Article published online: 2021-05-03

Thieme

Update Mammakarzinom 2021 Teil 1 – Prävention und frühe Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2021 Part 1 – Prevention and Early Stages

OPEN ACCESS

Autoren

Elmar Stickeler[1], Bahriye Aktas[2], Annika Behrens[3], Erik Belleville[4], Nina Ditsch[5], Peter A. Fasching[3], Tanja N. Fehm[6], Andreas D. Hartkopf[7], Christian Jackisch[8], Wolfgang Janni[9], Cornelia Kolberg-Liedtke[10], Hans-Christian Kolberg[11], Diana Lüftner[12], Michael P. Lux[13], Volkmar Müller[14], Andreas Schneeweiss[15], Florian Schütz[16], Carla E. Schulmeyer[3], Hans Tesch[17], Christoph Thomssen[18], Christoph Uleer[19], Michael Untch[20], Manfred Welslau[21], Achim Wöckel[22], Lena A. Wurmthaler[3], Rachel Würstlein[23], Marc Thill[24]

Institute

1 Department of Gynecology and Obstetrics, RWTH University Hospital Aachen, Aachen
2 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
3 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
4 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg
5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg
6 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
7 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
8 Department of Obstetrics and Gynecology, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach
9 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
10 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen
11 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
12 Charité University Hospital, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, University Medicine Berlin, Berlin
13 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
14 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
15 National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg
16 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer
17 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
18 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
19 Praxisgemeinschaft Frauenärzte am Bahnhofsplatz, Hildesheim
20 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Genecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin
21 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg
22 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
23 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich
24 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt

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

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

eingereicht	17.3.2021
angenommen nach Revision	23.3.2021
online publiziert	3.5.2021

Bibliografie
Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 526–539
DOI 10.1055/a-1464-0953
ISSN 0016-5751

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

© 2021. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

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

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

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden nicht nur die neuesten Erkenntnisse zur Prävention, sondern auch die aktuellen Arbeiten zur Behandlung von Mammakarzinompatientinnen im frühen Krankheitsstadium zusammengefasst. In den letzten Jahren haben sich die Hinweise über hoch-penetrante und mittelgradig penetrante Risikogene für ein Mammakarzinom verdichtet. Nun konnte in einem großen internationalen Konsortium die Antwort auf die Frage nach der Wertigkeit der sogenannten Panelgene weiterentwickelt werden. Des weiteren sind auch die Daten zur Therapieselektion in Bezug auf endokrine Wirksamkeit und die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie deutlich weiterentwickelt worden. Ebenso gibt es neue Daten zum adjuvanten Einsatz von CDK4/6-(Cyclin-dependent-kinase-4/6-)Inhibitoren, die in der 1. Therapielinie für Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem, hormonrezeptorpositiven (HR+) Mammakarzinom zum Therapiestandard gehören. Bei anderen Therapien wie den Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche erfolgreich in der neoadjuvanten Therapiesituation bei Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) verbessern konnten, wächst das Verständnis für Lebensqualität und Nebenwirkungen. Dies ist von besonderer Bedeutung in einer Situation, in der Patientinnen potenziell auch ohne eine solche Therapie geheilt werden könnten.

ABSTRACT

This review summarises not only the latest evidence on prevention, but also the current research on the treatment of early-stage breast cancer patients. Recent years have seen a growing body of evidence on the risk of high- and moderate-penetrance breast cancer susceptibility genes. A large international consortium has now been able to further refine the answer to the question of the significance of the so-called panel genes. Moreover, the data on treatment selection regarding endocrine efficacy and the decision for or against chemotherapy have also been advanced markedly. There is also new data on adjuvant CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6) inhibitors, which are standard in first-line treatment in patients with metastatic HER2-negative, hormone receptor-positive (HR+) breast cancer. For other therapies such as immune checkpoint inhibitors, which have successfully improved the rate of pathologic complete response (pCR) in neoadjuvant treatment settings for patients with triple-negative breast cancer (TNBC), there is a growing understanding of the quality of life and side effects. This is especially important in situations where patients could possibly be cured without such a regimen.

Einführung

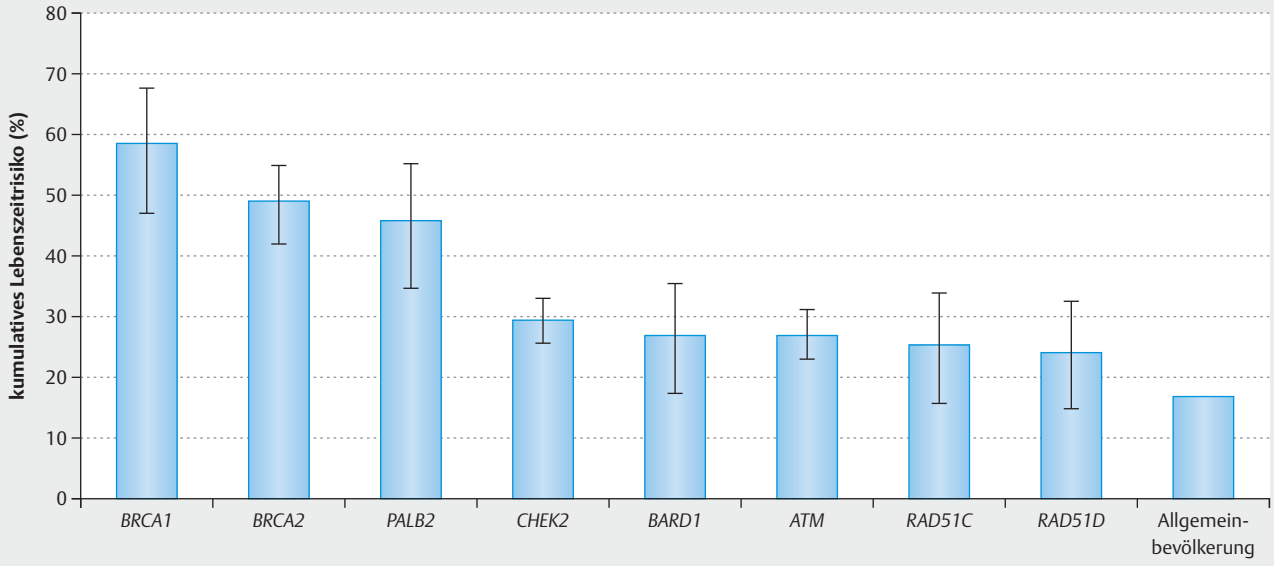
Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Studienergebnisse zur Prävention und Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien zusammen. Die Entwicklungen der letzten Jahre zeigen, dass Neuerungen in der Behandlung mit hoher Geschwindigkeit in den klinischen Alltag eingeführt werden [1–6]. Berücksichtigt wurden Vollpublikationen und Präsentationen der aktuellen relevanten Krebs- und Brustkrebskongresse wie z. B. ESMO (European Society for Medical Oncology) 2020 oder SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2020. Während der COVID-19-Pandemie wurden diese Kongresse weitgehend virtuell durchgeführt. Pandemiebedingt hat nicht nur die medizinische Kommunikation gelitten. Wesentlich relevanter ist die Reduktion der Teilnahme an Früherkennungs- und Abklärungsprozeduren, die Einschränkung der medizinisch indizierten und geplanten Eingriffe und Prozeduren sowie die resultierende Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen.

Prävention

Wissen um Panelgene verdichtet sich

Alle vererbbaren genetischen Risikofaktoren können ca. 40 % eines 2-fach erhöhten familiären Risikos eines Mammakarzinoms erklären [7–9]. Risikogene werden in solche mit hoher, mittlerer und niedriger Penetranz eingeteilt. Diese umfassen weitgehend häufig vorkommende Polymorphismen, für welche über 150 genomische Regionen identifiziert wurden [10–27]. Hierbei machen *BRCA1/2* ca. 16 % und niedrig penetrante Gene ca. 18 % dieses familiären Risikos aus [28]. Gene mit mittlerer Penetranz konnten ca. 4 % des doppelt erhöhten familiären Risikos erklären [28]. Oft wurden diese Gene in sogenannte Gen-Panels aufgenommen, die bei einer genetischen Beratung und Testung evaluiert wurden (z. B. *PALB2, ATM, CHEK2*, …). Hierüber wurde in den letzten Jahren viel diskutiert, und es wurden Studien durchgeführt, die diese Gene mit einem Risiko beziffern sollten [29, 30]. In beiden zitierten Arbeiten war das Lebenszeitrisiko der moderat penetranten Risikogene geringer als bei *BRCA1* oder *BRCA2* (außer *PALB2*), dies geht auch aus ▸ **Abb. 1** hervor [31, 32]. Bei über 60 000 weiblichen Brustkrebspatientinnen und über 53 400 ge-

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 1** Lebenszeitrisiken bis zum 80. Lebensjahr für die 8 bestätigten Risikogene nach [31].

