

Update Mammakarzinom 2020 Teil 1 – frühes Mammakarzinom: Konsolidierung des Wissens über bekannte Therapien

Update Breast Cancer 2020 Part 1 – Early Breast Cancer: Consolidation of Knowledge About Known Therapies



Autoren

Andreas Schneeweiss¹, Andreas D. Hartkopf², Volkmar Müller³, Achim Wöckel⁴, Michael P. Lux⁵, Wolfgang Janni⁶, Johannes Ettl⁷, Erik Belleville⁸, Jens Huober⁶, Marc Thill¹⁰, Peter A. Fasching¹¹, Hans-Christian Kolberg¹², Patrik Pöschke¹¹, Manfred Welslau¹³, Friedrich Overkamp¹⁴, Hans Tesch¹⁵, Tanja N. Fehm¹⁶, Diana Lüftner¹⁷, Florian Schütz⁹

Institute

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

Schlüsselwörter

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

Key words

early breast cancer, prevention, therapy, prognosis, immune therapy, digital medicine

eingereicht 27. 1. 2020
revidiert 3. 2. 2020
akzeptiert 3. 2. 2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1111-2431>
Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 277–287 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit werden die neuesten Entwicklungen in der Prävention und in der Behandlung des frühen Mammakarzinoms dargestellt. Mit großen epidemiologischen Studien zu genetischen und nicht genetischen Risikofaktoren wird das Brustkrebsrisiko immer besser beschreibbar. Durch neue Analysen konnte sowohl die Evidenz für hoch-penetrante Gene als auch für niedrig-penetrante Gene verbessert werden. Neue Daten zu Denosumab und Atezolizumab liegen in der Neoadjuvanz vor, genauso wie eine gepoolte Auswertung zahlreicher Studien zu Capecitabin in der kurativen Situation. Ebenso gibt es eine Aktualisierung der Gesamtüberlebens-

daten von Pertuzumab in der Adjuvanz mit einer längeren Nachbeobachtungszeit. Letztendlich hält die digitale Medizin stetigen Einzug in die Wissenschaft. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur automatisierten Brustkrebserkennung mittels künstlicher Intelligenz schafft die Grundlagen für eine künftige Überprüfung in klinischen Studien.

ABSTRACT

This review is intended to present the latest developments in the prevention and treatment of early breast cancer. The risk of breast cancer can be increasingly better characterised with large epidemiological studies on genetic and non-genetic risk

factors. Through new analyses, the evidence for high-penetrance genes as well as for low-penetrance genes was able to be improved. New data on denosumab and atezolizumab are available in the neoadjuvant situation as is a pooled appraisal of numerous studies on capecitabine in the curative situation. There is also an update to the overall survival data of pertuzumab in the adjuvant situation with a longer follow-up observation period. Finally, digital medicine is steadily finding its way into science. A recently conducted study on automated breast cancer detection using artificial intelligence establishes the basis for a future review in clinical studies.

