezeptorpositives Mammakarzinom

In Bezug auf die adjuvante Therapie der Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom hängen Dauer, Wahl und Sequenz von Aromatasehemmer (AI) oder Tamoxifen vor allem vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfallrisiko ab. Ein weiterhin intensiv diskutiertes Thema ist die erweiterte adjuvante endokrine Therapie (Jahre 5–10 oder sogar darüber hinaus). Entsprechend den Empfehlungen der AGO Kommission Mammakarzinom wird diese nur bei höherem Risiko mit gleichzeitig guter Verträglichkeit in den ersten 5 Jahren empfohlen [55, 56]. Bei prämenopausalen Frauen erfolgt die erweiterte Therapie mit insgesamt 10 Jahren Tamoxifen entsprechend den Daten der ATLAS-Studie [57]. In der postmenopausalen Situation kann auf einen AI umgestellt werden. Bei Patientinnen, die mit einem AI gestartet haben, spricht die Datenlage bisher entsprechend der ABCSG-16-Studie für eine Verlängerung auf 7 anstatt 10 Jahre [58].

Die exakte Dauer der erweiterten endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern nach einer initialen Sequenztherapie von Tamoxifen, gefolgt von einem Aromatasehemmer, ist zudem Fokus weiterer Untersuchungen: In einer prospektiven randomisierten Studie (NCT01064635) von Del Mastro et al. [59] wurden unterschiedliche Therapiedauern einer endokrinen Therapie mit AI nach Tamoxifen untersucht. Das Kollektiv bestand aus postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, primärem Mammakarzinom, die adjuvant 2–3 Jahre Tamoxifen erhalten hatten. Es erfolgte die Randomisierung in 2 Gruppen: 2–3 Jahre weitere Therapie mit Letrozol oder 5 Jahre Letrozol. Der primäre Endpunkt war das DFS. Insgesamt wurden 2056 Patientinnen in die Studie eingebracht. Hiervon erhielten 1030 Patientinnen die kurze Therapie mit Letrozol über 2–3 Jahre und 1026 Patientinnen die längere Therapiedauer von 5 Jahren. Die Baseline-Charakteristika, insbesondere Alter und Nodalstatus (nodal-negative Patientinnen: 56 vs. 56%; (neo-)adjuvante Chemotherapie: 53,4 vs. 54,1%) waren in beiden Gruppen homogen verteilt. Die mediane Nachbeobachtung betrug 10 Jahre (8,6–11,4). Die 8-Jahres-DFS-Rate betrug 80% (95%-KI 77,3–82,7) und 85% (95%-KI 82,9–87,6) bei kurzer bzw. verlängerter Einnahme (HR: 0,82; 95%-KI 0,68–0,98;  $p = 0,031$ ). Dieser signifikante Vorteil änderte sich nicht durch Adjustierung von Nodalstatus, Alter oder Grading. Die Rate an diagnostizierter Osteoporose war in der

