

Update Mammakarzinom 2023 Teil 1 – Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2023 Part 1 – Early Stage Breast Cancer



Autorinnen/Autoren

Andreas D. Hartkopf¹, Tanja N. Fehm², Manfred Welslau³, Volkmar Müller⁴, Florian Schütz⁵, Peter A. Fasching⁶, Wolfgang Janni¹, Isabell Witzel⁷, Christoph Thomssen⁸, Milena Beierlein⁶, Erik Belleville⁹, Michael Untch¹⁰, Marc Thill¹¹, Hans Tesch¹², Nina Ditsch¹³, Michael P. Lux¹⁴, Bahriye Aktas¹⁵, Maggie Banys-Paluchowski¹⁶, Cornelia Kolberg-Liedtke¹⁷, Achim Wöckel¹⁸, Hans-Christian Kolberg¹⁹, Nadia Harbeck²⁰, Elmar Stickeler²¹, Rupert Bartsch²², Andreas Schneeweiss²³, Johannes Ettl²⁴, Rachel Würstlein²⁰, David Krug²⁵, Florin-Andrei Taran²⁶, Diana Lüftner²⁷

Institute

- 1 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm, Germany
- 2 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 3 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg, Germany
- 4 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg, Germany
- 5 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer, Germany
- 6 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics; Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany
- 7 Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Switzerland
- 8 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany
- 9 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg, Germany
- 10 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany
- 11 Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main, Germany
- 12 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main, Germany
- 13 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg, Germany
- 14 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn, Germany
- 15 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany
- 16 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen, Germany
- 18 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany
- 19 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop, Germany
- 20 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, München, Germany
- 21 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen, Germany
- 22 Department of Medicine I, Division of Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- 23 National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
- 24 Klinik für Frauenheilkunde und Gynäkologie, Klinikum Kempten, Klinikverbund Allgäu, Kempten, Germany
- 25 Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany
- 26 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany
- 27 Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Immanuel Hospital Märkische Schweiz, Buckow, Germany

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Frühstadium, adjuvante Therapie, neoadjuvante Therapie, endokrine Therapie, Biomarker

Key words

breast cancer, early stage, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy, endocrine therapy, biomarkers

eingereicht 12.4.2023

akzeptiert 13.4.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 653–663

DOI 10.1055/a-2074-0551

ISSN 0016-5751


© 2023. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

Prof. Peter A. Fasching, MD
Erlangen University Hospital, Department of
Gynecology and Obstetrics; Comprehensive Cancer
Center Erlangen EMN
Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg
Universitätsstr. 21–23
91054 Erlangen, Germany
peter.fasching@uk-erlangen.de
peter.fasching@fau.de

 English version at:
<https://doi.org/10.1055/a-2074-0551>.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit den Zulassungen von Abemaciclib (monarchE-Studie) und Olaparib (OlympiA-Studie) in der adjuvanten Therapiesituation haben sich die Therapiestandards bei der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in Frühstadien seit Langem

deutlich verändert. Somit übertragen sich einige vielfältige Entwicklungen aus der metastasierten Therapiesituation langsam in die adjuvante. Kürzlich ist auch die NATALEE-Studie als positiv berichtet worden.

Weitere Therapiestudien mit Substanzen, die in der metastasierten Situation etabliert sind, werden zurzeit durchgeführt. Dies sind z. B. die DESTINY Breast05-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan und die SASCIA-Studie mit Sacituzumab Govitecan.

In dieser Übersichtsarbeit werden die neuesten Entwicklungen der letzten Monate zusammengefasst und in den jeweiligen Kontext eingeordnet.

ABSTRACT

With abemaciclib (monarchE study) and olaparib (OlympiA study) gaining approval in the adjuvant treatment setting, a significant change in the standard of care for patients with early stage breast cancer has been established for some time now. Accordingly, some diverse developments are slowly being transferred from the metastatic to the adjuvant treatment setting. Recently, there have also been positive reports of the NATALEE study.

Other clinical studies are currently investigating substances that are already established in the metastatic setting. These include, for example, the DESTINY Breast05 study with trastuzumab deruxtecan and the SASCIA study with sacituzumab govitecan.

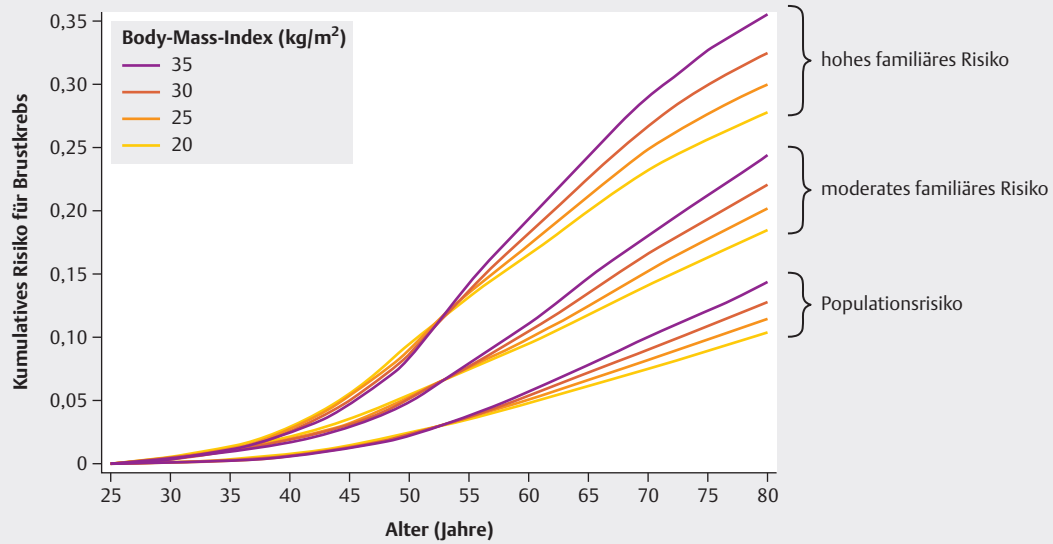
In this review paper, we summarize and place in context the latest developments over the past months.

Prävention**Übergewicht und Brustkrebsrisiko – neue Erkenntnisse**

Viele Risikofaktoren sind in den letzten beiden Jahrzehnten unabhängig voneinander mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert worden. Genetische Risikofaktoren können bis zu 40% des vererbaren Brustkrebsrisikos (definiert als das 2-fach erhöhte familiäre Brustkrebsrisiko) erklären [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Demgegenüber stehen Risikofaktoren, die nicht mit einem genetischen Risiko in Zusammenhang gebracht werden können. Diese sind z. B. reproduktionsmedizinische Parameter, das Gewicht oder Life-Style-Faktoren [27]. Manche Risikofaktoren, wie die mammografische Dichte, werden teils durch genetische Faktoren determiniert und teils durch andere Risikofaktoren [8, 14, 15, 23, 28, 29, 30]. Vor dem Hintergrund nimmt die mammografische Dichte einen zentralen Stellenwert bei der Bestimmung des Brustkrebsrisikos ein. Die Interaktionen zwischen den Risikofaktoren werden erst nach und nach entschlüsselt [4, 31, 32, 33].