sunden Kontrollpersonen wurden 34 putative Risikogene sequenziert und auf Protein-trunkierende Mutationen und seltene Missense-Mutationen untersucht [31]. Die untersuchten Gene sind in ▶ **Tab. 1** dargestellt. *ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2* und *PALB2* waren eindeutig mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. *BARD1, RAD51C, RAD51D* und *TP53* waren ebenfalls mit einem Brustkrebsrisiko assoziiert, jedoch nicht so deutlich wie die zuvor genannten. Die kumulativen Lebenszeitrisiken bis zum 80. Lebensjahr nach Dorling et al. sind in ▶ **Abb. 1** dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass *BRCA1, BRCA2* und *PALB2* zusammen im Risikobereich 45–60% als hoch-penetrante Risikogene eingestuft werden sollten, während die weiteren bestätigten Risikogene mit Lebenszeitrisiken zwischen 20 und 30% zu moderaten Risikogenen gezählt werden können. Letztendlich bietet diese Arbeit mit mehr als 110 000 Teilnehmerinnen die Grundlage für die Risikoberatung. Auch wenn für die verbleibenden Gene keine signifikante Assoziation gefunden werden konnte, bedeutet dies nicht, dass sie keine Risikogene sind, sondern nur, dass sie in diesem Studiendesign keine Risikobereiche ähnlich der 8 bestätigten Gene erreichen konnten. Inwieweit diese Risikogene eine Rolle in der Behandlung des Mammakarzinoms spielen, ist unklar. Während *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in der neoadjuvanten Situation besser auf eine Chemotherapie oder PARP-(Poly-[ADP-Ribose-]Polymerase-)Inhibitoren [33–38] und in der metastasierten Situation auf PARP-Inhibitoren ansprechen [39–41], konnte für die weiteren Mutationen nur für *PALB2* ein Hinweis gefunden werden, dass Patientinnen eine gute Chance auf ein Ansprechen einer Therapie mit Olaparib haben [42].

▶ **Tab. 1** Die in über 60 000 Brustkrebspatientinnen und über 53 400 gesunden Kontrollen untersuchten Risikogene.

ABRAXIS1	***CHEK2***[1]	*MSH6*	*RAD50*
AKT1	*EPCAM*	*MUTYH*	***RAD51C***[2]
ATM[1]	*FANCC*	*NBN*	***RAD51D***[2]
BABAM2	*FANCM*	*NF1*	*RECQL*
BARD1[2]	*GEN1*	***PALB2***[1]	*RINT1*
BRCA1[1]	*MEN1*	*PIK3CA*	*STK11*
BRCA2[1]	*MLH1*	*PMS2*	***TP53***[2]
BRIP1	*MRE11*	*PTEN*	*XRCC2*
CDH1	*MSH2*		

[1] Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko mit einem p-Wert < 0,0001
[2] Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko mit einem p-Wert von < 0,05
fett = bestätigte Risikogene mit einer hohen oder mittleren Penetranz

Einfluss von Ernährung und Mikrobiom auf das Brustkrebsrisiko

Dass das Körpergewicht einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat, wurde bereits in einigen epidemiologischen Studien festgestellt. Interessanterweise scheint bei prämenopausalen Frauen ein hoher BMI (Body-Mass-Index) nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden zu sein. Bei postmenopausalen Frauen hingegen ist ein hoher BMI ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert [43–45]. Außerdem scheint es weitere metabolische Faktoren zu geben, die unabhängig vom BMI einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben [43]. Auch hinsichtlich der Prognose konnte gezeigt werden, dass Übergewicht einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und den molekularen Subtyp hat [46, 47]. Dies lässt vermuten, dass eine Verbindung von Metabolismus und Brustkrebsrisiko mit komplexeren Mechanismen existiert. Eine Studie, die sich hiermit beschäftigt hat, ist die Kohortenstudie „NutriNet-Santé“ [48]. Hier wurde untersucht, ob ein hoher glykämischer Index (glycemic index, eine Maßzahl für den hyperglykä-

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

mischen Effekt von Nahrung mit Kohlenhydraten) und eine hohe glykämische Last (glycemic load) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind. In der durch Online-Fragebogen gesteuerten Studie konnten über 171 000 Teilnehmer alle 6 Monate u. a. nach Ernährung und Lebensstil befragt werden. Über 81 000 Frauen konnten in Bezug auf die Fragestellung in Quintilen ausgewertet werden. 927 Brustkrebsfälle wurden beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass *postmenopausale* Frauen im obersten Quintil der glykämischen Last verglichen mit dem untersten Quintil ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs hatten mit einer Hazard Ratio von 1,64 (95 %-KI: 1,06–2,55). Ebenso war der Anteil der Nahrung mit mittlerem und hohem glykämischen Index im obersten Quintil verglichen mit dem untersten Quintil bei prä- und postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden (HR = 1,48; 95 %-KI: 1,18–1,86) [48]. Diese Studie zeigte somit, dass die Zusammensetzung der Nahrung einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben kann. Da die Analyse auch BMI, Größe, körperliche Aktivität und andere Confounder berücksichtigt hat, kann zudem festgehalten werden, dass dieses Risiko durch die Nahrung unabhängig von diesen zusätzlichen Parametern ist.

Das Mikrobiom des Darms wurde bereits in der Vergangenheit mit der Wirksamkeit von Immuntherapien für Krebspatienten in Verbindung gebracht [49]. Nun wurde auch der Zusammenhang zwischen Darmmikrobiom und Brustkrebsrisiko untersucht [50] wobei auf eine bestehende große Fallkontrollstudie mit mehr als 130 000 Brustkrebsfällen und mehr als 110 000 Kontrollen zurückgegriffen wurde [51]. Weiterhin wurden Studien berücksichtigt, welche die Assoziation von genetischen Varianten und dem Auftreten von spezifischen Mikrobiommustern untersucht hatten [52]. Die 13 genetischen Varianten, die mit spezifischen Mikrobiommustern assoziiert waren [52], wurden dann in der großen Fallkontrollstudie [51] mittels Mendel'scher Randomisierung auf eine Assoziation mit dem Brustkrebsrisiko untersucht. In der Gesamtpopulation wurden Bakterien der Art Genus Ruminococcus als Risikofaktor identifiziert. Für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) wurden Bakterien der Gattung G. Parabacteroides als protektiv und unklassifizierte Bacteroidales-Bakterien als Risikofaktoren identifiziert [50]. Da die Zusammenhänge zwischen Gesundheit und dem Mikrobiom noch nicht vollständig geklärt sind, ist es jedoch schwierig, eine risikoreduzierende Intervention anhand dieser Daten zu etablieren.

Neoadjuvanz

Neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Tumoren

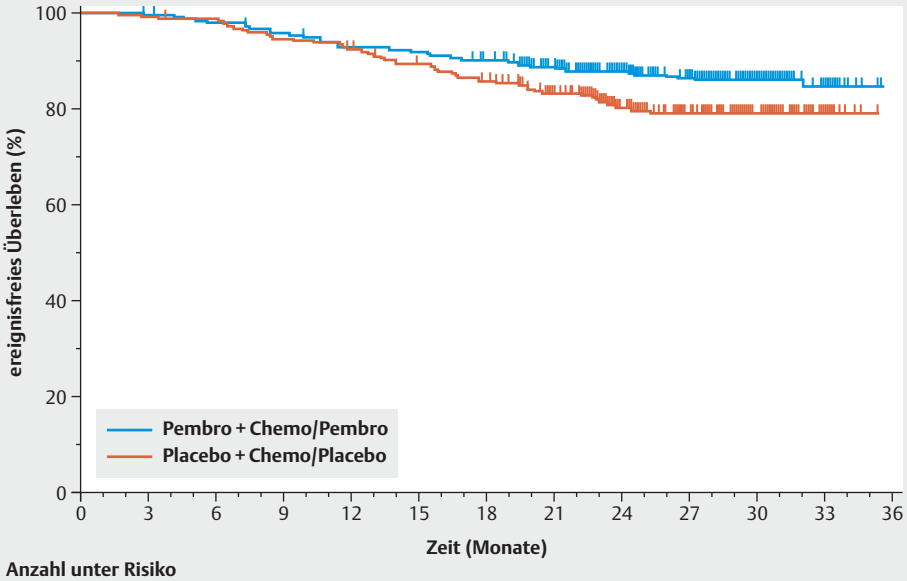
Obwohl eine pathologische Komplettremission (pCR) generell eine gute Prognose nach einer neoadjuvanten Chemotherapie vorhersagt, ist dieser Effekt bei Patientinnen mit einem HER2-positiven oder TNBC am deutlichsten [53 – 57]. Bei Patientinnen mit HR+ HER2− Tumoren ist der Zusammenhang weniger deutlich, weswegen das Verständnis für Resistenzmechanismen in der neoadjuvanten Situation von besonderer klinischer Relevanz ist. Eine wichtige klinische Fragestellung ist, ob bei endokriner Resistenz oder endokriner Sensitivität eine Chemotherapie mit einem Benefit assoziiert ist. Ki-67 und Multigen-Tests scheinen in dem Zusammenhang vielversprechende Biomarker zu sein. Das Ansprechen auf eine endokrine Therapie im Sinne einer Ki-67-Reduktion innerhalb weniger Wochen war ein aussagekräftiger Prognosemarker z. B. in der POETIC-Studie [58].