Gruppe der verlängerten Therapie jedoch verdoppelt: 81 (8,3%) versus 47 (4,8%), was die notwendige Abwägung von Nutzen und Risiko verdeutlicht. Daher ist die weitere Identifizierung des Kollektivs, welches von einer erweiterten Therapie wirklich profitiert, für die Praxis notwendig. Allerdings existiert derzeit kein ausreichend validierter Biomarker für eine mögliche Prädiktion [55]. Im Rahmen einer translationalen Fragestellung der aTTom-Studie wurde nun untersucht, ob der Breast Cancer Index (BCI) für die individuelle Therapieentscheidung der erweiterten endokrinen Therapie genutzt werden kann [60]. Im Rahmen der aTTom-Studie wurden – ähnlich der ATLAS-Studie – 6956 Patientinnen nach mindestens 4-jähriger Tamoxifentherapie zum Therapieabbruch oder Fortsetzen mit weiteren 5 Jahren Tamoxifen randomisiert. Die verlängerte Tamoxifentherapie zeigte nach einem Follow-up von 8,9 Jahren für die Gesamtgruppe einen Benefit in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben mit einer HR von 0,86 (95%-KI 0,77–0,96 [ $p = 0,006$ ]). Bei dem BCI handelt es sich um einen Genexpressionstest, bestehend aus einer Signatur von 11 Genen, die sowohl 5 Gene zur Tumorpherifation als auch 2 Gene des Östrogensignalwegs beinhaltet. Der BCI liefert Informationen zur kumulativen Prognose der Jahre 0–10, wie auch zum Risiko der späten Fernmetastasierung (in den Jahren 5+) und zur Prädiktion des Benefits der erweiterten endokrinen Therapie. Die aktuellen Analysen basieren auf einer Nachbeobachtung der Patientinnen über median 12,6 Jahren. Insgesamt lag von 1822 hormonrezeptorpositiven Patientinnen das BCI-Ergebnis vor. Von diesen Patientinnen hatten 583 einen positiven Nodalstatus. Während bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus und niedrigem BCI-Ergebnis kein signifikanter Vorteil durch die 10-jährige Therapie nachgewiesen werden konnte (HR = 0,88; 95%-KI: 0,65–1,18 bzw. HR = 1,07; 95%-KI: 0,69–1,65), zeigte sich für Patientinnen mit einem hohen BCI-Ergebnis ein Vorteil mit einer HR von 0,35 (95%-KI: 0,15–0,86). Der absolute Unterschied im DFS durch die verlängerte Therapie lag bei nodal-positiven Patientinnen bei 4,7% ( $p = 0,388$ ), bei einem niedrigen BCI bei –0,2% ( $p = 0,768$ ) und bei einem hohen BCI-Score bei 10,2% ( $p = 0,027$ ). Auch nach Adjustierung von Alter, Tumorgroße, Grading, ER- und PR-Status zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen BCI und Therapie ( $p = 0,01$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass der BCI-Genexpressionstest prädiktiv für die erweiterte endokrine Therapie mit 10 Jahren Tamoxifen bei nodal-positiven Patientinnen ist.

In Bezug auf die GIM4-Studie wurde in einer aktuellen Diskussion der Ergebnisse aufgebracht [61], dass die erweiterte Therapie mit einem AI über 5 Jahre hinaus nur einen minimalen bis keinen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben zeigte, aber Zweitkarzinome substanzial reduziert. Die Vor- und Nachteile müssen weiterhin individuell mit der Patientin besprochen und eine gemeinsame Therapieentscheidung getroffen werden. Die hohen Abbruchraten nach dem 5. Jahr müssen hierbei berücksichtigt werden. Die Adhärenz bzw. Compliance liegt hier je nach Studie bei 57,5% bis maximal 85–90%. In Bezug auf die Trans-aTTom-Studie wurde diskutiert [61], dass lediglich die Gruppe der nodal-positiven Patientinnen die präspezifizierten Kriterien für die Analyse erfüllten, sodass keine Aussage für die nodal-negativen Patientinnen getroffen werden kann. Auch wenn nun die Option besteht, Übertherapien zu vermeiden, sollten die Ergebnisse für das gesamte Kollektiv abgewartet und durch eine weitere Studie mit vergleich-

barer Therapie und Länge bestätigt werden – erst dann bestehe die entsprechende Evidenz. Zudem bleibt der Nutzen des BCI-Tests für Patientinnen mit einer Aromatasehemmer-Therapie in den ersten 5 Jahren offen.