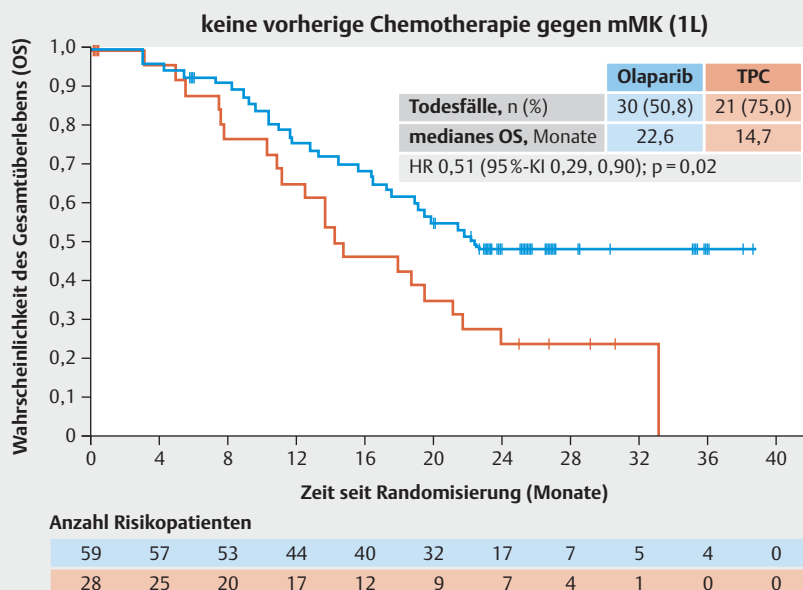
Einführung

In den Bereichen Prävention und Diagnostik und Behandlung des frühen Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren kontinuierliche Fortschritte gemacht. Die Verbesserung der Erkrankungsrisiko-Prädiktion, die genaue Prognoseeinschätzung und neue Therapien in Neoadjuvanz und Adjuvanz wie Immuntherapien oder Antikörper-Drug-Konjugate konnten kontinuierlich zu einer Verbesserung der Behandlung beitragen. In dieser Übersichtsarbeit sollen die aktuellen Entwicklungen vor dem Hintergrund neuester Publikationen und Kongresse wie dem San Antonio Breast Cancer Symposium dargestellt werden.

Prävention

Genetische Testungen für hoch-penetrante und moderat-penetrante Risikogene

Genetische Testungen von Keimbahnmutationen sind Teil der Routineversorgung bei Patientinnen mit einer Indikation für eine genetische Testung geworden [1–5]. Die beiden Gene, die klinisch am relevantesten sind, sind *Breast Cancer (BRCA) 1* und *BRCA2* [6]. Sie sind nicht nur die beiden Gene, die bei der prädiktiven genetischen Diagnostik die höchste Evidenz haben, auch ist für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(HER)-2-negativen Mammakarzinom und einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* eine Therapie mit den Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP)-Inhibitoren Olaparib bzw. Talazoparib durch die Europäische Arzneimittel-



► **Abb. 1** Gesamtüberleben für Patientinnen in der OLYMPIA-Studie ohne vorherige Vortherapien (abgedruckt unter der Creative Commons Attribution Non-Commercial License aus [10]).

agentur (EMA) und die amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassen. In den entsprechenden Studien wurde eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) nachgewiesen [7–9]. In der finalen Analyse wurde, in einer ungeplanten Subgruppenanalyse der Patientinnen ohne eine Vorbehandlung in der metastasierten Situation, ein Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen (► **Abb. 1**) [10]. Deswegen sollten alle Patientinnen, die eine klinische Indikation für eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor haben, auf eine Mutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* getestet werden. Bei der Therapieprädiktion anderer Therapien konnte gezeigt werden, dass *BRCA1/2*-Mutationen generell das Ansprechen auf eine Chemotherapie und in der metastasierten Situation auf eine Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorhersagen [11–14].

Unklar ist nach wie vor der Nutzen für Gene, die bislang als moderat-penetrante Risikogene diskutiert wurden. Eine Auswahl dieser Gene nach Funktion und *BRCA1/2*-Status sind in ► **Tab. 1** wiedergegeben. Die Informationen über das Erkrankungsrisiko stammen aus großen Fallkontrollstudien [15, 16], die *PALB2* in ein ähnlich hohes Risiko wie *BRCA1* und *BRCA2* klassifiziert hatten, während andere Gene bei Mutationen deutlich unter diesem Risiko blieben.

Niedrig-penetrante Risikogene

Bislang sind Risikovarianten in über 150 genomischen Regionen identifiziert worden [17–30]. Einige von diesen wurden auch mit dem Risiko für spezifische Subtypen des Mammakarzinoms verbunden [19, 26, 31–34]. Nun wurde mit fast 110 000 Brustkrebspatientinnen und fast 89 000 Kontrollen eine Analyse durchgeführt, die versucht hat, in diesen Genregionen weitere Risikovarianten zu identifizieren und eine funktionelle Charakterisierung vorzunehmen [17]. In dieser Analyse wurden 205 weitere Risikovarianten identifiziert, die weitere 6% des familiären Mammakarzinomrisikos erklären konnten (Steigerung von 17,6 auf 23,6%) [17]. Für die beteiligten Gene wurde auch angegeben, welche Gene eher mit einem hormonrezeptorpositiven, hormonrezeptornegativen oder einem vom Hormonrezeptorstatus unabhängigen Phänotyp assoziiert waren (► **Tab. 2**).

Der Nutzen in der klinischen Praxis wird versucht über Risikomodellen zu errechnen, welche die bekannten niedrig-penetranten Risikogene in sogenannte polygene Risikomodelle zusammenfassen [35, 36]. Durch eine Kombination mit weiteren Faktoren, wie der mammografischen Dichte, ist eine weitere Verbesserung der Risikobestimmung zu erreichen [37–40]. Mit diesen polygenen Risikoscores konnten die 10% der Frauen mit den höchsten polygenen Risikoscores identifiziert werden, die ein ca. 20%iges Lebenszeitrisiko aufweisen, an Brustkrebs zu erkranken [35].