Fehlendes Ki-67-Ansprechen unter endokriner Therapie und folgende neoadjuvante Chemotherapie

Eine neue Studie, die sich mit diesen Mechanismen beschäftigt, ist die ALTERNATE-Studie. In dieser Studie wurden Patientinnen mit HER2−, HR+ Patientinnen, die nach einer initialen neoadjuvanten endokrinen Therapie persistent hohe Ki-67-Werte von > 10 % hatten, mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. Von diesem Arm sind die Daten in Bezug auf die neoadjuvante Chemotherapie berichtet worden [59]. Von den 1299 Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 286 Patientinnen nach einer Re-Stanze unter neoadjuvanter endokriner Therapie einen Ki-67-Wert > 10 %. Von diesen wurden 168 Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, die restlichen Patientinnen wurden direkt operiert. 14 neoadjuvant behandelte Patientinnen erhielten keine Operation. Nur 8 Patientinnen (4,8 %; 95 %-KI: 2,1–9,2) erreichten eine pCR, und dies, obwohl mehr als 80 % der Tumoren einen Ki-67 > 20 % aufwiesen [59]. In einer anderen Studie, in welcher der Ki-67-Wert vor der Chemotherapie bestimmt worden war, lag die pCR-Rate bei einem Ki-67 von 20 % bei vergleichbaren 8 % [55]. Ob daher eine Re-Biopsie unter endokriner Therapie mehr Informationen liefert als der initiale Ki-67-Wert, sollte weiter untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie können nicht im klinischen Alltag zur Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Chemotherapie oder eine primäre Operation eingesetzt werden.

Auch in der ADAPT-Studie wurden HR+ HER2- Patientinnen für eine neoadjuvante Chemotherapie basierend auf dem Multigen-Test OncotypeDX vor und einer Ki-67 Bestimmung nach 3 Wochen einer endokrinen Therapie selektiert [60]. Zugelassen für eine neoadjuvante Chemotherapie waren Patientinnen mit einem Recurrence Score von > 25 oder mehr als 3 befallenen Lymphknoten sowie Patientinnen mit > 10 % Ki-67 positiven Zellen in der Re-Biopsie nach 3 Wochen endokriner Therapie [60]. Die Patientinnen wurden zu einer Therapie mit 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m^2 alle 2 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid alle 2 Wochen versus 8 Zyklen Nab-Paclitaxel 125 mg/m^2 weekly, gefolgt von 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid alle 2 Wochen randomisiert. Die pCR-Rate betrug im Paclitaxel-Arm 12,9 % und im Nab-Paclitaxel-Arm 20,8 % (p = 0,002) [60]. Somit konnte nach dem Nachweis einer besseren Wirksamkeit von Nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel in der neoadjuvanten Behandlung von TNBC-Patientinnen [61] nun auch bei HER2− HR+ Patientinnen gezeigt werden, dass die pCR-Rate fast verdoppelt werden konnte [61]. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der GeparSepto-Studie in Bezug auf die pCR für triple-negative Patientinnen [62]. Für diese Studie ist zusätzlich ein signifikanter Effekt auf das metastasenfreie Überleben gezeigt worden [61].

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



Anzahl unter Risiko

784	780	768	750	727	717	688	577	454	322	176	27	0
390	386	382	368	358	342	327	270	203	147	89	16	0

▶ **Abb. 2** Kaplan-Meier-Schätzer für Event-Free Survival in der KEYNOTE-522-Studie bei der 3. Interimsanalyse (nach [63]).

Update der Überlebensanalyse der KEYNOTE-522-Studie

Im Rahmen eines Treffens der Gruppe ODAC (Oncologic Drugs Advisory Committee) bei der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA sind die Daten der 3. Interimsanalyse (IA3) der KEYNOTE-522-Studie vorgestellt worden. Diese Analyse wurde mit insgesamt 174 Ereignissen durchgeführt. Die Hazard Ratio lag bei 0,65 (95%-KI: 0,48–0,88; p = 0,0025). Wegen der zahlreichen Interimsanalysen hätte aber ein p-Wert von 0,0021 erreicht werden müssen [63]. Somit war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in ▶ **Abb. 2** zu sehen. Interessanterweise wurde auch die Analyse bezüglich der pCR wiederholt. Während bei der initialen Analyse 602 Patientinnen partizipierten (pCR-Unterschied 13,6%), nahmen nun alle 1174 Patientinnen der Intention-to-treat-Population teil. Die pCR-Rate im Chemotherapiearm war 55,6% und im Pembrolizumab + Chemotherapie-Arm 63,0%. Somit lag der Unterschied nur noch bei 7,5% [63].

Lebensqualität unter neoadjuvanter Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

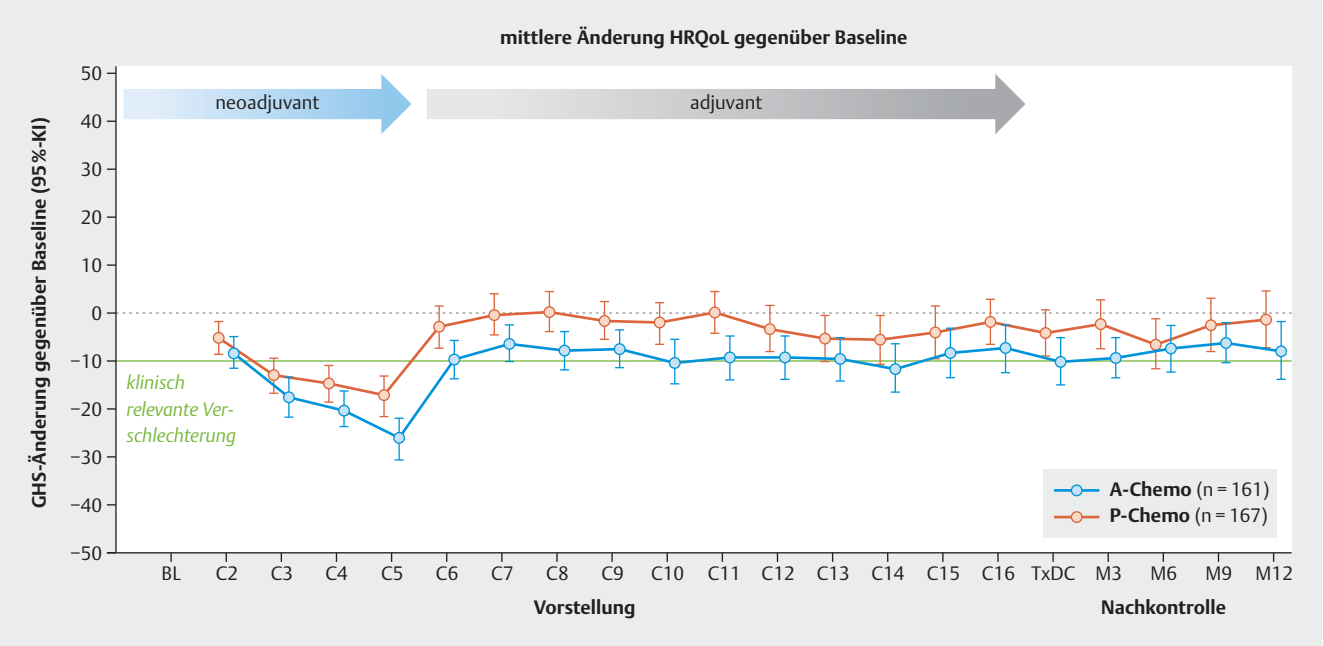
Mit der KEYNOTE-522-Studie, der NeoTRIP-Studie und der IMpassion031-Studie sind 3 größere prospektiv randomisierte Studien mit Patientinnen mit TNBC und einer neoadjuvanten Chemotherapie veröffentlicht worden [64–66]. Zwei Studien zeigten eine Zunahme der pCR unabhängig von der PD-L1-Expression (KEYNOTE-522: 51,2% → 64,8% (in der initialen Analyse); IMpassion031 41,1% → 57,6%). Da es sich bei dem Kollektiv um Patientinnen handelt, die bei Erreichen einer pCR ausgezeichnete Heilungschancen haben und es bislang noch unklar ist, in welchen Überlebensvorteil sich die ca. 15% Verbesserung der pCR-Rate übertragen, sind Nebenwirkungen der zusätzlichen Immun-Checkpoint-Inhibition von besonderem Interesse. ▶ **Tab. 2** zeigt die Fre-

▶ **Tab. 2** Unerwünschte Nebenwirkungen von speziellem Interesse (AESI) in der IMpassion031, der NeoTRIP und KEYNOTE-522-Studie [64–66]. Die Darstellung soll keinen Vergleich implizieren. Die Studienpopulationen waren durchaus unterschiedlich, z. B. mit mehr Patientinnen ohne ECOG 0 in der KEYNOTE-522-Studie.