Während der BCI noch keine breite Anwendung in der Praxis gefunden hat, sind nach der Publikation der TAILORx-Studie [62, 63] Daten von einer prospektiv randomisierten Studie vorhanden, die versucht, die hormonrezeptorpositiven Patientinnen zu identifizieren, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. Hier zeigte die Studie, dass es bei Patientinnen unter 50 Jahren fraglich ist, ob auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann [62]. In der aktuellen Diskussion [61] muss bedacht werden, dass bei der Interaktion zwischen Alter und Risikoscore (RS) im Rahmen der TAILORx-Studie Vorsicht geboten ist, da es sich hierbei um eine explorative Analyse handelt: Die TAILORx-Studie hatte gezeigt, dass eine endokrine Therapie einer Chemotherapie bei einem Recurrence-Score bei über 50-jährigen zwischen 11 und 25 und bei unter 50-jährigen zwischen 11 und 16 nicht unterlegen ist. Durch die Hinzunahme klinisch-pathologischer Parameter sollte zudem modellhaft die Frage beantwortet werden, ob die prognostischen Informationen weiter verbessert werden können (niedriges Risiko – Tumor  $\leq 3$  cm und G1,  $< 2$  cm und G2, oder  $\leq 1$  cm und G3) oder hohes Risiko (bei Nichterfüllen der Kriterien der Niedrig-Risiko-Gruppe) [64]. Durch die Hinzunahme dieser Parameter ließ sich die Gruppe der unter 50-jährigen mit einem Recurrence-Score zwischen 16 und 20 weiter differenzieren: absolute Risikoreduktion mit Chemotherapie bei einem RS von 16–20 ( $n = 923$ ): –0,2% (Standardfehler [SE]  $\pm 2,1$ %) für niedriges Risiko vs. 6,5% (SE  $\pm 4,9$ %) für Hochrisiko. Dies bestätigt erneut, dass die Aussagekraft von Genexpressionsanalysen im Kontext klinisch-pathologischer Parameter gesehen werden sollte. Eine spannende Frage bleibt, ob Frauen  $\leq 50$  Jahren ggf. von einer Ovarialsuppression mit Tamoxifen/AI anstatt einer Chemotherapie profitieren könnten.

Zusammenfassend werden Instrumente benötigt, die sowohl klinische und pathologische Faktoren als auch Biomarker aus Tumorgewebe und Blut und weitere Patientenfaktoren gemeinsam integrieren, um wirklich individualisierte Therapieansätze zu gewährleisten.

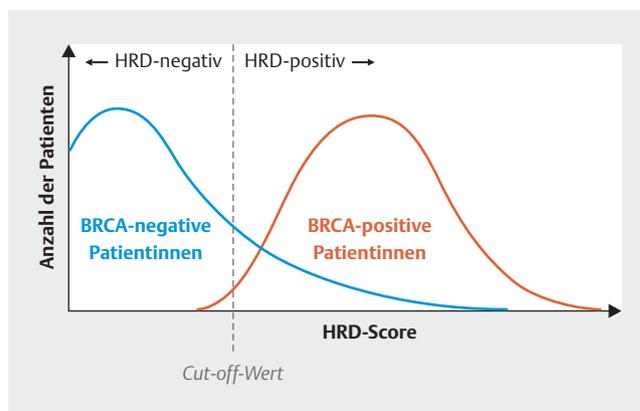
Mit der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom (zusammengefasst in [65]), insbesondere auch, weil 2 Studien einen signifikanten Gesamt-Überlebensvorteil gezeigt haben [66–68], sind für alle 3 zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren große adjuvante Therapiestudien begonnen worden. Die Studienergebnisse stehen alle noch aus. Jedoch ähnlich wie bei den oben erwähnten Studien ist die Adhärenz sicher ein wichtiges Thema [69, 70], welches besser verstanden werden muss und ggf. durch eine digitale Patientinnenbetreuung [71–74] oder spezielle Kommunikationsprogramme verbessert werden könnte.

## Frühes, tripel-negatives Mammakarzinom

Patientinnen mit einem frühen, tripel-negativen Mammakarzinom haben von allen molekularen Subtypen die schlechteste Prognose, nachdem nun Patientinnen mit einem HER2-positiven Befund so deutlich von einer Trastuzumabtherapie profitieren, dass sie mittlerweile eine prognostisch günstige Gruppe darstellen [75]. Da keine Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie vorhanden sind, ist die Chemotherapie bislang die einzige Standard-Therapieoption. Jedoch spricht eine relativ hohe Anzahl von Patientinnen auch auf eine Chemotherapie an. Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie erreichen ca. 40–50% der TNBC-Patientinnen eine pCR. Für diese Patientinnen ist bekannt, dass sie auch eine hervorragende Prognose haben [32, 76–83]. Auf der Suche nach neuen Targets für diese Patientinnen wird immer mehr von der Biologie dieses Mammakarzinom-Subtyps verstanden. Einige dieser Eigenschaften könnten schon bald helfen, diese Form des Mammakarzinoms auch in der nicht metastasierten Primärsituation besser zu behandeln.