Hierbei wurden kürzlich neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Body-Mass-Index (BMI) identifiziert. Bereits bekannt war, dass bei prämenopausalen Patientinnen ein höherer

Body-Mass-Index eher einen protektiven Effekt hat, während bei postmenopausalen Patientinnen ein hoher BMI mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden ist [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Eine prospektive Kohortenstudie konnte weiterhin einen Zusammenhang zwischen dem familiären Risiko und dem BMI zeigen (► **Abb. 1**) [48]. In ► **Abb. 1** ist zu sehen, dass sich der Einfluss auf das Brustkrebsrisiko im Zeitraum nach der Menopause umkehrt [48]. Eine Erklärung für die Interaktion zwischen familiärem Risiko und BMI könnte das Zusammenspiel von homologer Rekombination und Body-Mass-Index in Bezug auf die Akkumulation von DNA-Schäden sein [49]. Es konnte nachgewiesen werden, dass DNA-Schäden in Brustepithelien von Frauen mit einer BRCA-Mutation positiv mit dem BMI korrelierten. Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine Blockierung der Östrogen-Biosynthese zu einem niedrigeren Maß an DNA-Schäden führte [49]. Hormone, die auch bei Adipositas vermehrt im Körper vorhanden sind, wie Insulin und Leptin, führten im Brustdrüsengewebe vermehrt zu DNA-Schäden. Diese konnten wiederum durch eine PI3K- oder Leptin-Inhibition verhindert werden [49]. Auch wenn diese Zusammenhänge für gesunde Epithelien im Kontext der Brustkrebsprävention untersucht worden sind, ist ein möglicher Zusammenhang auch bei der Prognose und Therapie des Mammakarzinoms denk-



► **Abb. 1** Altersabhängiges Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index und dem familiären Risiko. (Quelle: Hopper JL, Dite GS, MacInnis RJ et al. Age-specific breast cancer risk by body mass index and familial risk: prospective family study cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res* 2018; 20: 132. doi:10.1186/s13058-018-1056-1, Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

bar. Insbesondere im Kontext einer endokrinen Resistenz ist der Signalweg der homologen Rekombination als eines der wichtigen Motive identifiziert worden [50]. In dem Zusammenhang ist ebenfalls bedeutsam, dass ein hoher BMI mit einer verminderten Wirksamkeit der endokrinen Brustkrebstherapien vergesellschaftet ist [51]. Wahrscheinlich sind diese Interaktionen ein wichtiges künftiges Forschungsfeld der Brustkrebsprävention und der Brustkrebsbehandlung.

Große Studie beziffert das kontralaterale Brustkrebsrisiko

Im Rahmen der Krankenversorgung von Brustkrebspatientinnen mit einer Keimbahnmutation stellt sich oft die Frage nach dem Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom. Dies ist einerseits wichtig, um das entsprechende Risiko individuell bei einer OP-Planung zu berücksichtigen, andererseits für die Planung der Nachsorge bzw. Früherkennung. Sehr umfangreiche Daten hierzu sind von der CARRIERS-Studie mit mehr als 14400 Brustkrebspatientinnen vorgestellt worden [52]. Für alle Patientinnen war die Voraussetzung, dass die kontralaterale Brust bei der Primärbehandlung nicht entfernt worden war und die Frauen mindestens 1 Jahr nachbeobachtet werden konnten. Insgesamt 5 Gene sind auf ihren Keimbahn-Mutationsstatus untersucht worden. Die Mutationsraten waren 0,9% (*BRCA1*), 1,1% (*BRCA2*), 0,9% (*CHEK2*), 0,6% (*PALB2*) und 0,7% (*ATM*) [52]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11 Jahre. Für die beiden Gene *BRCA1* und *BRCA2* konnte ein ca. 3-fach so hohes Risiko für ein kontralaterales Karzinom gezeigt werden. Dies traf sowohl für den Fall zu, dass das erste Karzinom hormonrezeptorpositiv ist, als auch für den hormonrezeptornegativen Fall. Für *CHEK2* konnte ein ca. doppelt so hohes Risiko fest-

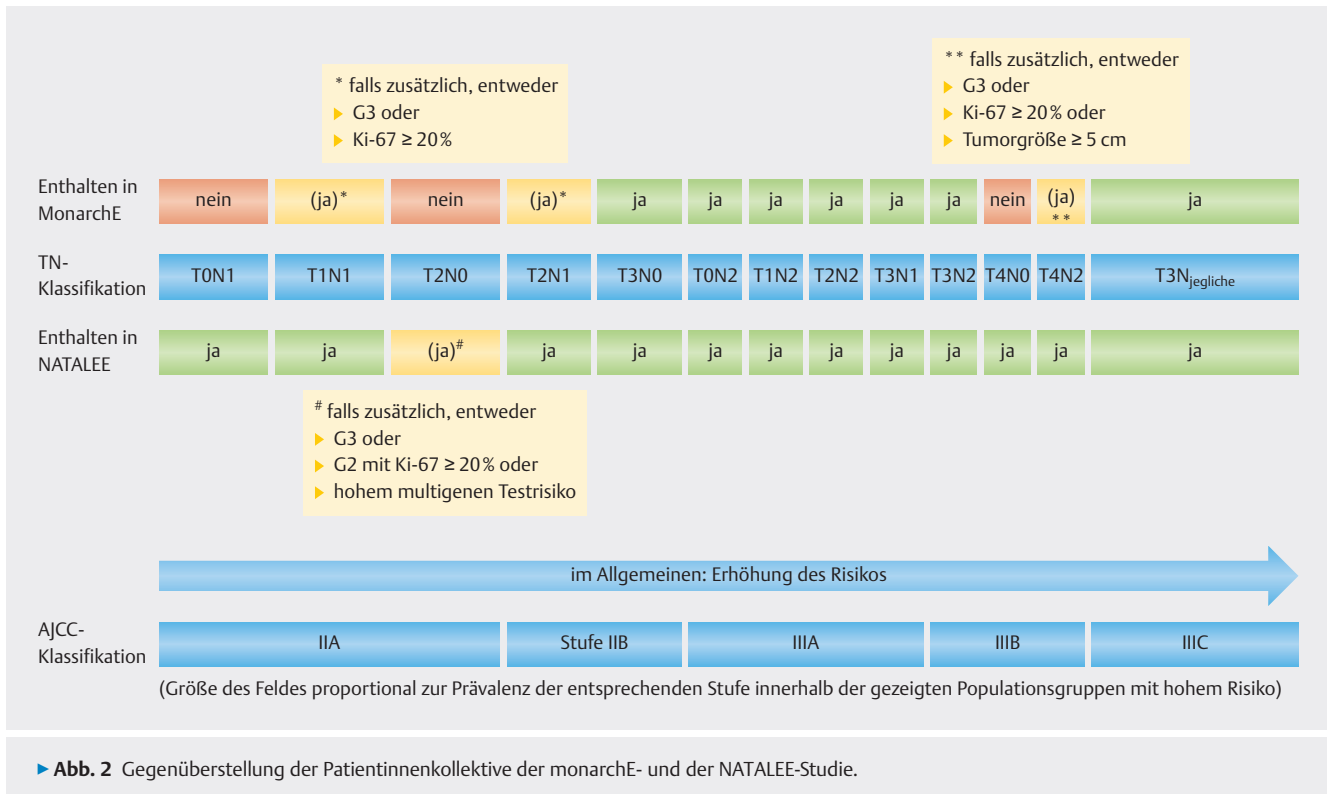
gestellt werden, hauptsächlich bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptorpositivem Karzinom. Für *PALB2* konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, jedoch war das ca. 3-fach erhöhte Risiko auf die Patientinnen beschränkt, die primär ein hormonrezeptornegatives Karzinom hatten. Dies deckt sich mit Daten, die *PALB2* eher einen risikoerhöhenden Effekt für ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) zuordnen [53, 54]. Die absoluten Raten in der CARRIERS-Studie, innerhalb von 10 Jahren an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken, lagen für Patientinnen ohne Keimbahnmutation bei 4,3%, für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bei 23%, für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bei 17% und bei einer *CHEK2*-Mutation bei 8%. Im Hinblick auf das erhöhte Risiko bei einem hormonrezeptornegativen ersten Tumor lag das 10-Jahres-Risiko für ein kontralaterales Karzinom bei 5,4%. Im Falle einer *PALB2*-Mutation lag dieses Risiko bei 19,7% [52].