Neoadjuvanz

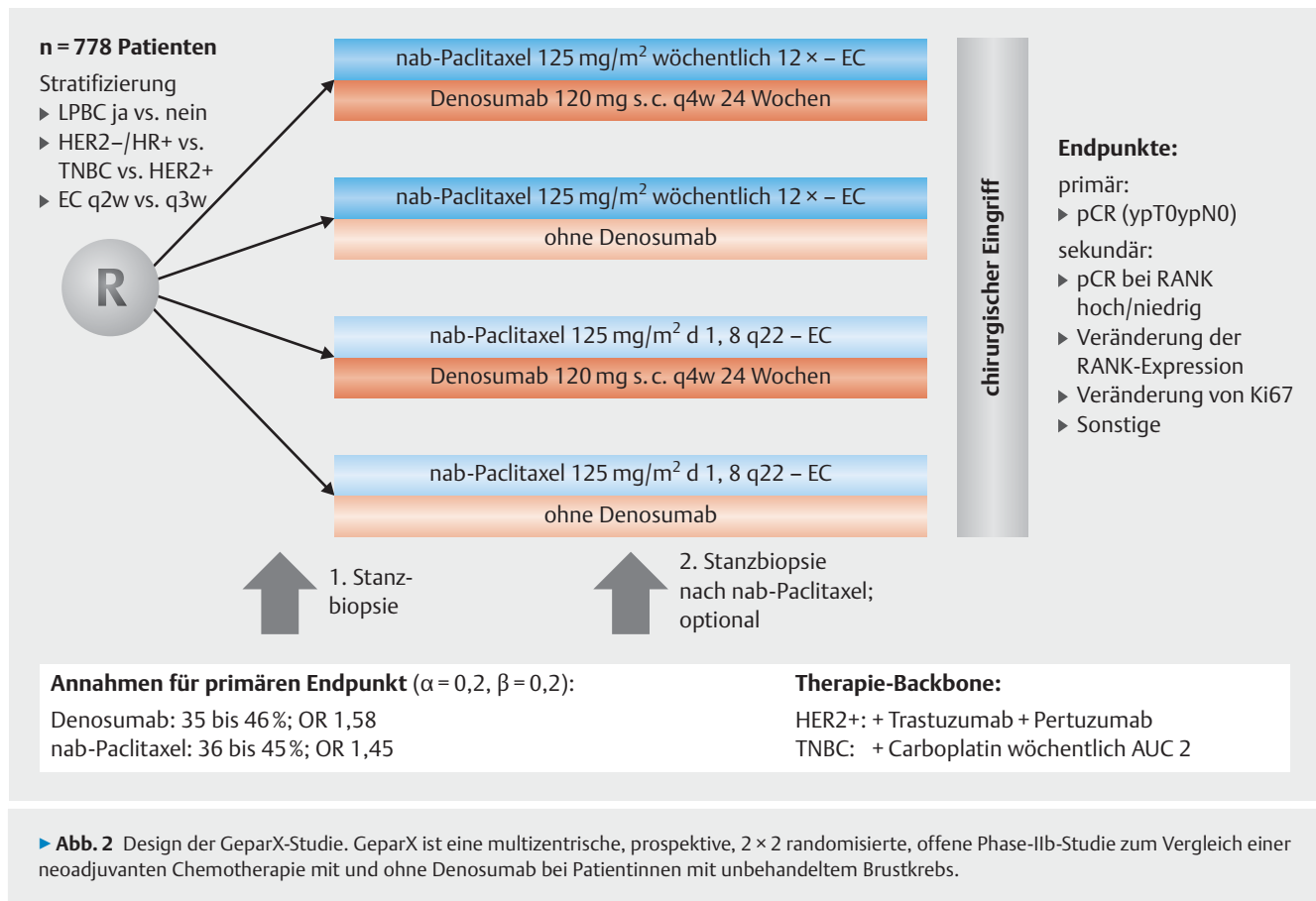
Denosumab und weitere Daten zu nab-Paclitaxel in der Neoadjuvanz

Da die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) signifikant mit dem Überleben assoziiert ist [41–43], werden verschiedene Strategien evaluiert, diese zu steigern. Nab-Paclitaxel führt im Vergleich zu Pacli-

► **Tab. 1** Gene, die entweder als Risikogene für das Mammakarzinom etabliert oder diskutiert werden.