Zunehmend kommen bei dieser Tumorbilogie platinhaltige Chemotherapiekombinationen zum Einsatz, wodurch im neoadjuvanten Setting die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) signifikant erhöht werden konnte. Deren Effekt ist auf die Langzeitprognose aber bisher nicht abschließend geklärt [79, 84–87]. Hier könnten (neben dem tripel-negativen Rezeptorstatus) weitere Biomarker hilfreich sein, um diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von einer platinhaltigen Chemotherapie am meisten profitieren. Vor diesem Hintergrund ist der HRD-Score (HRD = Homologous Recombination Deficiency) ein interessanter Marker. Die homologe Rekombination ist unter anderem notwendig, um Doppelstrangbrüche, wie sie beispielsweise durch Platin-derivate verursacht werden, zu reparieren [88]. Da *BRCA1* und *BRCA2* eine wesentliche Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen spielen, zeichnen sich *BRCA1/2*-assoziierte Karzinome durch einen erhöhten HRD-Score aus (► **Abb. 4**). Trägerinnen einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation (gBRCA) entwickeln zudem gehäuft tripel-negative Mammakarzinome, und Patientinnen mit einem tripel-negativen Mammakarzinom haben deutlich häufiger eine *BRCA1/2*-Mutation [1, 3, 10, 80, 83]. Dementsprechend finden sich in sporadischen tripel-negativen Tumoren häufig Veränderungen, die den pathologischen und molekulargenetischen Charakteristika von gBRCA-mutierten Karzinomen ähneln (sog. „BRCAness“) sowie vermehrt HRD-positiv Tumoren [89].

In der kürzlich präsentierten TRCBC-030-Studie wurde untersucht, inwieweit der HRD-Score mit dem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie entweder mit Paclitaxel oder mit Cisplatin assoziiert ist [90]. Von 140 zu 4 × Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, q3w vs. 12 × Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, q1w randomisierten Patientinnen mit tripel-negativem primärem Mammakarzinom (Stadium II–III, gBRCA-negativ) hatten 68/95 (71,6%) Patientinnen ein verwertbares Testergebnis (Myriad Genetics) „HRD-positiv“ (Score > 33). 15% der Patientinnen im Carboplatin-Arm und 13% der Patientinnen im Paclitaxel-Arm hatten eine pCR. In keinem der beiden Arme zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und HRD-Positivität. Ähnliche Daten wurden bereits im Rahmen der deutschen GeparSixto-Studie gezeigt. In deren Rahmen bestätigten sich sowohl die HRD-Positivität als auch das Vorliegen einer



► **Abb. 4** Verteilung des Homologous-Recombination-Deficiency-(HRD-)Score auf Patientinnen mit einer pathogenen *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation (*BRCA*-pos.) und Patientinnen ohne Keimbahnmutation (*BRCA*-neg.). Der Cut-off-Wert teilt Patientinnen in eine HRD-negative und HRD-positive Gruppe ein.

gBRCA1-Mutation oder gBRCA2-Mutation als Marker für ein insgesamt besseres Ansprechen auf eine neoadjuvante Systemtherapie, waren jedoch nicht prädiktiv für einen expliziten Benefit durch die Hinzugabe von Carboplatin [80, 91]. Auch in der klinischen Routine wurden ähnliche Effekte in Bezug auf Platin und gBRCA-Mutationen in der Neoadjuvanz beschrieben [92].