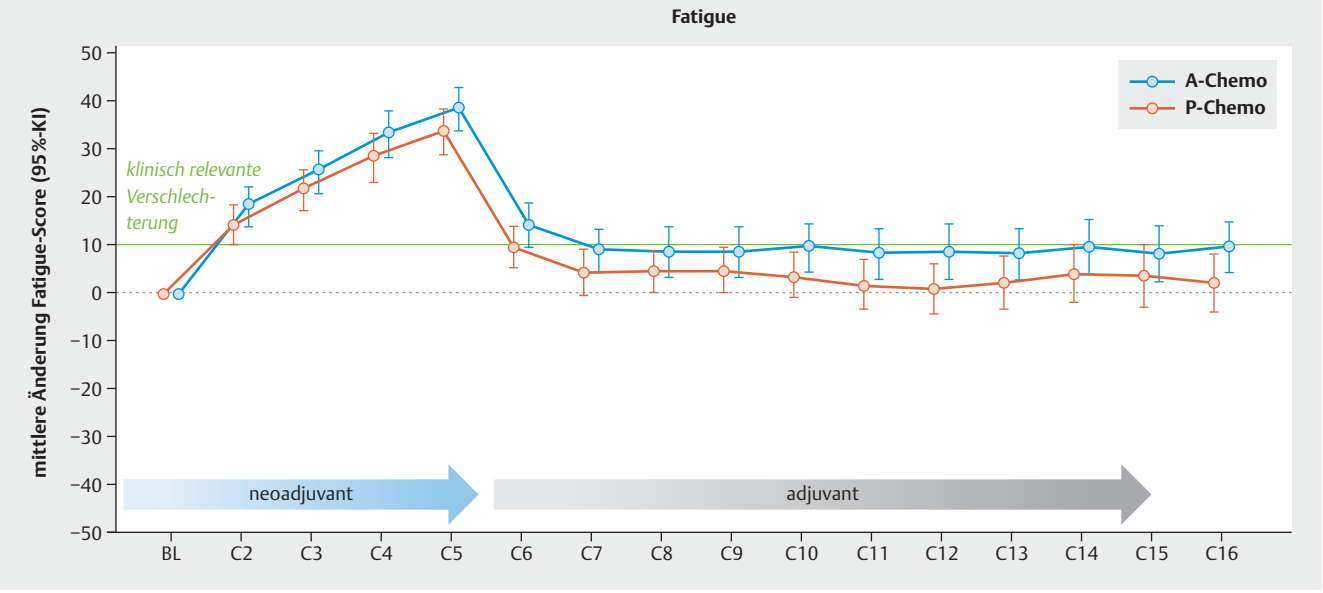
	KEYNOTE-355	NeoTRIP	IMpassion031
Anzahl mit PD-L1/ PD-1 Inhibition behandelte Patientinnten	**781**	**138**	**164**
	% Auftreten alle Grade		**% Auftreten alle Grade**
Infusionsreaktion	16,9	8,0	10,4
Hypothyreose	13,7	5,8	6,7
Hyperthyreose	4,6	0,7	3,0
Nebennieren-insuffizienz	2,3	NR	0
Hypophysitis/ Enzephalitis	1,8	NR	0,6
Kolitis	1,7	1,5	0,6
Hepatitis	1,4	0,7	1,2
Pneumonitis	1,3	NR	1,2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NR: nicht berichtet; PD-L1: programmed death-ligand 1

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 3** Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health related Quality of Life, EORTC-QLQC30) [67].



▶ **Abb. 4** Veränderung des Fatigue Subscores (EORTC-QLQC30) [67].

quenz der typischen mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen. Diese Daten wurden nun durch Patient Reported Outcomes (PRO, Lebensqualitätserfassung) aus der IMpassion031-Studie ergänzt [67]. Dies gilt sowohl für die neoadjuvante als auch für die adjuvante Phase der Studie (Patientinnen im Atezolizumab-Arm erhielten Atezolizumab neoadjuvant zusätzlich zur Chemotherapie und adjuvant 11 Zyklen alle 3 Wochen) [64]. In ▶ **Abb. 3** und **4** sind die Veränderungen zur Baseline für den Gesamt-Score der EORTC-QLQC30 HrQoL (Health-related Quality of Life) und die Fatigue-Subskala dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass das Intervall, in welchem die Chemotherapie gegeben wurde, einen Einfluss auf die Lebensqualität in beiden Randomisationsarmen hatte. In beiden Randomisationsarmen erholten sich die Werte nach der Operation, jedoch kann der Eindruck gewonnen werden, dass die Patientinnen im Atezolizumab-Arm schlechtere Werte hatten als die Patientinnen

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

im Arm ohne Checkpoint-Inhibition. Die Autoren betonten jedoch, dass die Analysen rein deskriptiv waren und dass die Konfidenzintervalle überlappten. Sie schlussfolgerten, dass die Lebensqualität in beiden Randomisationsarmen ähnlich war [67]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass der numerische Trend über die gesamte Beobachtungszeit konsistent war und kein statistischer Vergleich durchgeführt wurde. Auch liegen keine Langzeitbeobachtungdaten für Langzeitnebenwirkungen vor.

Postneoadjuvante Therapie

Prognosemodelle für Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die pCR ist ein hervorragender Prädiktor für die Prognose nach einer neoadjuvanten Chemotherapie, insbesondere für Patientinnen mit einem TNBC oder einem HER2+ Mammakarzinom [53–57]. Für Patientinnen ohne eine pCR bzw. für wenige Patientinnen mit einer pCR könnte es jedoch erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Prognose geben. Einige Arbeiten haben sich mit dieser Fragestellung beschäftigt. Der einfachste Ansatz ist die Verwendung der Staging-Kriterien der AJCC (American Joint Committee on Cancer), anhand welcher Patientinnen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie in verschiedene prognostische Gruppen eingeteilt werden können [68].

Diese Vorhersagen können durch 2 weitere Modelle verbessert werden:

Der CPS-EG Score wurde genau für diese Fragestellung entwickelt [69, 70] und auch in der PENELOPE-B-Studie als Vorhersage-Parameter für die Prognose benutzt [71]. Im weiteren Verlauf wurde der CPS-EG Score zum Neo-Bioscore weiterentwickelt [72]. Im CPS-EG und Neo-Bioscore werden gewisse Tumorcharakteristika vor und nach der Chemotherapie arbiträr festgelegten Punkten zugeordnet, die zu einer Summe (Score) addiert werden. Diese verschiedenen Werte können zu einer besseren Prognoseprädiktion führen als die Nutzung der AJCC-Kriterien alleine [69–72]. Die kontinuierlich berechnete Residual Cancer Burden (RCB) stellt eine weitere Methode zur Prognosevorhersage für Patientinnen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie dar [73]. Mit dem verbliebenen Tumordurchmesser, dem verbliebenen prozentualen Krebszellenanteil, dem Anteil von In-situ-Anteilen am Tumor, der Anzahl der befallenen Lymphknoten und dem größten Durchmesser eines befallenen Lymphknoten wird eine durch ein Regressionsmodell festgelegte RCB berechnet, die dann wiederum in 4 RCB-Klassen eingeteilt wird: RCB-0 (entspricht ypT0 ypN0), RCB-I: (minimaler Residualtumor, entsprechend den Fällen unter der 40. Perzentile des Regressionsmodells), RCB-II (moderater Residualtumor, entsprechend den Fällen zwischen der 40.–87. Perzentile des Regressionsmodells) und RCB-III (extensiver Residualtumor, entsprechend den Fällen über der 87. Perzentile des Regressionsmodells) [73].

Eine weitere in Deutschland genutzte Einteilung ist der Regressionsgrad nach Sinn [74, 75], welcher neben den Kategorien Komplettremission und invasive Komplettremission histopathologische Kriterien benutzt, um die Regression weiter einzuteilen.

▶ **Tab. 3** gibt einen Überblick über die verschiedenen Klassifikationssysteme.

▶ **Tab. 3** Verschiedene Beurteilungsmethoden der residualen Tumorlast nach neoadjuvanter Chemotherapie in Bezug auf die Prognose.