Diese Analysen sollten dabei helfen können, Patientinnen bei der operativen Planung besser beraten zu können bzw. eine entsprechend individualisierte Nachsorge/Früherkennung betreiben zu können.

Adjuvante endokrine Therapien

CDK4/6-Inhibitoren in der Adjuvanz

Mit der monarchE-Studie konnte Abemaciclib in der adjuvanten Therapiesituation für HRpos/HER2neg Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko zugelassen werden [55, 56, 57]. Das erhöhte Rückfallrisiko ist entsprechend der Kohorte 1 der monarchE-Studie definiert als entweder mehr als 3 befallene Lymphknoten oder 1–3 befallene Lymphknoten und zusätzlich ein Tumor-Grading von 3 oder eine Tumorgroße von mindestens 5 cm. In den USA war die



Zulassung zuerst auf Patientinnen mit einer Tumorpherlieration und einem Ki-67 ≥ 20% beschränkt, die Zulassung wurde jedoch in den USA vor Kurzem angepasst und entspricht nun der europäischen Zulassung [58]. Die Notwendigkeit der Ki-67-Bestimmung fällt somit in den USA nun weg. Die Studie war wegen eines großen Unterschiedes zwischen den Randomisationsarmen (endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie + 2 Jahre Abemaciclib) bereits in der ersten Interimsanalyse positiv ausgewertet worden [56]. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung waren jedoch noch 73,6% der Patientinnen unter Therapie, sodass oft solidere Daten mit einer längeren Nachbeobachtungszeit gefordert wurden [55, 57]. Vor Kurzem wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten die Auswertung mit dem bislang längsten Follow-up veröffentlicht [59]. In dieser Auswertung waren bereits 99,2% der Patientinnen nicht mehr unter Therapie, und es gab insgesamt 835 Ereignisse (verglichen mit 323 bei der ersten Interimanalyse). Die Hazard Ratio beim Vergleich der Randomisationsarme für das invasive rückfallfreie Überleben betrug 0,664 (95%-KI: 0,578–0,762). Der absolute Unterschied betrug 6,8% nach 4 Jahren (79,4% im endokrinen Standardarm und 85,8 im endokrine Standardtherapie + 2 Jahre Abemaciclib-Arm) [57]. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte noch kein Gesamtüberlebensvorteil gesehen werden. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 0,92 (95%-KI: 0,74–1,15) bei insgesamt 330 tödlichen Ereignissen. Somit kann geschlossen werden, dass sich die Ergebnisse der monarchE-Studie für das invasive rückfallfreie Überleben konsolidiert haben und sich der Therapieeffekt auch über die Zeit nach Therapieende hinaus fortsetzt.

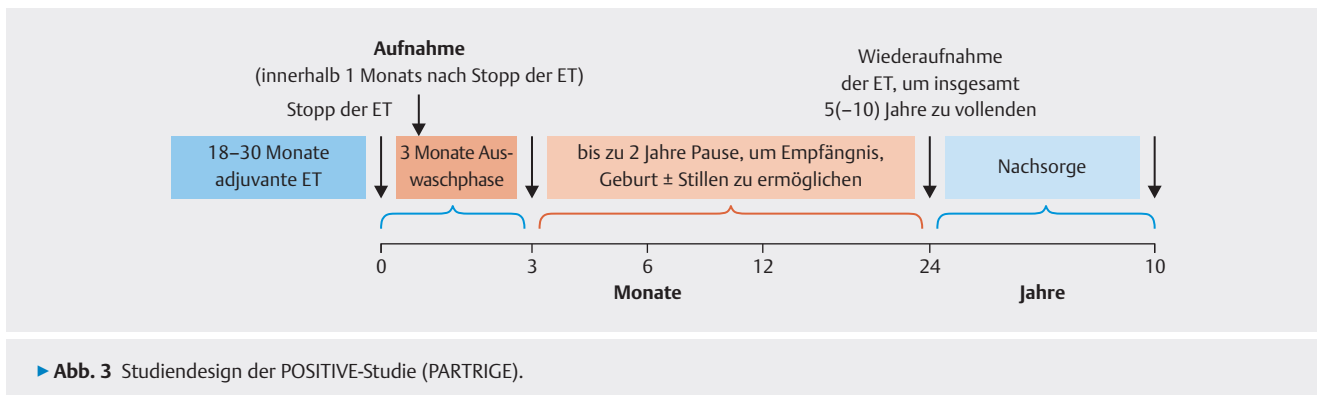
Die Ergebnisse der NATALEE/TRIO-033-Studie sind zwar noch nicht final publiziert, wurden aber schon in einer Pressemitteilung

erwähnt [60, 61, 62]. Im Vergleich zur monarchE-Studie schloss die NATALEE/TRIO-033-Studie auch Patientinnen mit einem niedrigen Rückfallrisiko ein, insbesondere auch Patientinnen mit einem negativen Lymphknotenstatus, aber einer Tumorgröße von mehr als 2 cm und Patientinnen mit einem T1-Tumor, dafür aber befallenen Lymphknoten (▶ **Abb. 2**). Die Patientinnen in der NATALEE/TRIO-033-Studie erhielten entweder eine endokrine adjuvante Therapie nach Standard oder zusätzlich eine Therapie mit Ribociclib 400 mg über 3 Jahre. Über die Pressemitteilung wurde verlautet, dass Ribociclib das Rückfallrisiko für Patientinnen mit einer Erkrankung im AJCC-Stadium II und auch im Stadium III unabhängig vom Lymphknotenbefall reduzierte mit einem konsistenten Benefit [60, 63].

Bislang bleibt Abemaciclib die einzig zugelassene Substanz in der adjuvanten Situation, es ist aber davon auszugehen, dass mit den Ergebnissen der NATALEE/TRIO-033-Studie auch eine Zulassung angestrebt wird.

Schwangerschaften bei Patientinnen nach hormonrezeptorpositiver Erkrankung

Auch wenn das Vorkommen von Brustkrebs bei jungen Patientinnen selten ist [64, 65], stellt sich bei vielen der Patientinnen die Frage nach einer Schwangerschaft, sollte die Familienplanung noch nicht abgeschlossen sein. Endokrine Therapien haben je nach Rückfallrisiko eine Dauer von 5–10 Jahren. Somit muss in vielen Fällen eine Entscheidung zur Unterbrechung der endokrinen Therapie getroffen werden, um nicht die Fertilität der Patientin wegen eines hohen Alters zu gefährden. In diesem Kontext wurde die POSITIVE-Studie durchgeführt [66]. Eingeschlossen werden konn-



ten Patientinnen mit einem Alter von 42 Jahren oder jünger, Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie 18 bis 30 Monate vor Studieneinschluss. Eine vorherige Chemotherapie war explizit erlaubt. Das Studiendesign der POSITIVE-Studie ist in ► **Abb. 3** dargestellt.

Das primäre Studienziel war das brustkrebsfreie Überleben. Die Studie war nicht randomisiert, und die Studiendaten sollten mit den Daten der SOFT/TEXT-Studien verglichen werden. In die POSITIVE-Studie wurden 516 Patientinnen eingeschlossen, die für den primären Endpunkt untersucht werden konnten. Die Studienteilnehmer waren im Median 37 Jahre alt, und 75 % der Teilnehmerinnen hatten bislang noch keine Schwangerschaften mit einer Geburt abgeschlossen. 62 % der Studienteilnehmerinnen hatten eine Chemotherapie vor Studieneinschluss erhalten [66].