Eine weitere kürzlich präsentierte Studie zur prädiktiven Wertigkeit der defekten homologen Rekombination ist die GeparOla-Studie, bei welcher der Effekt einer PARP-Inhibition mit Olaparib auf die pCR untersucht wurde [93]. Es wurden nur HRD-positiv oder *BRCA1/2*-positive (somatische oder Keimbahnmutation) Frauen mit frühem HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten entweder 12 × Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) wöchentlich + Olaparib 2 × täglich (PO) oder 12 × Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) wöchentlich + Carboplatin (AUC2) wöchentlich (PCb), jeweils gefolgt von EC (90/600 mg/m<sup>2</sup>, q14d oder q21d). Primärer Studienendpunkt war nicht der Vergleich der beiden Arme, sondern die Frage, ob mit der Olaparib-haltigen Kombination eine pCR-Rate von mindestens 55% erreicht werden kann. 69 Patientinnen wurden in den PO → C und 37 in den PCb → EC-Arm randomisiert. Im PO-Arm zeigten sich weniger Therapieabbrüche und weniger unerwünschte Nebenwirkungen als im PCb-Arm. Die pCR-Rate im PO-Arm betrug 55,1% (90%-KI: 44,5–65,3). Obwohl in Hinblick auf das Konfidenzintervall der primäre Studienendpunkt nicht erreicht wurde, war die pCR-Rate vergleichbar mit derjenigen des PCb-Arms (48,6%; 90%-KI: 34,3–63,2). Interessanterweise war die Olaparib-Kombination bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen fast ebenso effektiv wie bei den hormonrezeptornegativen Patientinnen mit einer pCR-Rate von 52,6% im Vergleich zu 56,0%. Hingegen erschien die carboplatinhaltige Therapie bei den hormonrezeptorpositiven Frauen weniger effektiv (20,0% pCR-Rate). Außerdem war die Wirksamkeit von Olaparib bei jüngeren Patientinnen (< 40 Jahre) ausgeprägter (pCR-Rate von 76,2%). Bezüglich des *BRCA1/2*-Status bestätigte sich einerseits erneut ein Trend, dass bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation die pCR-Rate insgesamt höher ist, ande-

rerseits erschien der PCb-Arm bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Wildtyp weniger effektiv (pCR-Rate von 37,5). Es sei jedoch auf die kleine Fallzahl in den einzelnen Gruppen hingewiesen und darauf, da es sich um rein numerische Vergleiche handelt. In der zuvor publizierten BrighTNess-Studie hatte sich bei tripel-negativen Patientinnen, unabhängig vom *BRCA1/2*-Status, kein Nutzen durch die Hinzugabe von Veliparib zu Carboplatin und Paclitaxel gezeigt [87]. Die GeparOla-Studie eröffnet nun die Perspektive, in weiteren Studien zu überprüfen, ob bei HRD-positiven Patientinnen Paclitaxel um einen PARP-Inhibitor ergänzt werden sollte und ob hierbei, in Hinblick auf die vermehrten Nebenwirkungen, auf Carboplatin verzichtet werden kann. Es sollte jedoch ein Fokus auf potenziellen Langzeittoxizitäten der PARP-Inhibition liegen und nicht nur die pCR, sondern ebenso die Beeinflussung der Langzeitprognose berücksichtigt werden.

### Checkpoint-Inhibition beim frühen tripel-negativen Mammakarzinom

Es ist bereits bekannt, dass bei Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom eine Infiltration mit Lymphozyten (TILs) mit einer höheren pCR-Rate und einer besseren Prognose verbunden ist [77, 94]. In der 1. Therapielinie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom konnte bei Positivität der Immunzellen im Tumor für PD-L1 ein signifikanter Überlebensvorteil bei einer Therapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab und nab-Paclitaxel gegenüber eine Therapie mit nab-Paclitaxel alleine nachgewiesen werden [95]. Nun gibt es erste Hinweise auf die Wirksamkeit aus der Neoadjuvanz. In einer Pressemeldung wurde bekannt [96], dass die Keynote-522-Studie [97] in Bezug auf einen der beiden primären Endpunkte (pCR) positiv ist. Das heißt, dass die Hinzunahme des Anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab zu einer Chemotherapie in der Lage war, die Rate an pCR signifikant zu erhöhen. In die Studie waren 1174 tripel-negative Patientinnen rekrutiert worden [98].