Parameter	Beurteilungsmethode		
	AJCC-Stadium nach Chemotherapie	Residual Cancer Burden	Neo-Bioscore (ehemals CPS-EG)
Tumorgröße vor nCTX			+
Nodalstatus vor nCTX			+
molekularer Subtyp vor nCTX			+
Tumor Grade vor nCTX			+
Tumorgröße nach nCTX	+	+	+
Zellularität des Tumors nach nCTX		+	
Anzahl befallener LK nach nCTX	+	+	+
Größe des größten Lymphknotens nach nCTX		+	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; nCTX: neoadjuvante Chemotherapie

Kürzlich wurde eine große Studie vorgestellt, die AJCC, RCB und den Neo-Bioscore miteinander verglichen hat [76]. In diese Studie wurden von einem internationalen Konsortium 5328 Patientinnen eingeschlossen, die neoadjuvant behandelt wurden. Von diesen konnten für 3730 Patientinnen die verschiedenen Klassifikationen für den Residualtumor angewandt werden. Sowohl der Neo-Bioscore als auch die Einteilung nach RCB teilte die Patientinnen in prognostische Gruppen ein, die eine bessere Prognosevorhersage treffen konnten als das AJCC-Stadium alleine [76]. Da der Neo-Bioscore auch Kriterien vor der Chemotherapie berücksichtigt, kann für diesen Score geprüft werden, ob er einen prognostischen Wert innerhalb der Subgruppe der Patientinnen mit pCR hat. In der vorgestellten Analyse konnte dieser Aspekt nicht bestätigt werden [76]. Für die Fragestellung, in welchen AJCC-Stadien die beiden Scores helfen können, die Prognose besser vorherzusagen, zeigte sich, dass der RCB-Score seine Stärke bei Patientinnen mit einem TNBC im Stadium II und bei Patientinnen mit HR+ HER2− Mammakarzinom im Stadium I hatte. Der Neo-Bioscore hatte hingegen vorwiegend bei Patientinnen mit TNBC im Stadium I und III sowie bei HR+ HER2− Mammakarzinom und den Stadien II/III eine zusätzliche prognostische Wertigkeit [76]. Diese Analysen zeigen, dass die Prognose nach einer pCR durch zusätzliche Kriterien deutlich anders eingeteilt werden kann. Künftige Studien sollten diesen Sachverhalt berücksichtigen. Auch könnte die Integration molekularer Marker wie das Vorhandensein und die Menge von zirkulierender Tumor-DNA [77]

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

weitere Informationen bieten, wie Patientinnen bei fehlender pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie weiter behandelt werden könnten.

Palbociclib bei Patientinnen ohne pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rückfallrisiko

Die PENELOPE-B-Studie, die ein Kooperationsprojekt der GBG (German Breast Group), der AGO-B (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Brust), der NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) und der BIG (Breast International Group) darstellt, untersuchte bei Patientinnen mit einem HR+ HER2− Tumor ohne pCR, ob die Hinzunahme von Palbociclib zu einer Standard-Antihormontherapie das invasive rückfallfreie Überleben verbessert [71]. Dabei musste ein CPS-EG Status von entweder ≥ 3 oder 2 mit positivem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Operation vorliegen. Die Patientinnen wurden entweder für 13 Zyklen (12 Monate) mit Palbociclib in Kombination mit endokriner Therapie oder mit alleiniger endokriner Therapie und Placebo behandelt. Im Palbociclib-Arm beendeten 80,5 % der Patientinnen die 13 Zyklen Therapie, im Placeboarm waren dies 84,5 %. Somit war die Therapietreue der Patientinnen unter Studienbedingungen sehr gut. Die Patientinnen waren mit durchschnittlich 49 Jahren eher jung und wiesen meist einen CPS-EG-Score von ≥ 3 (59,4 %) auf. Das primäre Studienziel wurde nicht erreicht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,8 Monaten betrug die Hazard Ratio 0,93 (95 %-KI: 0,74–1,17; p = 0,525) zugunsten des Palbociclib-Arms. Die Interimsanalyse für das Gesamtüberleben zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für die Kombination mit Palbociclib (HR = 0,87; 95 %-KI: 0,61–1,22; p = 0,420).

Als Gründe für das fehlende Erreichen des primären Endpunktes wird diskutiert, ob die Therapiedauer ggf. zu kurz war, ob Palbociclib sich, auch nach der negativen PALLAS-Studie, ggf. doch relevant von Abemaciclib unterscheidet, und ob die Selektion der Risikogruppen zu unterschiedlich war. Die PENELOPE-B-Studie ist die Studie mit dem längsten Follow-up, sodass abzuwarten bleibt, ob bei Studien wie der MonarchE-Studie mit einer längeren Nachbeobachtung der Vorteil zugunsten des CDK4/6-Inhibitors weiterhin erhalten bleibt. Da in der PALLAS- und MonarchE-Studie mehrere tausend Patientinnen behandelt wurden, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, erwarten wir wichtige Erkenntnisse aus den Untergruppen pCR, non-pCR und hohes versus niedriges Ki-67 bzw. der Untersuchung der intrinsischen Subtypen in der residualen invasiven Tumorkomponente.

Neratinib nach (neo-)adjuvanter Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms

Neratinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der seine Wirkung durch die Bindung an die intrazelluläre Domäne der EGF-(Epidermal-Growth-Factor-)Rezeptoren HER1, HER2 und HER4 entfaltet. In der ExteNET-Studie wurden 2840 Patientinnen mit einem HER2+ Mammakarzinom post-(neo-)adjuvant nach Trastuzumab über ein Jahr entweder im experimentellen Arm mit Neratinib (240 mg/d) oder mit Placebo behandelt. Das iDFS (invasive disease free survival) konnte durch diese erweiterte HER2-gerichtete Therapie signifikant verbessert werden [78, 79]. Als besonders wirksam erwies sich Neratinib bei hormonrezeptorpositiven (HR+) Karzinomen und bei Therapiestart binnen eines Jahres nach Trastuzumab (Population HR+/Therapiestart ≤ 1 Jahr), sodass die Zulassung in den USA und Europa mit entsprechenden Einschränkungen folgte. Auf dem SABCS wurden im Dezember 2020 weitere Subgruppenanalysen nach 8 Jahren Nachbeobachtung vorgestellt und kürzlich publiziert [80]. In der Population HR+/Therapiestart ≤ 1 Jahr lag die 5-Jahres-iDFS-Rate im Neratinib-Arm bei 90,8 vs. 85,7 % (delta 5,1 %, HR = 0,58; 95 %-KI: 0,41–0,82). In dieser Subgruppe war auch das geschätzte 8-Jahres-Überleben mit Neratinib mit 91,5 % etwas günstiger als im Kontrollarm (89,4 %). In der explorativen Analyse der Fälle mit residuellem Tumor nach neoadjuvanter Therapie (non-pCR) war das iDFS nach 5 Jahren mit Neratinib bei 85,0 % gegenüber 77,6 %. Ferner wurden in der Neratinib-Gruppe weniger Hirnmetastasen beobachtet. Die berichteten Daten lassen auch nach einem längeren Follow-up von 8 Jahren auf eine konsistente Wirkung von Neratinib schließen. Die ExteNET-Studie wurde vor Zulassung der HER2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab bzw. von T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin) durchgeführt, sodass die Daten nur mit Einschränkung auf die aktuelle Behandlungsrealität übertragbar sind. Die betroffenen Patientinnen sollten nach abgeschlossener Trastuzumab-Therapie insbesondere bei erhöhtem Rezidivrisiko (z. B. non-pCR) über die Option der Neratinib-Behandlung aufgeklärt und ggf. in Prophylaxe und Management der häufigen Diarrhö geschult werden.

Adjuvante Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom

CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie

In der adjuvanten Therapie wurde die Hinzunahme eines CDK4/6-Inhibitors zu einer endokrinen Therapie in mehreren Studien untersucht. Über die adjuvante Studie mit Abemaciclib (MonarchE) wurde bereits nach einer Interimsanalyse berichtet [81]. Nun wurde die finale Analyse nach 390 Ereignissen in Bezug auf das invasive rückfallfreie Überleben vorgestellt [82]. Diese hatte verglichen mit der Interimsanalyse (15,5 Monate) eine längere mediane Nachbeobachtungszeit von 19,1 Monaten und 67 zusätzliche Ereignisse als die Interimsanalyse. Insgesamt wurden 5637 Patientinnen in 2 Arme randomisiert, entweder zu einer endokrinen Therapie und Placebo oder zu einer endokrinen Therapie und Abemaciclib für 2 Jahre. Verschiedene Kriterien für ein Hochrisikokollektiv mit erhöhtem Rezidivrisiko mussten erfüllt sein [81]. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten mehr als 1400 Patientinnen die Therapie beendet, während fast 3300 Patientinnen noch unter Therapie waren [82]. Die Hazard Ratio war ähnlich (HR = 0,713; 95 %-KI: 0,583–0,871) verglichen mit der Interimsanalyse (HR = 0,747; 95 %-KI: 0,598–0,932) [82]. Zusätzlich zu dieser Hauptanalyse wurden auch Daten vorgestellt, die sich auf die Subgruppe der Patientinnen bezog, die ein Ki-67 ≥ 20 % und weitere klinisch ungünstige prognostische Faktoren hatten [83]. In dieser Gruppe mit einem sehr hohen Rückfallrisiko lag die Hazard Ratio bei 0,643 (95 %-KI: 0,475–0,872), wobei der Effekt in der Gruppe mit einem hohen klinischen Rückfallrisiko und einem Ki-67 unter 20 % ähnlich war (HR = 0,685; 95 %-KI: 0,462–1,017) [83].