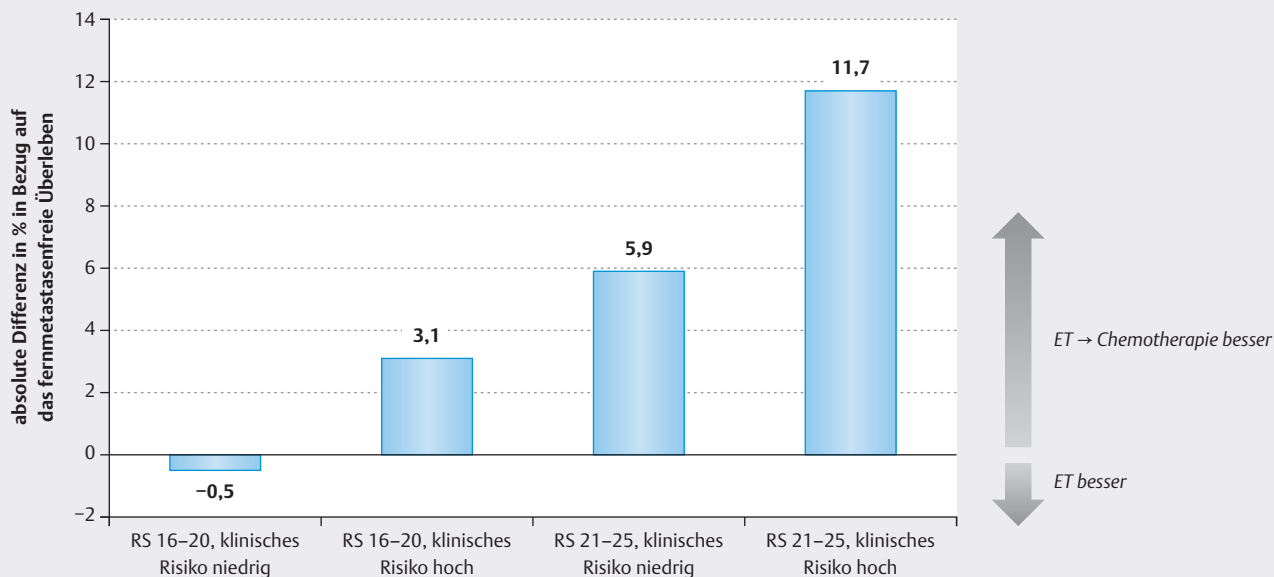
Mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 41 Monaten sind insgesamt 44 Ereignisse in Bezug auf das brustkrebsfreie Überleben aufgetreten. Bei einem Vergleich mit den externen Daten der SOFT- und TEXT-Studien schien diese Anzahl in beiden Studien vergleichbar zu sein. Ziel war es, dass die Patientinnen nach dem 2-Jahres-Intervall, das für Konzeption und Schwangerschaft vorgesehen war, die endokrine Therapie wieder aufnehmen würden. Dies war bei 79 % der Patientinnen auch der Fall.

Auch wenn die Autoren schlussfolgern, dass die onkologische Sicherheit bei der berichteten Nachbeobachtungszeit nicht gefährdet ist und eine solche Option den Patientinnen angeboten werden sollte [66], ist die Interpretation der Studie nicht einfach. Die Studie ist keine randomisierte Studie, und mit ca. 500 Patientinnen ist die Fallzahl eher klein für die adjuvante Situation. Die Vergleichsgruppe (SOFT/TEXT) wurde mehr als 10 Jahre vor der POSITIVE-Studie rekrutiert [67]. Die Behandlung hat sich in dieser Zeit jedoch verändert, sodass der Vergleich mit diesen Studien unter Umständen schwierig ist. Des Weiteren gab es Subgruppen, bei denen die 3-Jahres-Inzidenz für Rückfälle relativ hoch war, wie bei Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten (18,7% Rückfallrate) oder Patientinnen mit einem Tumor größer als 5 cm (21,1% Rückfallrate) [66]. Auch wenn hier keine Vergleiche mit der SOFT/TEXT-Studie angestrengt worden waren und die Fallzahlen klein sind, sollte die Studie zukünftig bei einer längeren Nachbeobachtungszeit einen Fokus auf diese Subgruppen mit einem hohen Rückfallrisiko legen.

Neoadjuvanz

Olaparib in der Neoadjuvanz – Langzeitdaten der GeparOLA-Studie

In der adjuvanten Situation ist Olaparib zugelassen für HER2-negative Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko. In der Situation kann das Gesamtüberleben um absolut 3,4 % von 86,4 % nach 4 Jahren Nachbeobachtung auf 89,8 % verbessert werden [68]. Diese Indikation ist an das Vorhandensein einer *BRCA1/2*-Mutation in der Keimbahn gebunden. Aufgrund des Wirkmechanismus wird jedoch hypothetisiert, dass auch andere Defekte der homologen Rekombination mit einer Wirksamkeit von Olaparib verbunden sein könnten. In der metastasierten Situation konnte auch für Patientinnen mit einer *PALB2*-Mutation eine gewisse Wirksamkeit gezeigt werden, auch wenn die Fallzahl gering war [69]. Beim Ovarialkarzinom wurde zudem zeitweise und bei einigen PARP-Inhibitoren die Indikation für eine PARP-Inhibitor-Therapie an einen Test für gewisse molekulare Muster einer homologen Rekombination in der Tumor-DNA gebunden (HRD Score) [70]. Beim Mammakarzinom war eine der Studien, die zu dieser Fragestellung beitragen, die GeparOLA-Studie [71]. In dieser neoadjuvanten Studie wurde Olaparib (in einer Dosis von 2-mal 100 mg am Tag) zusammen mit Paclitaxel (PO-Arm), mit einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel (PCb-Arm), jeweils gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid, verglichen. Die pCR-Rate im PO-Arm war 55,1 % und im PCb-Arm 48,6 % [71]. Nun sind auch Langzeit-Überlebensdaten für diese Studie vorgestellt worden [72]. Bei dieser Analyse waren insbesondere die Auswertungen interessant, die in den Subgruppen nach *BRCA*-Mutationsstatus und HRD Score durchgeführt worden waren. Circa die Hälfte der Patientinnen hatte eine *BRCA1/2*-Mutation und einen hohen HRD Score, und die andere Hälfte hatte einen hohen HRD Score ohne eine *BRCA1/2*-Mutation. In der Gruppe der Patientinnen mit einer *BRCA1/2* Mutation schienen die beiden Therapien ähnlich effektiv zu sein. Jedoch hatten in der Gruppe der Patientinnen, die ohne eine *BRCA1/2*-Mutation auf der Basis eines hohen HRD Scores eingeschlossen worden waren, Patientinnen im PO-Arm ein schlechteres invasives rückfallfreies Überleben. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei einer *BRCA1/2*-Mutation Olaparib wegen des durchaus besseren Nebenwirkungsprofils eine Therapie mit Platin ersetzen könnte [72]. Es ist jedoch ein bedeutender Hinweis, dass Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation (mit einem hohen HRD Score) nicht so deutlich von einer Olaparib-The-



► **Abb. 4** Absoluter Unterschied in % in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben bei Patientinnen in der TailorX-Studie. Subgruppe der Patientinnen mit einem RS von 16–25 und einem Alter von ≤ 50 Jahren.