### Ausblick

Mit der Einführung der Multigentests bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen und dem Erfolg von T-DM1 nach Versagen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Anti-HER2-Kombinationen wurden bei einigen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom deutliche Fortschritte erzielt. Die Auswertungen von Therapieerfolgen aus der metastasierten Situation (CDK4/6-Inhibitoren) laufen noch. Ebenso kann damit gerechnet werden, dass Therapieprogramme z. B. mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib angedacht sind. Für das tripel-negative Mammakarzinom existiert zwar ein zunehmendes Verständnis für die Tumorbilogie, jedoch fehlen außer den PARP-Inhibitoren für Tumoren mit *BRCA1/2*-Mutation zielgerichtete Therapien, die einen vielversprechenden Erfolg mit sich bringen könnten. So bleibt abzuwarten, ob neue zielgerichtete Therapien und vor allem die Immuntherapien für die Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom einen Fortschritt in der Behandlung bedeuten könnten.

### Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firma Hexal und des PRAEGNANT-Netzwerks, das von den Firmen Pfizer, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Merrimack, Eisai, AstraZeneca, Hexal 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 Redner- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer erhalten. **F. O.** hat Redner- 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 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 erhalten. **P. A. F.** hat Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, MSD, Eisai, Puma und Teva erhalten. Seine Einrichtung führt Studien mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Biontech durch. **M. W.** hat Redner- und Beraterhonorare von Novartis, Amgen, Celgene, Roche, Genentech, AstraZeneca und Pfizer erhalten. **H. T.** hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer sowie Reisekostenunterstützung von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. **J. E.** hat Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva sowie Reisekostenunterstützung von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre erhalten. **M. P. L.** war als Beiratsmitglied für AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche tätig und hat Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai erhalten. **V. M.** hat Rednerhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag sowie Beraterhonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar erhalten. **E. B.** hat Honorare für Leistungen im Bereich Beratung, Management klinischer Studien oder medizinische Weiterbildung von Novartis, Riemser, Pfizer, Hexal, Amgen und onkowissen.de 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 erhalten. **W. J.** hat Honorare und Forschungsgelder von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi und Tesaro erhalten. **F. S.** war als Beiratsmitglied für Novartis, Lilly, Amgen und Roche tätig und hat Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. **A. W.** war als Beiratsmitglied für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai tätig und hat Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene erhalten. **D. L.** hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva erhalten. **T. N. F.** war als Beiratsmitglied für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche tätig und hat Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

### Literatur

- [1] 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
- [2] 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