Gen-Name	<i>BRCA1/2</i>	weitere Gene der homologen Rekombination	andere DNA-Reparatur-Gene	andere Risikogene	etablierte Brustkrebs-Risikogene
<i>APC</i>				X	
<i>ATM</i>		X			X
<i>BARD1</i>		X			X
<i>BLM</i>			X		
<i>BRCA1</i>	X				X
<i>BRCA2</i>	X				X
<i>BRIP1</i>			X		
<i>CDH1</i>				X	X
<i>CDKN2A</i>				X	
<i>CHEK2</i>			X		X
<i>EPCAM</i>				X	
<i>ERCC2</i>			X		
<i>ERCC3</i>			X		
<i>FANCC</i>		X			
<i>FANCM</i>			X		
<i>KRAS</i>				X	
<i>MEN1</i>				X	
<i>MLH1</i>			X		
<i>MRE11A</i>			X		
<i>MSH2</i>			X		
<i>MSH6</i>			X		
<i>MUTYH</i>			X		
<i>NBN</i>			X		
<i>NF1</i>				X	X
<i>PALB2</i>		X			X
<i>PMS2</i>			X		
<i>PPM1D</i>				X	
<i>PRSS1</i>				X	
<i>PTEN</i>				X	X
<i>RAD50</i>			X		
<i>RAD51C</i>		X			X
<i>RAD51D</i>		X			X
<i>RECQL</i>			X		
<i>RINT1</i>			X		
<i>SLX4</i>		X			
<i>TP53</i>				X	X
<i>XRCC2</i>		X			

taxel zu einer Steigerung der pCR, die sich letzten Endes auch in eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens überträgt [44, 45]. Die optimale Dosis von nab-Paclitaxel ist allerdings unbekannt, und in der klinischen Praxis werden verschiedene Schemata



▶ **Tab. 2** Gene, in denen Varianten bekannt sind, die zu einer Risikohöherung für das Mammakarzinom führen (nach [17]).

Gene mit Varianten mit einer Risikoerhöhung für ER-positives Mammakarzinom	Gene mit Varianten mit einer Risikoerhöhung für ER-negatives und ER-positives Mammakarzinom	Gene mit Varianten mit einer Risikoerhöhung für ER-negatives Mammakarzinom
ABHD8, ADCY9, ALK, ANKLE1, ARMT1, ATM, BRCA2, C11orf65, CASP8, CASZ1, CCDC12, CCDC170, CCNE1, CFLAR, CREBBP, ESR1, FTO, INHBB, IRX3, KDELC2, LRRN2, MDM4, MRPL34, MSI1, NBEAL2, NIF3L1, OSR1, PEX14, PIK3C2B, PPIL3, PPP1CB, PPP1R15B, RPLP0, TNFSF10, TRMT61B, TRPS1, ZCCHC24	ADCY3, AKAP9, ATAD2, ATF7IP, ATP13A1, ATXN7, BMI1, BORCS8, CCDC40, CCDC91, CD151, CDYL2, CLPTM1L, COMMD3, CRLF1, CUX1, DAND5, DNMT3A, DUSP4, DYNLRB2, EBF1, ELL, EP300, EPS8L2, EWSR1, EXO1, FBXO32, FKBP8, GATA3, GATAD2A, GATD1, GCDH, GDF15, HOOK2, HRAS, ISYNA1, JUNB, KCNN4, KRIT1, KXD1, L3MBTL3, LPAR2, MAST1, MAU2, MEF2B, MRPS18C, MRTFA, NDUFA13, NTN4, PAX9, PBX4, PIAS3, PIDD1, PLAUR, PRDX2, PSMD6, PTHLH, RCCD1, RFXANK, RIN3, RSNB1, SLC25A17, SLC25A21, SMG9, SOX13, SUGP1, TCF7L2, TERT, THOC7, TLR1, TNNI1, TRIM27, UBA52, WDYHV1, WNT7B, ZMIZ1	AFF4, AP5B1, ARHGEF38, ARRDC3, CBX6, CCND1, CDKAL1, CFL1, CHEK2, CMSS1, DYNC1I2, EFNA1, FAM189B, FGFR2, FILIP1L, FOXI1, GBA, GRHL2, HSPA4, IGFBP5, KAT5, KCTD1, KLF4, KLHDC7A, LRRC41, MAFF, MAP3K1, MAST2, MTX1, MUC1, MYC, MYEOV, NOL7, NPTXR, NRIP1, NUDT17, OVOL1, PDZK1, PIK3R3, PLA2G6, POLR3GL, POMGNT1, RANBP9, RNASEH2C, RNF115, SETBP1, SLC50A1, SUN2, TBC1D23, TBX3, TET2, TGFBR2, THBS3, TMEM184B, TOX3, TRIM46, XBP1, ZBTB38, ZCCHC10, ZFP36L1

eingesetzt. In der GeparX-Studie (▶ **Abb. 2**) wurden daher 12 Wochen nab-Paclitaxel in wöchentlicher Gabe (125 mg/m²) mit 12 Wochen nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1 und d8, q3w), jeweils gefolgt von 4 Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid (90/600 mg/m²) verglichen [46]. Triple-negative Patientinnen erhielten parallel zur taxanhaltigen Therapie wöchentliches Carboplatin