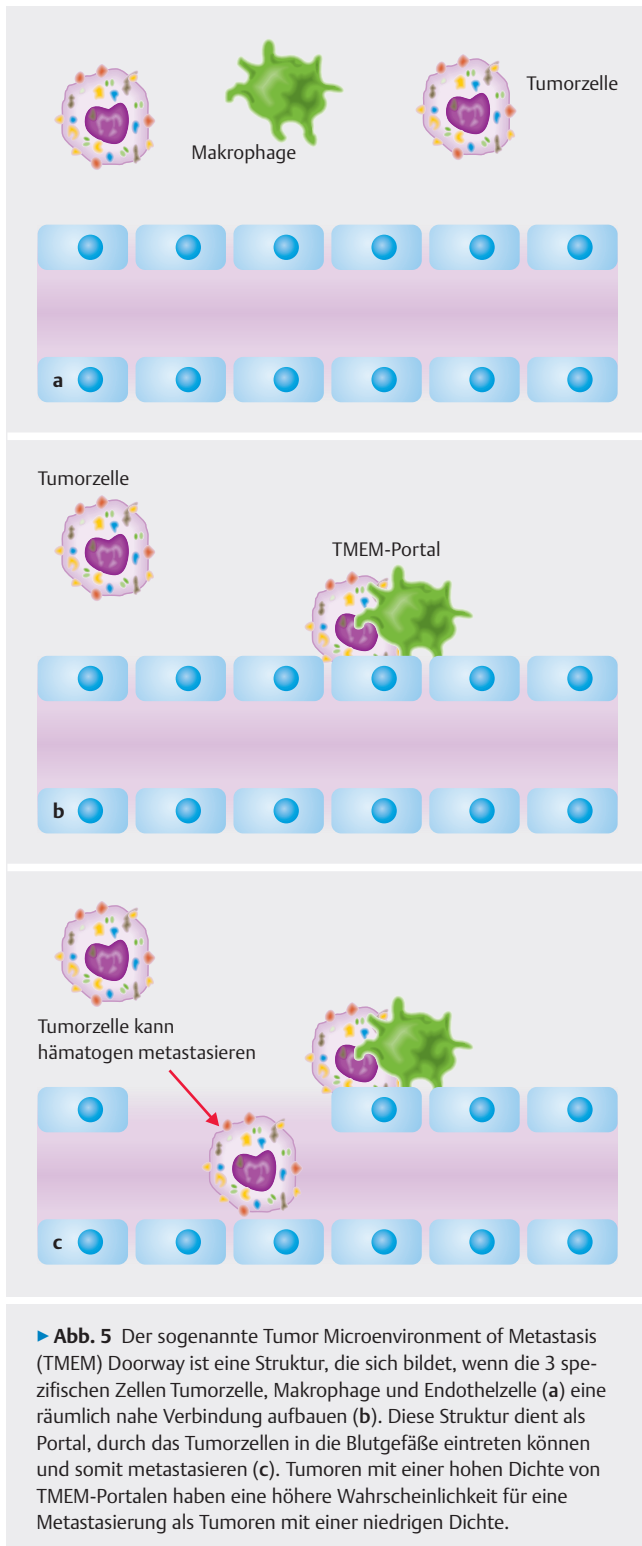
rapie profitieren im Vergleich mit Patientinnen, die mit Carboplatin behandelt worden waren. Vor dem Hintergrund der Olympiastudie mit einem Gesamtüberlebensvorteil sind die Ergebnisse der GeparOLA-Studie jedoch nicht von klinischer Relevanz. Zurzeit wird Olaparib nach der Operation bei Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko nach abgeschlossener Standardtherapie als Monotherapie oder in Kombination mit der endokrinen Therapie nach Standard eingesetzt.

Biomarker

Langzeit-Nachbeobachtungsdaten der TailorX-Studie

Die TailorX-Studie ist die größte Studie, die den Multigentest Oncotype in einem Studiensetting untersucht hat, um die Frage zu beantworten, ob bei mittelgradig erhöhtem Rückfallrisiko bei Patientinnen mit nodal-negativem, hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom in frühen Krankheitsstadien eine Chemotherapie durchgeführt werden muss. Hierfür wurden Patientinnen mit einem Recurrence Score von 11 bis 25 für eine Therapie mit regulärer adjuvanter endokriner Therapie oder für eine Therapie mit regulärer adjuvanter endokriner Therapie nach einer adjuvanten Chemotherapie randomisiert. Die primäre Analyse war mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,5 Jahren vorgestellt worden und zeigte, dass insbesondere bei Patientinnen in der Postmenopause kein Benefit von einer Chemotherapie gesehen werden konnte. Bei prämenopausalen Patientinnen war ein Benefit für die Chemotherapie beschrieben worden [73, 74]. Viele der Diskussionen zu diesen Ergebnissen bei den prämenopausalen Patientinnen fokussierten auf die Frage, ob die Chemotherapie mit ihrem Effekt auf die ovarielle Funktion den größten Teil dieses Effektes medieren würde. Nach einer Standard-Chemotherapie haben bis zu 70% der prämenopausalen Patientinnen eine chemotherapie-

induzierte, permanente Amenorrhö [75, 76]. Es konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass Patientinnen, die nach einer adjuvanten Chemotherapie eine Amenorrhö entwickelten, eine bessere Prognose haben [77, 78, 79]. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig zu verstehen, wie bei den prämenopausalen HRpos/HER2neg Patientinnen der Effekt der Chemotherapie auf die Prognose zustande kommt. Nun ist eine Analyse der TailorX-Studie mit 11,0 Jahren medianem Follow-up vorgestellt worden, die sich mit zusätzlichen Analysen auch dieser Fragestellung widmete [80]. Wie wichtig solche Langzeit-Nachbeobachtungen sind, zeigt ein Blick auf die jährlichen Event-Raten. Während in den Jahren 1–5 jedes Jahr 1,55% der Patientinnen ein Ereignis in Bezug auf das invasive rückfallfreie Überleben (iDFS) hatten, lag diese Rate in den Jahren 6–12 bei 2,66%. Somit sind in der TailorX-Population mehr iDFS-Rückfälle nach 5 Jahren aufgetreten verglichen mit den ersten 5 Jahren nach der Diagnose [80]. Vor dem Hintergrund, dass die jährlichen Rückfallraten bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom über viele Jahre ähnlich hoch bleiben und die Therapie bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko bis zu 10 Jahre betragen kann, könnte durch diese zusätzliche Analyse substanzial mehr über die offenen Fragen im Zusammenhang mit der Nutzung von Oncotype in dieser Patientinnenpopulation gelernt werden. Die 12-Jahres-iDFS-Raten bei den randomisierten Patientinnen (Recurrence Score 11–25) betragen 76,8% bei den Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten hatten und 77,4% bei den Patientinnen, die zusätzlich eine Chemotherapie erhalten hatten [80]. Somit konnte in der Gesamtstudie kein Vorteil für die Chemotherapie gezeigt werden. Jedoch zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre, insbesondere für Patientinnen mit einem hohen klinischen Rückfallrisiko, ein Benefit für den Einsatz einer Chemotherapie. ► **Abb. 4** zeigt den absoluten Unterschied zwischen den Randomisationsarmen in Bezug auf das fern-



metastasenfreie Überleben. Es ist klar zu erkennen, dass der Benefit einer Chemotherapie bei den Patientinnen mit einem Alter ≤ 50 Jahren besonders hoch ist bei einem hohen Rückfallrisiko basierend auf klinischen Parametern und einem gleichzeitig hohem Recurrence Score von 21–25 [80]. Bei Patientinnen mit einem niedrigen klinischen Rückfallrisiko scheint der Effekt der Chemotherapie jedoch deutlich kleiner zu sein.