- [3] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1190–1196
- [4] 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
- [5] Ghossaini M, Fletcher O, Michailidou K et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; 44: 312–318
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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
- [12] 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. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 481–492
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] Rudolph A, Song M, Brook MN et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol* 2018. doi:10.1093/ije/dyx242
- [17] Muranen TA, Greco D, Blomqvist C et al. Genetic modifiers of CHEK2\*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med* 2017; 19: 599–603
- [18] Brouckaert O, Rudolph A, Laenen A et al. Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: a multi-center case-only study. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 119
- [19] Barrdahl M, Rudolph A, Hopper JL et al. Gene-environment interactions involving functional variants: Results from the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Cancer* 2017; 141: 1830–1840
- [20] Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2\*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2750–2760
- [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. doi:10.1093/jnci/dju397
- [22] Rudolph A, Milne RL, Truong T et al. Investigation of gene-environment interactions between 47 newly identified breast cancer susceptibility loci and environmental risk factors. *Int J Cancer* 2015; 136: E685–E696
- [23] 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
- [24] 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. doi:10.1093/jnci/djv036
- [25] Jamshidi M, Fagerholm R, Khan S et al. SNP-SNP interaction analysis of NF-kappaB signaling pathway on breast cancer survival. *Oncotarget* 2015; 6: 37979–37994
- [26] Milne RL, Herranz J, Michailidou K et al. A large-scale assessment of two-way SNP interactions in breast cancer susceptibility using 46,450 cases and 42,461 controls from the breast cancer association consortium. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1934–1946
- [27] Nickels S, Truong T, Hein R et al. Evidence of gene-environment interactions between common breast cancer susceptibility loci and established environmental risk factors. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003284
- [28] Milne RL, Gaudet MM, Spurdle AB et al. Assessing interactions between the associations of common genetic susceptibility variants, reproductive history and body mass index with breast cancer risk in the breast cancer association consortium: a combined case-control study. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R110
- [29] 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
- [30] 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
- [31] Wöckel A, Lux MP, Janni W et al. Update Breast Cancer 2018 (Part 3) – Genomics, Individualized Medicine and Immune Therapies – in the Middle of a New Era: Prevention and Treatment Strategies for Early Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 1110–1118
- [32] Hartkopf AD, Müller V, Wöckel A et al. Update Breast Cancer 2019 Part 1 – Implementation of Study Results of Novel Study Designs in Clinical Practice in Patients with Early Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 256–267
- [33] 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
- [34] 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
- [35] Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al. RANKL/RANK control Brca1 mutation. *Cell Res* 2016; 26: 761–774
- [36] Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al. RANKL/RANK control Brca1 mutation-driven mammary tumors. *Cell Res* 2016; 26: 761–774
- [37] Sigl V, Jones LP, Penninger JM. RANKL/RANK: from bone loss to the prevention of breast cancer. *Open Biol* 2016. doi:10.1098/rsob.160230
- [38] ABCSG. ABCSG 50/BRCA-P: Schon drei Frauen randomisiert! 2019. Online: <https://www.abcsorg.org/abcsrg-50-brca-p-schon-drei-frauen-randomisiert/>; Stand: 24.07.2019
- [39] Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173: 319–328
- [40] 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
- [41] Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791

- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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. doi:10.1200/JCO.2019.00882
- [45] Bergh JCS, Andersson A, Bjohle J et al. Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab versus trastuzumab emtansine as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: Results from the Swedish PREDIX HER2 trial identifying a new potential de-escalation standard? *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.501
- [46] Fasching PA, Gass P, Hein A. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer – Advances and Limitations. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 313–314
- [47] Fernandez-Gonzalez S, Faló C, Pla MJ et al. The Shift From Sentinel Lymph Node Biopsy Performed Either Before or After Neoadjuvant Systemic Therapy in the Clinical Negative Nodes of Breast Cancer Patients. Results, and the Advantages and Disadvantages of Both Procedures. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: 71–77
- [48] Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
- [49] Robertson JFR, Dowsett M, Bliss JM et al. Peri-operative Aromatase Inhibitor treatment in determining or predicting Longterm Outcome in Early Breast Cancer-the POETIC\* Trial (CRUK/07/015) [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS1-03
- [50] 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
- [51] 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
- [52] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018; 89: 27–35
- [53] Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351–3357
- [54] Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.513
- [55] Liedtke C, Jackisch C, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 196–208
- [56] Thill M, Liedtke C, Muller V et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2018. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 209–215
- [57] Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816
- [58] Gnant M, Steger G, Greil R et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of Anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS3-01
- [59] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G et al. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.504
- [60] Bartlett J, Sgroi D, Treuner K et al. Trans-aTTom: Breast Cancer Index for prediction of endocrine benefit and late distant recurrence (DR) in patients with HR+ breast cancer treated in the adjuvant tamoxifen-To offer more? (aTTom) trial. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.505
- [61] Stearns V. Adjuvant Endocrine Therapy: Selecting the Optimal Path. 2019 ASCO Annual Meeting, Chicago 2019. Online: <https://meeting.library.asco.org/record/175033/video>; Stand: 30.06.2019
- [62] 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
- [63] 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
- [64] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Impact of clinical risk category on prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer (EBC) by age and the 21-gene recurrence score (RS) in TAILORx. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.503
- [65] Fasching PA, Schneeweiss A, Kolberg HC et al. Translational highlights in breast cancer research and treatment: recent developments with clinical impact. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31: 67–75
- [66] Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903765
- [67] Novartis. Novartis Kisqali significantly prolongs life in women with HR+/HER2- advanced breast cancer now in two distinct Phase III trials. Novartis Press Release 2019. Online: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-significantly-prolongs-life-women-hrher2-advanced-breast-cancer-now-two-distinct-phase-iii-trials>; Stand: 03.08.2019
- [68] Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
- [69] Nabieva N, Kellner S, Fehm T et al. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol* 2018; 29: 186–192
- [70] Nabieva N, Fehm T, Haerberle L et al. Influence of side-effects on early therapy persistence with letrozole in post-menopausal patients with early breast cancer: Results of the prospective Evaluate-TM study. *Eur J Cancer* 2018; 96: 82–90
- [71] Basch EM, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl.): Abstr. LBA2