(AUC2) und Patientinnen mit positivem HER2 ein Biosimilar von Trastuzumab (ABP 980). In einem 2 × 2-armigen Studiendesign wurde zudem untersucht, inwieweit Denosumab (120 mg subkutan [s.c.], q28d) die pCR-Rate verbessert (▶ **Abb. 1**). Denosumab ist ein Anti-RANK-Ligand-Antikörper, der zur Behandlung osärer Metastasen und zur Osteoprotektion bzw. Osteoporosethe-

rapie eingesetzt wird, sowie auch und durch klinische Daten eine potenzielle Rolle bei der Prävention von Fernmetastasen gezeigt hat [47]. Während Denosumab keinen Einfluss auf die pCR-Rate hatte (41,0 vs. 42,8%, $p = 5,82$), konnte diese durch den wöchentlichen Einsatz von nab-Paclitaxel signifikant (gefordertes Signifikanzniveau: $\alpha = 0,1$) gesteigert werden (44,9 vs. 39,0%, $p = 0,062$). Der Effekt von wöchentlichem nab-Paclitaxel war vor allem bei triple-negativen Patientinnen gegeben (60,4 vs. 50,0%, $p = 0,056$). Wie zu erwarten, führte die intensivere Taxan-Behandlung aber auch zu mehr Nebenwirkungen (31,5 vs. 24,4% der Patientinnen hatten mindestens eine als schwerwiegend eingestufte Nebenwirkung). Es sollte daher abgewartet werden, inwiefern sich die intensivere nab-Paclitaxel-Behandlung auf das krankheitsfreie Überleben überträgt. Dennoch unterstützen diese Daten die Vermutung, dass beim neoadjuvanten Einsatz von nab-Paclitaxel beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) eine Dosis von 125 mg/m² durchgehend wöchentlich appliziert werden sollte. Weiterhin muss untersucht werden, ob der Einsatz von Denosumab einen Langzeitnutzen unabhängig von der pCR hat, da RANK-Liganden potenzielle Effekte auf disseminierte Mikrometastasen haben.

Pembrolizumab und Atezolizumab in der Neoadjuvanz

Ein anderes therapeutisches Prinzip zur Steigerung der pCR-Rate beim TNBC wurde bereits bei der Jahrestagung der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO) 2019 vorgestellt: in der Keynote-522-Studie führte die Hinzugabe des PD-1-Checkpointinhibitors Pembrolizumab (8 × 200 mg, q3w) zu einer NACT bestehend aus Carboplatin (4 × AUC5, q3w) und Paclitaxel-weekly (12 × 80 mg/m²) gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid (4 × 90/600 mg/m², q3w) oder Doxorubicin/Cyclophosphamid (4 × 60/600 mg/m², q3w) zu einer signifikanten Verbesserung der pCR-Rate von 51,2 auf 64,8% ($p = 0,00055$) [48]. Nach der NACT wurde die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo über 1 Jahr fortgeführt. In dieser ersten Zwischenauswertung wurde bei insgesamt guter Verträglichkeit bereits nach 18 Monaten ein deutlicher Trend in Richtung einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens beobachtet. Nun wurden die pCR-Raten in Hinblick auf verschiedene Subgruppen dargestellt [49]. Vor allem Patientinnen mit großen Tumoren (Δ -pCR im Stadium III ca. 25%) und Lymphknotenbefall (Δ -pCR: 21%) profitierten von Pembrolizumab. Der Effekt war unabhängig von der PD-L1-Expression, gemessen mit dem 22C3 pharmDX Assay [49]. Der Einsatz von Pembrolizumab beim frühen TNBC ist daher vor allem bei höherer Tumorlast eine vielversprechende Therapieoption.