Portale aus Tumorzelle, Makrophage und Endothelzelle könnten der Ursprung der hämatogenen Metastasierung sein

Ein komplexer histologischer Biomarker wurde in einer Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie und dem Einfluss weißer und schwarzer ethnischer Herkunft der Patientinnen auf die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie untersucht [81]. Dieser Biomarker ist in der wissenschaftlichen Gemeinschaft schon seit einiger Zeit bekannt, hat jedoch bislang keine besondere klinische Relevanz erlangt. Der Biomarker soll abbilden, ob ein Tumor mit einer höheren oder niedrigeren Wahrscheinlichkeit Metastasen bilden kann. Es konnte beschrieben werden, dass der Übertritt einer Tumorzelle durch das Endothel dort stattfindet, wo eine Makrophage eine Tumorzelle und eine Endothelzelle im direkten Kontakt miteinander sind (► **Abb. 5**) [82, 83, 84]. Diese Zusammenkunft der 3 Zelltypen werden auch Tumor Microenvironment of Metastasis-(TMEM-)Portale genannt. Das Auftreten dieser TMEM-Portale wurde in einigen Arbeiten mit einem höheren Risiko für eine Metastasierung gebracht [85, 86, 87, 88, 89], ggf. oder insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie [89, 90].

In der nun vorgestellten Arbeit wurden 183 Patientinnen eingeschlossen mit einem Residualtumor von mindestens 5 mm nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. 96 Patientinnen waren Menschen schwarzer Hautfarbe und 87 Patientinnen Menschen weißer Hautfarbe [81]. Zum einen konnte beobachtet werden, dass die TMEM-Portale mit einer niedrigeren Dichte bei TNBC-Patientinnen verglichen mit HRpos/HER2neg Patientinnen nachgewiesen werden konnten, die eine höhere Dichte der TMEM-Portale im Tumor hatten. Zum anderen konnte gesehen werden, dass TMEM-Portale bei Patientinnen weißer Hautfarbe eine deutlich niedrigere Dichte hatten als bei Patientinnen schwarzer Hautfarbe. In der Gesamtgruppe der Patientinnen war der Score für die TMEM-Portale ein deutlicher prognostischer Faktor. Die Hazard Ratio für das fernmetastasenfreie Überleben lag bei 2,01 (95%-KI: 1,17–3,44) beim Vergleich von Patientinnen mit hohen vs. mittleren/niedrigen TMEM Scores [81]. Diese Arbeit zeigt, dass sich Tumoren in verschiedenen ethnischen Gruppen molekular durchaus unterschiedlich verhalten, und das Wissen um diese Unterschiede muss weiter ausgebaut werden. Nicht nur bei der Arzneimittelentwicklung, sondern auch beim Verständnis von molekularen Eigenschaften, die in Prognosemodellen genutzt werden könnten, spielen diese ethnischen Unterschiede unter Umständen eine große Rolle.

Ausblick

Die Therapiesituation für die HRpos/HER2neg Patientinnen wird dieses Jahr ergänzt um die Daten der NATALEE-Studie. In der Zusammenschau dieser Daten wird sich etablieren, welche Patientinnen mit Abemaciclib und welche mit Ribociclib behandelt werden. Auch wenn Ribociclib in der adjuvanten Situation noch nicht zugelassen ist, hat die NATALEE-Studie eine deutlich breitere Patientinnenpopulation auch mit einem niedrigeren Rückfallrisiko eingeschlossen.

Intensiv werden zurzeit die verfügbaren Studien ausgewertet, die sich mit den Therapieentscheidungen bei prämenopausalen Patientinnen mit einem frühen HRpos/HER2neg Karzinom be-

schäftigen. Die Wahl der adjuvanten endokrinen Therapie, die Integration der CDK4/-Inhibitoren und der Einsatz von Multigentests und weiteren Biomarkern wie des dynamischen Ki-67 müssen in einen sinnvollen Kontext gebracht werden, um eine Chemotherapie nur dann durchzuführen, wenn ein Vorteil zu erwarten ist. Ebenfalls muss die Wahl der endokrinen Therapie in diesem Kontext untersucht werden. Eine Studie, die hier in Deutschland Daten zur endokrinen Therapie prämenopausaler Patientinnen sammelt, ist die CLEAR-B-Studie (<http://www.clear-b.de/>).

Künftige Studien werden zudem bald klären, ob auch die neuen Antikörper-Medikamenten-Konjugate Trastuzumab-Deruxtecan und Sacituzumab Govitecan einen Stellenwert bei der Therapie von Frühstadien haben.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

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

M. B.-P. hat von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, Eisai, AstraZeneca, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition und Pierre Fabre Honorare für Vorträge und Beratungsleistungen sowie von Mammatome, Endomag und Merit Medical Studienunterstützung erhalten.

E. B. hat von Gilead, Ipsen, Sanofi, Sandoz, SunPharma, AstraZeneca, Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, BBraun und onkowissen.de Honorare für Tätigkeiten im Bereich des Managements der klinischen Forschung und/oder Tätigkeiten im Bereich der medizinischen Ausbildung erhalten.

N. D. hat von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Pfizer, Novartis, Seagen, Gilead und MCI Healthcare Honorare erhalten.

P. A. F. weist Honorare von Novartis, Zuwendungen von BioNTech, persönliche Honorare von Pfizer, persönliche Honorare von Daiichi Sankyo, persönliche Honorare von AstraZeneca, persönliche Honorare von Eisai, persönliche Honorare von Merck Sharp & Dohme, Zuwendungen von Cepheid, persönliche Honorare von Lilly, persönliche Honorare von Pierre Fabre, persönliche Honorare von SeaGen, persönliche Honorare von Roche, persönliche Honorare von Hexal, persönliche Honorare von Agendia und persönliche Honorare von Gilead aus.

T. N. F. hat in Beiräten bei Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche mitgearbeitet und hat von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer Honorare für Vorträge erhalten.

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

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

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

H.-C. K. hat von Pfizer, Seagen, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemsler, Carl Zeiss, Meditec, Teva,

Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lily, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi Sankyo und MSD Honorare sowie von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo und Tesaro Reisekostenzuschüsse erhalten und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

D. L. hat von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, High5 md, Gilead, GSK, Loreal, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, Seagen und Teva Honorare erhalten.

M. P. L. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Daiichi Sankyo, Pharmamar und Roche mitgewirkt und von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Gilead, AstraZeneca und Eisai Honorare für Vorträge erhalten. Er ist Redaktionsmitglied bei medactuell von medac.

V. M. hat von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape und Gilead Honorare als Referent erhalten. Beraterhonorare von Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsunterstützung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisekostenzuschüsse: Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo.

E. S. hat von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und Onkowissen TV Honorare erhalten.

A. S. hat von Celgene und Roche Forschungszuschüsse, von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Bayer, Celgene, Clinsol, Connectmedica, Gilead, GSK, I-MED, Lilly, MCI Deutschland, Metaplan, MSD, Nanostring, Novartis, Onkowissen.de, Promedicis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Streamedup, Teva, Tesaro und Thieme Honorare sowie von Celgene, Pfizer und Roche Reisekostenzuschüsse erhalten.

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

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

C. T. hat für die Mitwirkung in Beiräten und für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen und Vifor Honorare erhalten.

M. T. hat in Beiräten bei AstraZeneca, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche mitgewirkt und von Amgen, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca Honorare für Vorträge sowie von Exact Sciences und Endomag finanzielle Mittel für Versuche erhalten. Manuskriptzuschüsse wurden von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier und Vifor geleistet.

M. U. gab an, dass alle Honorare an die folgende Einrichtung/den folgenden Arbeitgeber gingen: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Myriad Genetics, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Pierre Fabre, Seagen, Gilead.

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

F. S. hat in Beiräten bei Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro und Eisai mitgewirkt und von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche und Celgene Honorare für Vorträge erhalten.