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor

Mit der TailorX-Studie wurde eine Datenlage, welche für Patientinnen mit einem frühen, nodal negativen, HR+ und HER2− Mammakarzinom geschaffen, in welcher die Subgruppe von Patientinnen mit einer nach OncotypeDX ermittelten exzellenten Prognose einen Vorteil von einer additiven adjuvanten Chemotherapie verglichen mit einer alleinigen endokrinen Therapie zeigte. In dieser Studie konnte für postmenopausale Patientinnen mit einem Recurrence Score von 11–25 gezeigt werden, dass diese nicht von einer Behandlung mit Chemo- und endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie profitieren [84]. In dieser Analyse wurden zunächst das klinische Kriterium Tumorgröße und die pathohistologischen Kriterien Grading und Ki 67 nicht berücksichtigt.

Nun wurde mit der RxPONDER-Studie (SWOG1007) eine ähnliche Studie, allerdings in einer nodal positiven (1–3 positive Lymphknoten) Population vorgestellt [85]. Ähnlich wie in der TailorX-Studie wurden Patientinnen mit einem frühen HR+ HER2− Mammakarzinom mit einem Recurrence Score von ≤ 25 in in einen chemoendokrinen Arm und einen Arm, in dem nur eine Standard-Antihormontherapie gegeben wurde, randomisiert. Patientinnen mit einem Recurrence Score von über 25 wurden mit Chemotherapie gefolgt von einer Antihormontherapie behandelt. Eine der wichtigsten Fragestellungen der letzten Jahre war, ob der Recurrence Score einen unabhängigen prädiktiven Effekt zur Vorhersage eines Chemotherapienutzens versus einer endokrinen Monotherapie haben würde. Deswegen war das primäre Studienziel die Korrelation zwischen dem kontinuierlichen Recurrence Score und dem Randomisationsarm. Es wurde getestet, ob der Unterschied zwischen den Randomisationsarmen zunimmt, je größer der Recurrence Score war. Falls diese Primäranalyse negativ wäre, sollte als weitere primäre Analyse untersucht werden, ob bei Patientinnen mit einem Recurrence Score von 0–25 der Recurrence Score und der Randomisationsarm unabhängige prognostische Faktoren waren. Dieses Design ist wichtig für die Interpretation der Studie.

Die RxPONDER-Studie wurde mit 5083 randomisierten Patientinnen und 410 Ereignissen ausgewertet. Die meisten Patientinnen waren postmenopausal (66,8%), hatten einen positiven Lymphknoten (65,5%) und einen Recurrence Score von 14–25 (57,2%).

Die primäre Analyse war negativ (HR für die Interaktionsvariable: 1,02 [95%-KI: 0,98–1,06; p = 0,30]). Somit kann konstatiert werden, dass in der RxPONDER-Studie der Recurrence Score keinen prädiktiven Wert für die Wirksamkeit der Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie verglichen mit alleiniger endokriner Therapie hatte. Bei der Analyse, ob der jeweilige Randomisationsarm und der Recurrence Score die Prognose der Patientinnen vorhersagen würden, konnte gezeigt werden, dass sowohl die Chemotherapie (verglichen mit endokriner Therapie) als auch der Recurrence Score einen unabhängigen prognostischen Effekt hatten. Die Chemotherapie führte zu einer Risikoreduktion für das invasive rückfallfreie Überleben mit einer Hazard Ratio von 0,81 (95%-KI: 0,67–0,96), und der Recurrence Score zeigte pro steigender Einheit eine Hazard Ratio von 1,06 (95%-KI: 1,07–1,07). In einer weiteren Analyse konnte der Vorteil für den Chemotherapiearm fast komplett der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen zugeordnet werden. In dieser Gruppe war die Hazard Ratio zugunsten der Chemotherapie 0,54 (95%-KI: 0,38–0,76, p = 0,0004) und in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen 0,97 (95%-KI: 0,78–1,22; p = 0,82). In der Gruppe der prämenopausalen Patientinnen übertrug sich der Unterschied auch auf ein besseres Gesamtüberleben mit Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,47 (95%-KI: 0,24–0,94; p = 0,032).

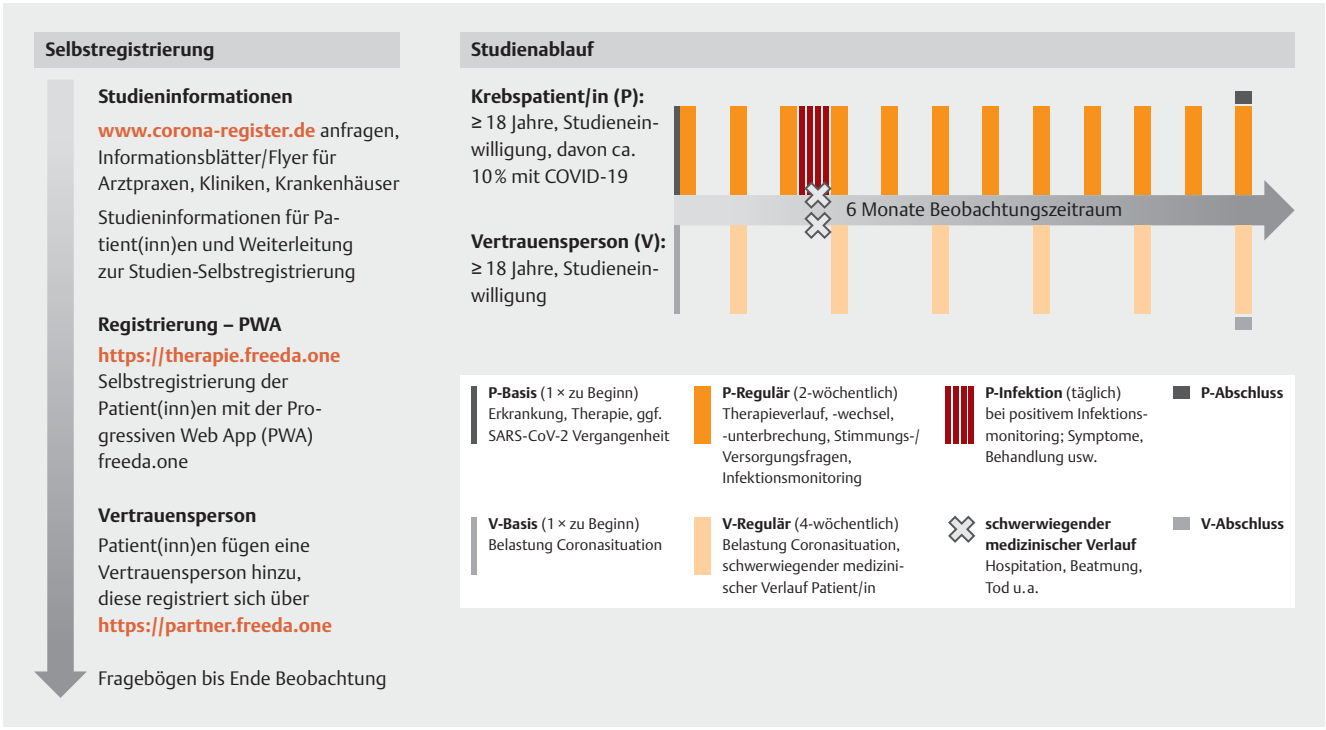
Es ist nicht bekannt, ob der Chemotherapieeffekt durch den zytotoxischen Effekt herzuleiten ist oder durch einen antihormonellen Effekt durch die Reduktion der Ovarialfunktion. Auch ist fraglich, ob bei nodal positiven, prämenopausalen Patientinnen überhaupt ein Multigen-Assay erforderlich ist, um eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen, da sogar die Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten und einem sehr niedrigen Score von 0 bis 13 immer noch einen signifikanten Benefit von der Chemotherapie von absolut 5% hatten. Bei den postmenopausalen Patientinnen stellt sich eine ähnliche Frage, da es keinen Unterschied im Vergleich der Gruppen mit einem Recurrence Score von 0–13 und von 14–25 gab. Das Studiendesign sah leider für alle Patientinnen mit einem Recurrence Score von über 25 eine Chemotherapie vor, aber es ist sicher fraglich, ob ein Cut-off von 25 hier die Gruppe von HR+ HER2− Hochrisiko-Patientinnen identifiziert, die von einer Chemotherapie profitieren. Auch fehlten in dieser Auswertung Angaben zu Tumorgöße, Grading und Ki-67.