Die NeoTrip-Studie untersuchte einen PD-L1-Checkpointinhibitor (4 × Atezolizumab 1200 mg, q3w) in Kombination mit einer anderen NACT (4 × Carboplatin, AUC2 und nab-Paclitaxel 125 mg/m², d1 und d8, q3w) beim TNBC [50]. Durch die zusätzliche Gabe von Atezolizumab konnte bei PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen, gemessen mit dem Ventana SP142 Assay, eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit TNBC nachgewiesen werden [48]. In der NeoTrip-Studie wurden jedoch weder im Gesamtkollektiv noch bei PD-L1-positiven Patientinnen die pCR-Rate durch Atezolizumab signifikant verbessert (43,5 vs. 40,8%) [50]. In weiteren Studien muss nun unter-

sucht werden, ob das negative Ergebnis im Vergleich zu den Ergebnissen der Keynote-522-Studie an dem Einsatz eines anderen Checkpointinhibitors lag oder ob gegebenenfalls der Chemotherapie-Backbone zu einer Veränderung der Tumor-Immunogenität führte.

Lokoregionäre Therapien

Operation nach neoadjuvanter Beurteilung immer noch notwendig

Moderne Medikamente und Therapieschemata haben zu einer erfreulich hohen Rate an pCR durch NACT und Antikörpertherapien geführt. Die Beurteilung der Ansprechrate kann das weitere lokoregionäre und systemische Vorgehen wesentlich beeinflussen. Einerseits könnte eine Deeskalation bei pCR resultieren (Verzicht auf Operation und/oder Strahlentherapie) oder eine Eskalation bei non-pCR (postneoadjuvante Therapie). Entscheidend dabei erscheint, ob eine pCR mit einer möglichst hohen Genauigkeit und somit niedrigen Falsch-negativ-Rate (FNR = fehlerhaft klinisch angenommene pCR, die pathologisch eine non-pCR ist) vorhergesagt werden kann. Um die Limitationen bildgebender Verfahren zu überwinden, werden minimalinvasive Biopsien (Vakuumbiopsie [VAB], Stanzbiopsie [CNB]) zur Vorhersage der pCR in mehreren Arbeitsgruppen untersucht.

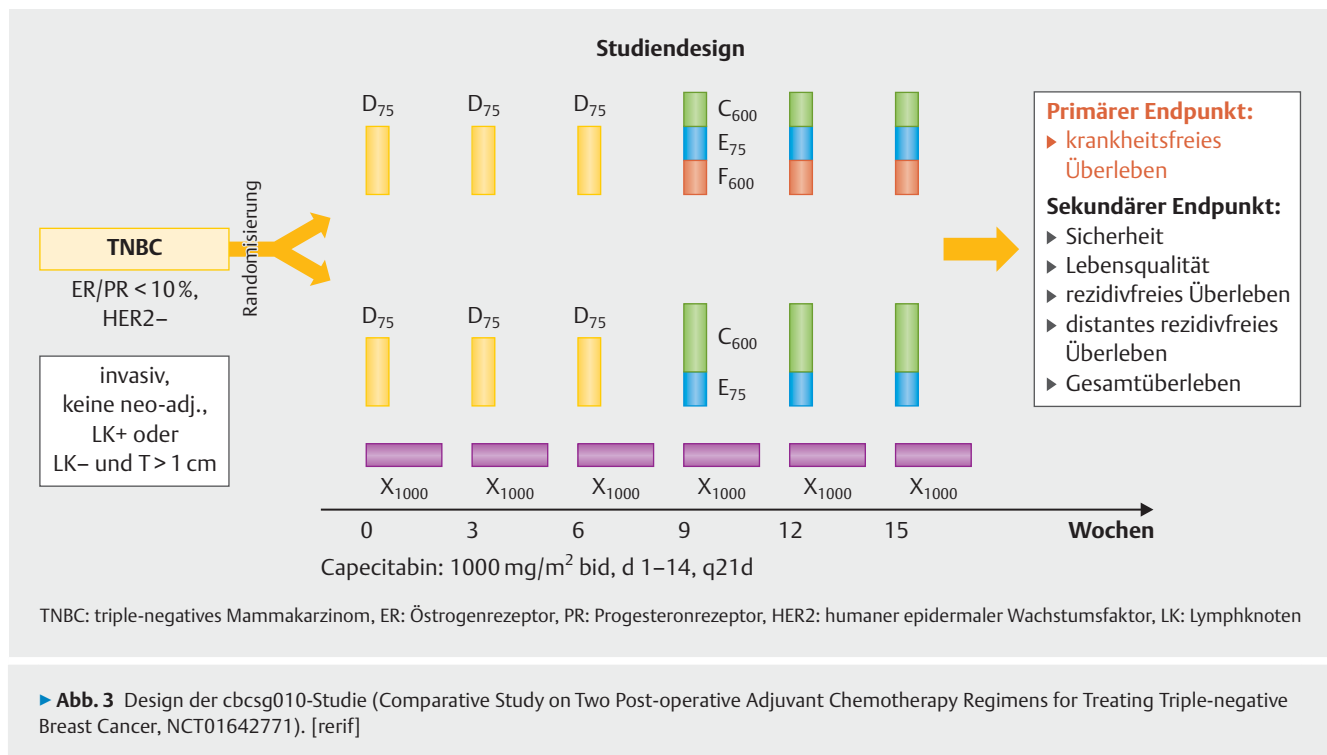
Heil et al. führten bei 398 in Deutschland neoadjuvant behandelten Patientinnen ausschließlich VAB durch und beschrieben eine FNR von 17,8% [51]. Diese Ergebnisse wurden von Tasoulis et al. bestätigt (n = 166, FNR von 18,7%) [52], wobei die Arbeitsgruppe bei 86% eine VAB und bei 14% eine CNB anwendete. Große et al. nutzten eine mammografiegesteuerte VAB und kamen auf eine FNR von 19% (n = 117). Die Detailanalyse der falsch negativen Fälle bei Heil et al. zeigen allerdings zum einen eine lediglich minimale verbliebene Tumorlast (ypTis, Tumorzellularität < 10%, etc.) und eine Reihe technischer Erklärungsansätze, was die VAB selbst angeht [51].