R. W. hat von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Meditec, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Gilead, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemsler, Roche, Sandoz/Hexal, Sanofi, Genzyme, Seagen, Tesaro Bio, Teva, VeracYTE und Viatrix Honorare und Reisekostenzuschüsse erhalten.

R. B. offenbart beratende Positionen für AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli-Lilly, Gilead, Grünenthal, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche und Seagen, Vortragshonorare für AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli-Lilly, Gilead, Grünenthal, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche und Seagen sowie Forschungsunterstützung für Daiichi Sankyo, MSD, Novartis und Roche.

C. K.-L. berichtet über Aktien bei Theraklion und Phaon Scientific (für sich und die Familie), Honorare von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, SonoScape (selbst) und Genomic Health, Amgen, AstraZeneca, Riemsler, Carl Zeiss Meditec, Teva Pharmaceuticals Industries, Theraklion, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, LIV Pharma (Familie), beratende Tätigkeit für Roche, Novartis, Pfizer, Celgene, Phaon Scientific (selbst) und Pfizer, Novartis, SurgVision, Carl Zeiss Meditec, Amgen, Onkowsen (Familie); Forschungsunterstützung durch Roche, Novartis, Pfizer (selbst) sowie Reise- und Unterkunfts-kostenübernahme durch Roche, Daiichi Sankyo, Novartis (selbst) und Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo (Familie).

J. E. hat Beraterhonorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Novartis, Lilly, Pierre Fabre, Roche und Tesaro; Forschungsaufträge von Daiichi Sankyo, Pfizer, Lilly, Novartis, Seattle Genetics, AstraZeneca, Roche und Odonate; sowie Reisekostenunterstützung von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Celgene, Pfizer, Novartis, Lilly und Tesaro erhalten.

F.-A. T. hat Honorare von GSK, Hexal, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und Tesaro sowie Reisekostenunterstützung von GSK erhalten.

Die anderen Autoren haben in Zusammenhang mit dieser konkreten Arbeit keinen Interessenkonflikt auszuweisen.

References/Literatur

- [1] Lopes Cardozo JMN, Andrulis IL, Bojesen SE et al. Associations of a Breast Cancer Polygenic Risk Score With Tumor Characteristics and Survival. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1849–1863. doi:10.1200/JCO.22.01978
- [2] DeVries AA, Dennis J, Tyrer JP et al. Copy Number Variants Are Ovarian Cancer Risk Alleles at Known and Novel Risk Loci. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114: 1533–1544. doi:10.1093/jnci/djac160
- [3] Ruth KS, Day FR, Hussain J et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature* 2021; 596: 393–397. doi:10.1038/s41586-021-03779-7
- [4] Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP et al. Combined Associations of a Polygenic Risk Score and Classical Risk Factors With Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 329–337. doi:10.1093/jnci/djaa056
- [5] 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. doi:10.1056/NEJMoa1913948
- [6] Fachal L, Aschard H, Beesley J et al. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat Genet* 2020. doi:10.1038/s41588-019-0537-1
- [7] Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risks associated with missense variants in breast cancer susceptibility genes. *Genome Med* 2022; 14: 51. doi:10.1186/s13073-022-01052-8
- [8] 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. doi:10.1186/s13058-019-1138-8
- [9] 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. doi:10.1038/s41588-018-0132-x
- [10] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2019; 104: 21–34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
- [11] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2017; 49: 1767–1778. doi:10.1038/ng.3785
- [12] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94. doi:10.1038/nature24284
- [13] Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 2017; 49: 834–841. doi:10.1038/ng.3841
- [14] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju397. doi:10.1093/jnci/dju397
- [15] 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. doi:10.1186/s13058-015-0625-9
- [16] 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. doi:10.1038/ng.3242
- [17] Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv036. doi:10.1093/jnci/djv036
- [18] 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. doi:10.1038/ng.3412
- [19] 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. doi:10.1038/ng.2564
- [20] 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. doi:10.1038/ng.2563
- [21] 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. doi:10.1038/ng.2561
- [22] 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. doi:10.1038/ng.2566
- [23] 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. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0066
- [24] Ghousaini M, Fletcher O, Michailidou K et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; 44: 312–318. doi:10.1038/ng.1049
- [25] Haiman CA, Chen GK, Vachon CM et al. A common variant at the TERT-CLPTM1L locus is associated with estrogen receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2011; 43: 1210–1214. doi:10.1038/ng.985
- [26] 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. doi:10.1038/ng.669
- [27] 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. doi:10.1055/a-0603-4350
- [28] Chen H, Fan S, Stone J et al. Genome-wide and transcriptome-wide association studies of mammographic density phenotypes reveal novel loci. *Breast Cancer Res* 2022; 24: 27. doi:10.1186/s13058-022-01524-0