Brustkrebs während der COVID-19-Pandemie

In der durch das Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) ausgelösten COVID-19-Pandemie stellen Krebspatienten eine besondere Risikogruppe dar, wobei die Pandemie Auswirkungen in alle Bereiche der Versorgung und Behandlung, beispielsweise von Brustkrebs, aufweist. So wurden zwischen März und April 2020 im Vergleich zum gleichen Zeitraum im Vorjahr 23,8% weniger Brustkrebsfälle in den deutschen Kliniken behandelt. Möglicherweise hat durch die Pandemie eine Verschlechterung der onkologischen Versorgung stattgefunden, weil Brustkrebsoperationen verschoben bzw. gar nicht durchgeführt werden konnten [86]. Die Fachgesellschaften DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.), ESMO, ASCO (American Society of Clinical Oncology) und andere haben Leitlinien und Empfehlungen zur Betreuung und Priorisierung von Brustkrebs behandelnden Maßnahmen für die Zeit der COVID-Pandemie entwickelt [87 – 91].

Die Mortalitätsraten für Krebspatienten mit COVID-19 ist nach der bekannten, aktuellen Sachlage deutlich erhöht gegenüber der allgemeinen COVID-19-Population und wird mit erhöhtem Alter, männlichem Geschlecht und Vorerkrankungen assoziiert [92, 93]. Publizierte Mortalitätsraten wiesen eine hohe Variation auf [94 – 96]. Aktuell liegen die Mortalitätsraten von Krebspatienten mit COVID-19 weit höher bei 25–30% [92, 93]. Eine Metaanalyse von Kohortenstudien zur Mortalität von hospitalisierten Patienten mit Krebs und COVID-19 ergab eine gepoolte 30-Tage-Mortalitäts-Rate von 30% (95%-KI: 25–35%), wobei diese für die Untergruppe solider Tumoren bei 26% (95%-KI: 22–31%) lag [93]. Allerdings sollte beachtet werden, dass überwiegend hospitalisierte Fälle

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 5** DEfenseCOVID-19 – Registrierungsprozess und Studienablauf.

aufgenommen wurden und die Patientenkohorten aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen kamen. In Studien mit einem älteren Altersdurchschnitt konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer höheren Sterblichkeitsrate und einem höheren Prozentsatz von Patienten in einer aktuellen Krebstherapie besteht. Dies konnte jedoch nicht für Studien mit einem jüngeren Durchschnittsalter gezeigt werden [93]. Im Allgemeinen zeigten erste Auswertungen des CCC-19-Registers (COVID-19 and Cancer Consortium), dass Krebspatienten eine erhöhte standardisierte Inzidenzratio (SIR) der Mortalität im Zusammenhang mit einer Chemotherapie (1,31 [1,00–1,69]) und eine verringerte SIR mit einer endokrinen Therapie (0,62 [0,42–0,88]) < 2 Wochen vor einer COVID-19-Erkrankung aufweisen. Auch mit einer zielgerichteten Therapie 2–3 Monate vor einer COVID-19-Erkrankung wurde bisher eine höhere SIR (2,15 [1,14–3,68]) berichtet. Dezidierte Angaben zu Brustkrebstherapien stehen noch aus. Darüber hinaus ist über Subgruppen von Krebspatienten und deren potenziellen Einfluss auf die Mortalität im Zusammenhang mit einer COVID-19-Erkrankung nur wenig bekannt. Es ist zudem anzunehmen, dass Patienten mit einer seit Langem überwundenen Krebserkrankung andere Risiken haben als Patienten, die unter einer Krebstherapie eine SARS-CoV-2-Infektion erleiden. Manche Krebstherapien, wie Checkpoint-Inhibitoren, modulieren das Immunsystem deutlich, sodass genau beobachtet werden muss, wie der Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion bei diesen Patienten ist [97]. Weiteren Aufschluss über mögliche Korrelationen zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und Krebstherapien soll die Studie DEfenseCOVID-19 geben (www.corona-register.de).

Die deutschlandweite Selbstregistrierungsstudie DEfenseCOVID-19 soll zeigen, ob gewisse Krebstherapien ein Risiko während einer SARS-CoV-2-Infektion darstellen. Dafür werden Krebspatienten, die optional eine SARS-CoV-2-Infektion haben oder hatten, in die Studie aufgenommen und über 6 Monate beobachtet. Unter anderen werden dezidierte Fragen zur Krebserkrankung, Therapieverlauf, Vorerkrankungen und einer möglichen SARS-CoV-2-Infektion durch die Patienten beantwortet (▶ **Abb. 5**). Schwerwiegende medizinische Ereignisse (auch Tod) werden zudem von einer durch die Krebspatienten hinzugefügten Vertrauensperson dokumentiert. Weiter werden Daten zur psychischen Verfassung der Krebspatienten während der Pandemie erhoben und in regelmäßigen Abständen aktuell zur laufenden Studie auf der Website www.corona-thermometer.de publiziert. Die Stärke der Studie ist es, alle COVID-19-Fälle in der Studie aufnehmen zu können, nicht nur die schweren Verläufe. Die gesammelten Daten sollen hinsichtlich Morbidität und Mortalität nach einer SARS-CoV-2-Infektion analysiert werden. Durch die Erkenntnis besonderer Risiken könnten Therapieentscheidungen neu überdacht und eine Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Einbeziehung eines bestehenden Infektionsrisikos vorgenommen werden. Die Rekrutierung wurde in Q4/2020 gestartet und soll noch bis Q4/2021 andauern. Krebspatienten werden über die Website www.corona-register.de über die Studie informiert und während des Registrierungsprozesses weiter vor der Studieneinwilligung über die Studie und datenschutzrechtliche Hinweise aufgeklärt.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

E. S. erhielt Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH, Onkowissen TV.
B. A. erhielt Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo und Pfizer.
E. B. erhielt Honorare von Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, Bayer, Ipsen, Bluebird, BBraun und onkowissen.de für Beratung, klinisches Forschungsmanagement bzw. medizinische Fortbildungsaktivitäten.
N. D. erhielt Honorare von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Mentor und MCI Healthcare.
P. A. F. erhielt Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, onkowissen.de, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva. Sein Institut forscht mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Biontech.
T. N. F. war für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche in Beratungsgremien tätig und erhielt für Vortragstätigkeit Honorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer.
A. D. H. erhielt für Vortrags- und Beratertätigkeiten Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer.
C. J. gibt persönliche Honorare von AstraZeneca, Exact Sciences, Lilly, Novartis und Roche während der Durchführung der Studie an.
W. J. hat Forschungszuschüsse und/oder Honorare von Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo, Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, GSK, Eisai, Celgene und Johnson&Johnson erhalten.
C. K.-L. erhielt Honorare von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai und SonoScape, Honorare für Beratungstätigkeit von Phaon Scientific, Novartis, Pfizer und Celgene, Forschungsgelder von Roche, Novartis und Pfizer sowie Reisekostenzuschüsse von Novartis und Roche.
H.-C. K. hat Honorare von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen und MSD erhalten, Reiseunterstützung von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo, Tesaro und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.
D. L. erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, Pfizer, Tesaro und Teva.
M. P. L. war in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Exact Sciences und Roche tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, AstraZeneca, medac und Eisai.
V. M. erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics und Honorare für Beratungstätigkeit von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Seattle Genetics und Nektar. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech. Reisekostenzuschüsse: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.
M. S. hat zuvor Honorare für Beiratstätigkeit von Roche, Pfizer, Novartis, AstraZeneca und Eisai erhalten.
A. S. erhielt 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.
F. S. war in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen und Roche tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer.
H. T. erhielt Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer, AstraZeneca und Reisekostenunterstützung von Roche, Celgene und Pfizer.
C. T. Beiräte, Vorträge: Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, Medapharm, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Tesaro und Vifor.
C. U. erhielt Honorare von Roche, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, MSD und onkowissen.de.
M. U. alle Honorare gingen an die Einrichtung/den Arbeitgeber: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daichi-Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Pfizer, Puma Biotechnology, Roche, Sanofi Aventis, Novartis, Pierre Fabre.
M. W. hat in Beiräten für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche mitgewirkt.
A. W. war in Beiräten für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai tätig und erhielt Honorare für Vortragstätigkeit von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche, Celgene.
R. W. hat persönliche Honorare/Reiseunterstützung erhalten von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Clinsol, Daiichi-Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Glaxo Smith Kline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Teva, Veracyte und Viatris.
M. T. war in Beiräten von AstraZeneca, ClearCut, Clovis, Daiichi-Sankyo, Eisai, Exact Sciences, GSK, Lilly, MSD, Neodynamics, Novartis, Pfizer, pfm medical, Pierre-Fabre, Roche und Sysmex tätig und hat von Amgen, AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Hexal, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences und pfm medical Honorare für Vortragstätigkeit sowie Studienfinanzierung von Exact Sciences und Endomag erhalten.
Die anderen Autoren geben keinen Interessenkonflikt für diese konkrete Arbeit an.