Bei Anwendung einer CNB lagen die FNR höher. Vrancken-Peeters et al. kamen auf eine FNR von 37% [53] (n = 167) und Basik et al. auf eine FNR von 50% (n = 98) [54].

Fazit: Die VAB erzielt ein höheres Volumen als die CNB und weist deswegen niedrigere FNR auf, d. h. weniger residuale vitale Tumorzellen werden übersehen. Trotzdem würden bei fast jeder 5. Patientin mit klinisch vermuteter Komplettremission falsche Schlüsse gezogen werden, sodass bei Deeskalation eine schlechtere Therapie und Prognose resultieren würde. Möglicherweise können multifaktorielle Algorithmen die FNR weiter senken.

Teilbrustbestrahlung

In den letzten Jahren hat die Teilbrustbestrahlung insbesondere bei Niedrigrisikopatientinnen Einzug in internationale Leitlinien gehalten [55]. Trotz dieser Empfehlungen und der Ergebnisse großer Studien [56–58] gibt es allerdings immer noch große Zurückhaltung bezüglich der Umsetzung, unter anderem aufgrund der in allen Studien mit 5 Jahren kurzen Nachbeobachtungszeit. Insofern kommt der Präsentation des 10-Jahres-Follow-ups (FU) der APBI-IMRT-Florence-Studie Ende 2019 [59] eine hohe Bedeutung zu, einer Studie, in der 520 Patientinnen über 40 Jahre mit Tumoren



unter 25 mm nach brusterhaltender Operation mit einem freien Randsaum über 5 mm 1:1 für eine Ganzbrustbestrahlung (25 × 2 Gy und 5 × 2 Gy Boost) oder eine beschleunigte Teilbrustbestrahlung (5 × 6 Gy) mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) randomisiert wurden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich lokoregionären Rezidiven, distanten Rezidiven, brustkrebsspezifischem und Gesamtüberleben. Klinisch relevante und statistisch hochsignifikante Unterschiede ergaben sich allerdings in den Nebenwirkungen – vor allem der Hauttoxizität – zugunsten der Teilbrustbestrahlung. Die Autoren folgerten, dass spätestens mit dieser Studie die Teilbrustbestrahlung als gleichwertiger Standard bei Niedrigrisikopatientinnen akzeptiert werden sollte.