- [72] Hartkopf AD, Graf J, Simoes E et al. Electronic-Based Patient-Reported Outcomes: Willingness, Needs, and Barriers in Adjuvant and Metastatic Breast Cancer Patients. *JMIR Cancer* 2017; 3: e11
- [73] Tresp V, Overhage JM, Bundschus M et al. Going Digital: A Survey on Digitalization and Large-Scale Data Analytics in Healthcare. *P IEEE* 2016; 104: 2180–2206
- [74] Wallwiener M, Matthies L, Simoes E et al. Reliability of an e-PRO Tool of EORTC QLQ-C30 for Measurement of Health-Related Quality of Life in Patients With Breast Cancer: Prospective Randomized Trial. *J Med Internet Res* 2017; 19: e322
- [75] Katzorke N, Rack BK, Haeberle L et al. Prognostic value of HER2 on breast cancer survival. *J Clin Oncol* 2013. doi:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.640
- [76] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.18.01842
- [77] 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
- [78] Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline-cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69 [abstract]. In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS3-05
- [79] Gass P, Lux MP, Rauh C et al. Prediction of pathological complete response and prognosis in patients with neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2018; 18: 1051
- [80] 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
- [81] Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1999–2006
- [82] Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22: 1988–1998
- [83] Fasching PA, Loibl S, Hu C et al. BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the Gepar-Quinto Study. *J Clin Oncol* 2018. doi:10.1200/JCO.2017.77.2285
- [84] Sikov WM, Polley M-Y, Twohy E et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2019. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.591
- [85] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756
- [86] Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathological complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13–21
- [87] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightTness): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 497–509
- [88] Scully R, Panday A, Elango R et al. DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019. doi:10.1038/s41580-019-0152-0
- [89] Sharma P, Barlow WE, Godwin AK et al. Impact of homologous recombination deficiency biomarkers on outcomes in patients with triple-negative breast cancer treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide (SWOG S9313). *Ann Oncol* 2018; 29: 654–660
- [90] Mayer EL, Abramson VG, Jankowitz RC et al. TBCRC030: A randomized phase II study of preoperative cisplatin versus paclitaxel in TNBC—Evaluating the homologous recombination deficiency (HRD) biomarker. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. 507
- [91] Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response – final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018. doi:10.1093/annonc/mdy460
- [92] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24: 628–637
- [93] Fasching P, Jackisch C, Rhiem K et al. GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. 506
- [94] 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
- [95] 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
- [96] Merck. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Combination with Chemotherapy Met Primary Endpoint of Pathological Complete Response (pCR) in Pivotal Phase 3 KEYNOTE-522 Trial in Patients with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). 2019. Online: <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-combination-chemotherapy-met-primary-endpoint-pa>; Stand: 29.07.2019
- [97] Schmid P, Cortes J, Bergh JCS et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs. placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs. placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2018. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.TP5602
- [98] Clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs. Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488> 2019; Stand: 24.07.2019
- [99] ABCSG. ABCSG 50/BRCA-P Übersicht. Online: <https://www.abcs.org/abcs-studien/abcs-studien-open/abcs-studien-mammakarzinom-status-open/abcs-50-brca-p/abcs-50-brca-p-uebersicht/>; Stand: 24.07.2019