Literatur

[1] Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. Breast Care (Basel) 2020; 15: 294–309

[2] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. Breast Care (Basel) 2019; 14: 224–245

[3] Huober J, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 3 – Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 1105–1114

[4] Lüftner D, Schneeweiss A, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2020 Part 2 – Advanced Breast Cancer: New Treatments and Implementation of Therapies with Companion Diagnostics. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 391–398

[5] Schneeweiss A, Hartkopf AD, Müller V et al. Update Breast Cancer 2020 Part 1 – Early Breast Cancer: Consolidation of Knowledge About Known Therapies. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 277–287

[6] Tesch H, Müller V, Wöckel A et al. Update Breast Cancer 2020 Part 4 – Advanced Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 1115–1122

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[7] 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. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 256–267

[8] Schütz F, Fasching PA, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 1079–1089

[9] Wunderle M, Olmes G, Nabieva N et al. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018; 78: 481–492

[10] Fachal L, Aschard H, Beesley J et al. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. Nat Genet 2020; 52: 56–73

[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; 50: 968–978

[12] 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

[13] Michailidou K, Lindström S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. Nature 2017; 551: 92–94

[14] Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nat Genet 2017; 49: 834–841

[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] Day FR, Ruth KS, Thompson DJ et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. Nat Genet 2015; 47: 1294–1303

[17] Pharoah PD, Tsai YY, Ramus SJ et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. Nat Genet 2013; 45: 362–370, 370e1–370e2

[18] 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

[19] 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

[20] Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. Nat Genet 2013; 45: 371–384, 384e1–384e2

[21] 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

[22] Haiman CA, Chen GK, Vachon CM et al. A common variant at the TERT-CLPTM1 L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. Nat Genet 2011; 43: 1210–1214

[23] Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS et al. A locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. Nat Genet 2010; 42: 885–892

[24] Ghoussaini M, French JD, Michailidou K et al. Evidence that the 5p12 Variant rs10941679 Confers Susceptibility to Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer through FGF10 and MRPS30 Regulation. Am J Hum Genet 2016; 99: 903–911

[25] 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

[26] 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

[27] 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

[28] Kolberg HC, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 470–482

[29] 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; 110: 855–862

[30] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol 2017; 3: 1190–1196

[31] Breast Cancer Association Consortium; Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med 2021; 384: 428–439

[32] Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384: 440–451

[33] 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; 29: 2341–2347

[34] Fasching PA, 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 (15_suppl): 506

[35] 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 GeparQuinto Study. J Clin Oncol 2018; 36: 2281–2287

[36] 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

[37] Wunderle M, Gass P, Häberle 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

[38] Litton JK, Scoggins ME, Hess KR et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline *BRCA* Pathogenic Variant. J Clin Oncol 2020; 38: 388–394

[39] 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

[40] 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

[41] Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). Clin Cancer Res 2019; 25: 2717–2724

[42] Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. J Clin Oncol 2020; 38: 4274–4282

[43] Iyengar NM, Arthur R, Manson JE et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. JAMA Oncol 2019; 5: 155–163

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[44] Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group; Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. JAMA Oncol 2018; 4: e181771

[45] Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. CA Cancer J Clin 2017; 67: 378–397

[46] Torres-de la Roche LA, Steljes I, Janni W et al. The Association between Obesity and Premenopausal Breast Cancer According to Intrinsic Subtypes – a Systematic Review. Geburtshilfe Frauenheilkd 2020; 80: 601–610

[47] Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. Breast Cancer Res 2015; 17: 129

[48] Debras, C, Chazelas E, Srour B et al. Glycemic index, glycemic load and breast cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS2-07. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/583

[49] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science 2018; 359: 97–103

[50] Robinson T, Edmunds G, Hayes B et al. Exploring the causal role of the human gut microbiome in breast cancer risk using mendelian randomization. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS2-06. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/582

[51] Zhang H, Ahearn TU, Lecarpentier J et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. Nat Genet 2020; 52: 572–581

[52] Hughes DA, Bacigalupe R, Wang J et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. Nat Microbiol 2020; 5: 1079–1087

[53] 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

[54] 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

[55] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer 2011; 11: 486

[56] Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J et al. Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 1096–1104

[57] Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. Cancer Res 2020; 80: 5427–5434

[58] Smith I, Robertson J, Kilburn L et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 1443–1454

[59] Ma CX, Suman V, Leitchet AM et al. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) response in postmenopausal women with clinical stage II or III estrogen receptor positive (ER+) and HER2 negative (HER2-) breast cancer (BC) resistant to endocrine therapy (ET) in the ALTERNATE trial (Alliance A011106). San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS4-05. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/683

[60] Kuemmel S, Gluz O, Nitz U et al. Neoadjuvant nab-paclitaxel weekly versus dose-dense paclitaxel followed by dose-dense EC in high risk HR +/HER2- early BC by: results from the neoadjuvant part of ADAPT HR +/HER2- trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS4-03. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/681

[61] 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; 37: 2226–2234

[62] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 345–356

[63] Merck; FDA. Pembrolizumab: Combined FDA and Applicant ODAC Briefing Document for the Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting on February 9, 2021. Online (Stand: 20.02.2021): https://www.fda.gov/media/145654/download

[64] Harbeck N, Zhang H, Barrios CH et al. IMpassion031: Results from a phase III study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol 2020; 31 (suppl_4): S1142–S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325

[65] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 810–821

[66] Gianni L, Huang C-S, Egle D et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-04. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1911

[67] Mittendorf, EA, Harbeck N, Zhang H et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the Ph 3 IMpassion031 trial of neoadjuvant (NA) atezolizumab + chemo in early triple-negative breast cancer (eTNBC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS3-02. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/1726

[68] Bergquist JR, Murphy BL, Storlie CB et al. Incorporation of Treatment Response, Tumor Grade and Receptor Status Improves Staging Quality in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2017; 24: 3510–3517

[69] Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2008; 26: 246–252

[70] Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2011; 29: 1956–1962

[71] Loibl S, Marmé F, Martin M et al., Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancerand with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS1-02. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/666

[72] Mittendorf EA, Vila J, Tucker SL et al. The Neo-Bioscore Update for Staging Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: Incorporation of Prognostic Biologic Factors Into Staging After Treatment. JAMA Oncol 2016; 2: 929–936

[73] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 4414–4422

[74] Sinn HP, Schmid H, Junkermann H et al. Histological Regression of Breast-Cancer After Primary (Neoadjuvant) Chemotherapy. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54: 552–558

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[75] 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

[76] van der Noordaa MEM, Yau C, Shad S et al. Assessing prognosis after neoadjuvant therapy: A comparison between anatomic ypAJCC staging, Residual Cancer Burden Class and Neo-Bioscore. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS4-07. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/684

[77] McDonald BR, Contente-Cuomo T, Sammut SJ et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer. Sci Transl Med 2019; 11: eaax7392

[78] Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 367–377

[79] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1688–1700

[80] Chan A, Moy B, Mansi J et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. Clin Breast Cancer 2021; 21: 80–91.e7

[81] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 2020; 38: 3987–3998

[82] O'Shaughnessy JA, Johnston S, Harbeck N et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS1-01. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/664

[83] Harbeck N, Johnston S, Fasching P et al. High Ki-67 as a biomarker for identifying patients with high risk early breast cancer treated in monarchE. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: PD2-01. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/781

[84] 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

[85] Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) ± chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). San Antonio Breast Cancer Symposium 2020; 2020: GS3-00. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/2794

[86] Kuhlen R, Schmithausen D, Winklmair C et al. Effekte von COVID-19-Pandemie und Lockdown auf die Versorgung von Krankenhauspatienten. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 488–489

[87] von Lilienfeld-Toal M, Giesen N, Greinix H, Hein A, Hirsch HH, Na I–K, Sandherr M, Schanz U, Vehreschild JJ, Wörmann B. Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen. 2021, Onkopedia Leitlinien – DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html

[88] de Azambuja E, Trapani D, Loibl S et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. ESMO Open 2020; 5 (Suppl. 3): e000793

[89] Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. Breast 2020; 52: 8–16

[90] American Association of Clinical Oncology. ASCO Special Report: A Guide to Cancer Care Delivery During the COVID-19 Pandemic. 2020. Online (Stand: 16.03.2021): https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf

[91] Dowsett M, Ellis MJ, Dixon JM et al. Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. NPJ Breast Cancer 2020; 6: 21

[92] Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. Eur J Cancer 2020; 139: 43–50

[93] Desai A, Gupta R, Advani S et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer 2020. doi:10.1002/cncr.33386

[94] Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response; Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020; 41: 145–151

[95] Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet 2020; 395: 1907–1918

[96] Lee JY, Kim HA, Huh K et al. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. J Korean Med Sci 2020; 35: e223

[97] Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. Immunotherapy 2020; 12: 269–273