- [29] Lindstrom S, Thompson DJ, Paterson AD et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nat Commun* 2014; 5: 5303. doi:10.1038/ncomms6303
- [30] Lindstrom S, Thompson DJ, Paterson AD et al. Corrigendum: genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nat Commun* 2015; 6: 8358. doi:10.1038/ncomms9358
- [31] 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; 47: 526–536. doi:10.1093/ije/dyx242
- [32] 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. doi:10.1186/s13058-017-0909-3
- [33] 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. doi:10.1002/ijc.30859
- [34] Ye ZF, Li S, Dite GS et al. Weight is More Informative than Body Mass Index for Predicting Postmenopausal Breast Cancer Risk: Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). *Cancer Prev Res* 2022; 15: 8. doi:10.1158/1940-6207.Capr-21-0164
- [35] Pegington M, Harkness EF, Howell A et al. Magnitude and attributed reasons for adult weight gain amongst women at increased risk of breast cancer. *BMC Womens Health* 2022; 22: 11. doi:10.1186/s12905-022-02037-w
- [36] Niehoff NM, Terry MB, Bookwalter DB et al. Air Pollution and Breast Cancer: An Examination of Modification By Underlying Familial Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31: 422–429. doi:10.1158/1055-9965.Epi-21-1140
- [37] Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M et al. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 2154–2166. doi:10.1210/clinem/dgac241
- [38] Kresovich JK, Xu ZL, O'Brien KM et al. Blood DNA methylation profiles improve breast cancer prediction. *Mol Oncol* 2022; 16: 42–53. doi:10.1002/1878-0261.13087
- [39] Geldhof V, de Rooij L, Sokol L et al. Single cell atlas identifies lipid-processing and immunomodulatory endothelial cells in healthy and malignant breast. *Nat Commun* 2022; 13: 19. doi:10.1038/s41467-022-33052-y
- [40] Smith SG, Sestak I, Morris MA et al. The impact of body mass index on breast cancer incidence among women at increased risk: an observational study from the International Breast Intervention Studies. *Breast Cancer Res Tr* 2021; 188: 215–223. doi:10.1007/s10549-021-06141-7
- [41] Oh H, Wild RA, Manson JE et al. Obesity, Height, and Serum Androgen Metabolism among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30: 2018–2029. doi:10.1158/1055-9965.Epi-21-0604
- [42] Mubarik S, Liu XX, Malik SS et al. Evaluation of lifestyle risk factor differences in global patterns of breast cancer mortality and DALYs during 1990–2017 using hierarchical age-period-cohort analysis. *Environ Sci Pollut Res* 2021; 28: 49864–49876. doi:10.1007/s11356-021-14165-1
- [43] Masala G, Palli D, Ermini I et al. The DAMA25 Study: Feasibility of a Lifestyle Intervention Programme for Cancer Risk Reduction in Young Italian Women with Breast Cancer Family History. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 13. doi:10.3390/ijerph182312287
- [44] Lukaszewicz S, Czeczulewski M, Forma A et al. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers* 2021; 13: 30. doi:10.3390/cancers13174287
- [45] Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP et al. Combined Associations of a Polygenic Risk Score and Classical Risk Factors With Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 329–337. doi:10.1093/jnci/djaa056
- [46] Houghton LC, Howland RE, Wei Y et al. The Steroid Metabolome and Breast Cancer Risk in Women with a Family History of Breast Cancer: The Novel Role of Adrenal Androgens and Glucocorticoids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; 30: 89–96. doi:10.1158/1055-9965.Epi-20-0471
- [47] Daly AA, Rolph R, Cutress RI et al. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2021; 13: 241–257. doi:10.2147/BCTT.S268401
- [48] Hopper JL, Dite GS, MacInnis RJ et al. Age-specific breast cancer risk by body mass index and familial risk: prospective family study cohort (ProF-SC). *Breast Cancer Res* 2018; 20: 132. doi:10.1186/s13058-018-1056-1
- [49] Bhardwaj P, Iyengar NM, Zahid H et al. Obesity promotes breast epithelium DNA damage in women carrying a germline mutation in BRCA1 or BRCA2. *Sci Transl Med* 2023; 15: eade1857. doi:10.1126/scitranslmed.aade1857
- [50] Marra A, Gazzo A, Gupta A et al. Mutational signature analysis reveals patterns of genomic instability linked to resistance to endocrine therapy (ET) +/- CDK 4/6 inhibition (CDK4/6i) in estrogen receptor-positive/HER2-negative (ER+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl 7): S88–S121. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [51] Barone I, Caruso A, Gelsomino L et al. Obesity and endocrine therapy resistance in breast cancer: Mechanistic insights and perspectives. *Obes Rev* 2022; 23: e13358. doi:10.1111/obr.13358
- [52] Yadav S, Boddicker NJ, Na J et al. Abstract GS4-04: Population-based estimates of contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS4-04. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS4-04
- [53] 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. doi:10.1093/jnci/djy106
- [54] Hoyer J, Vasileiou G, Uebe S et al. Addition of triple negativity of breast cancer as an indicator for germline mutations in predisposing genes increases sensitivity of clinical selection criteria. *BMC Cancer* 2018; 18: 926. doi:10.1186/s12885-018-4821-8
- [55] Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571–1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
- [56] 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. doi:10.1200/JCO.20.02514
- [57] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 77–90. doi:10.1016/S1470-2045(22)00694-5
- [58] United States Food and Drug Administration (FDA). FDA expands early breast cancer indication for abemaciclib with endocrine therapy. 2023. Zugriff am 03. April 2023 unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-early-breast-cancer-indication-abemaciclib-endocrine-therapy>
- [59] Johnston SRD, Andre V. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk, early breast cancer – Authors' reply. *Lancet Oncol* 2023; 24: e104. doi:10.1016/S1470-2045(23)00065-7
- [60] Translational Research in Oncology. NATALEE (TRIO033) Phase III trial demonstrates ribociclib significantly reduces the risk of recurrence for patients with early breast cancer, at interim analysis. 2023. Zugriff am 05. April 2023 unter: <https://www.trioncology.org/news/natalee-trio033-phase-iii-trial-demonstrates-ribociclib-significantly-reduces-the-risk-of-recurrence-for-patients-with-early-breast-cancer-at-interim-analysis/>

- [61] clinicaltrials.gov. NCT03701334. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). NIH US National Library of Medicine; 2018. Zugriff am 07. November 2020 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701334>
- [62] Slamon DJ, Fasching PA, Patel R et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2019; 37: TPS597. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597
- [63] Novartis. Novartis Kisqali® Phase III NATALEE trial meets primary endpoint at interim analysis demonstrating clinically meaningful benefit in broad population of patients with early breast cancer. 2023. Zugriff am 03. April 2023 unter: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kisqali-phase-iii-natalee-trial-meets-primary-endpoint-interim-analysis-demonstrating-clinically-meaningful-benefit-broad-population-patients-early-breast-cancer>
- [64] Fasching PA. Breast cancer in young women: do BRCA1 or BRCA2 mutations matter? *Lancet Oncol* 2018; 19: 150–151. doi:10.1016/S1470-2045(18)30008-1
- [65] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 169–180. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4
- [66] Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al. Abstract GS4-09: Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary Results from the POSITIVE Trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS4-09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS4-09
- [67] Pagani O, Walley BA, Fleming GF et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1376–1382. doi:10.1200/JCO.22.01064
- [68] Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022; 33: 1250–1268. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159
- [69] Tung NM, Robson ME, Venz S et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4274–4282. doi:10.1200/JCO.20.02151
- [70] Ngoi NYL, Tan DSP. The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it? *ESMO Open* 2021; 6: 100144. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100144
- [71] Fasching PA, Link T, Hauke J et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol* 2021; 32: 49–57. doi:10.1016/j.annonc.2020.10.471
- [72] Fasching PA, Schmatloch S, Hauke J et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative early breast cancer and homologous recombination deficiency – long-term survival of the GeparOLA study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS5-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS5-02
- [73] 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. doi:10.1056/NEJMoa1804710
- [74] 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. doi:10.1056/NEJMoa1510764
- [75] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628–4635. doi:10.1200/JCO.2002.05.042
- [76] Ruddy KJ, Schaid DJ, Partridge AH et al. Genetic predictors of chemotherapy-related amenorrhea in women with breast cancer. *Fertil Steril* 2019; 112: 731–739.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.05.018
- [77] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769–5779. doi:10.1200/JCO.2006.07.2793
- [78] Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632–640. doi:10.1016/s0959-8049(97)10036-3
- [79] Francis PA. Role of Ovarian Suppression in Early Premenopausal Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37: 79–88. doi:10.1016/j.hoc.2022.08.006
- [80] Sparano J, Gray RJ, Makower D et al. Abstract GS1-05: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS1-05. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-05
- [81] Karadal B, Kim G, Sharma V et al. Abstract GS1-02: Racial Disparity in Tumor Microenvironment and Outcomes in Residual Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022. *Cancer Res* 2023; 83 (Suppl 5): GS1-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-02
- [82] Roh-Johnson M, Bravo-Cordero JJ, Patsialou A et al. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation. *Oncogene* 2014; 33: 4203–4212. doi:10.1038/onc.2013.377
- [83] Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res* 2007; 67: 2649–2656. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1823
- [84] Harney AS, Arwert EN, Entenberg D et al. Real-Time Imaging Reveals Local, Transient Vascular Permeability, and Tumor Cell Intravasation Stimulated by TIE2hi Macrophage-Derived VEGFA. *Cancer Discov* 2015; 5: 932–943. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0012
- [85] Robinson BD, Sica GL, Liu YF et al. Tumor microenvironment of metastasis in human breast carcinoma: a potential prognostic marker linked to hematogenous dissemination. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2433–2441. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2179
- [86] Karagiannis GS, Condeelis JS, Oktay MH. Chemotherapy-induced metastasis: mechanisms and translational opportunities. *Clin Exp Metastasis* 2018; 35: 269–284. doi:10.1007/s10585-017-9870-x
- [87] Rohan TE, Xue X, Lin HM et al. Tumor microenvironment of metastasis and risk of distant metastasis of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju136. doi:10.1093/jnci/dju136
- [88] Sparano JA, Gray R, Oktay MH et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 42. doi:10.1038/s41523-017-0043-5
- [89] Karagiannis GS, Pastoriza JM, Wang Y et al. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaan0026. doi:10.1126/scitranslmed.aan0026
- [90] DeMichele A, Yee D, Esserman L. Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 2287–2289. doi:10.1056/NEJMci1711545