Adjuvanz

Die Rolle von Capecitabin in der Adjuvanz

Die fragliche Effektivität einer zusätzlichen Therapie von Fluoropyrimidinen zu neo-/adjuvanten Therapiekonzepten war Gegenstand zahlreicher Studien in den vergangenen Jahren. In einer aktuellen Metaanalyse sollten die teils konträren Ergebnisse der Studien in diesem Bereich aggregiert evaluiert werden [60]. Eingeschlossen wurden insgesamt 15457 Patientinnen aus insgesamt 12 randomisierten prospektiven Studien, in denen Capecitabin eingesetzt wurde (GeparQuattro, ICE, FinXX, USON 01062, NSABP B-40, CreateX, CIBOMA/2004-01, GeparTRIO, GAIN, ICE II, CALGB 49907, GEICAM/2003-10). Capecitabin wurde in diesen Studien großteils als Additivum randomisiert gegen Placebo zu anthrazyklin- und taxanhaltigen Systemtherapien eingesetzt (7 Studien), in wenigen Studien als Ersatz zu anderen zytostatischen Wirkstoff-

fen (5 Studien). Primärer Endpunkt der Metaanalyse war das DFS (disease-free survival), sekundärer Endpunkt OS und die Korrelation zwischen Toxizität und Effektivität. Bei einer mittleren Nachbeobachtung von 79 Monaten zeigte sich durch die additive Hinzunahme von Capecitabin zu konventionellen Therapien ein vorteilhafter Effekt gegenüber dem Austausch durch Capecitabin (Hazard Ratio [HR]: 0,88 vs. 1,03). Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein ähnliches Bild: Durch die Addition von Capecitabin konnte ein höheres OS erreicht werden (HR: 0,83) versus der Gabe „anstelle“ eines Zytostatikums (HR: 0,95). Die höchste Effektivität zeigte sich hinsichtlich des DFS in der Analyse der biologischen Subtypen bei Patientinnen mit TNBC und der zusätzlichen Gabe von Capecitabin (HR: 0,81). Für die positiven Effekte waren in der Metaanalyse insbesondere die CREATE-X (post NAC X vs. nil), USON-01062-Studie (AC-D vs. AC-DX) und FINXX (D-CEF vs. DX-CEX) ausschlaggebend, wobei die CREATE-X-Studie in allen Analysen den mit Abstand höchsten Vorteil der postneoadjuvanten Applikation bei TNBC-Patientinnen zeigte. Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinienempfehlungen, Capecitabin sollte ausschließlich bei TNBC postneoadjuvant bei non-pCR eingesetzt werden. Die Metaanalyse zeigte darüber hinaus keine signifikante Korrelation zwischen Capecitabin-spezifischen Toxizitäten und der Effektivität.

In einer neuen, chinesischen Phase-III-Studie (cbcsg010-Studie) wurde der adjuvante Einsatz von Capecitabin beim TNBC durch Zusatz und gleichzeitig Ersatz getestet (▶ **Abb. 3**) [61]. Im klassischen FEC-DOC-Schema wird 5-FU durch Capecitabin ersetzt, während zu Docetaxel Capecitabin in einer Dosierung von 2 × 1000 mg/m² hinzugefügt wurde. Dies entspricht der Gabe von insgesamt 6 Zyklen Capecitabin. Wenngleich sich kein Unterschied im Gesamtüberleben nachweisen lassen konnte, ergab sich

immerhin trotzdem ein mit einer HR von 0,66 (Konfidenzintervall [KI]: 0,44–0,99) statistisch signifikanter Unterschied im primären Endpunkt, dem krankheitsfreien Überleben. Klinisch dürfte dieses Schema keine Tragweite haben, nachdem in beiden Armen eine febrile Neutropenierate von 16% festgestellt werden musste, obwohl knapp 40% der Patientinnen eine Dosisreduktion erfahren hatten.

Eine weitere, adjuvante Studie (POTENT-Studie) wurde ebenfalls mit einem 5-FU-Analogen, in diesem Fall mit S-1, durchgeführt [62]. Bei S-1 handelt es sich um eine Kombination aus Tegafur, Gimeracil und Oteracil in einem molaren Verhältnis von 1:0,4:1, die 2-mal täglich in einem Schema mit 2 Weeks on/1 Week off verabreicht wird. Die Studie schloss nur hormonrezeptorpositive, intermediate- bis high-risk, japanische Patientinnen ein und setzte S-1 für die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit der als Standard gewählten, endokrinen Therapie ein. Erstaunlicherweise ist dies also eine Studie, die (im Gegensatz zu allen Empfehlungen), parallel eine endokrine Therapie mit einer Chemotherapie kombinierte. Das Ergebnis in Bezug auf den primären Endpunkt, das invasive DFS, ist positiv mit einer HR von 0,63 (95%-KI: 0,49–0,81) zugunsten der Kombination mit S-1 [62]. Dies ist umso erstaunlicher, als Tamoxifen und S-1 sich in der Zellkultur antagonisieren. Zusammenfassend sind die führenden Daten zum Einsatz von Fluoropyrimidinen in asiatischen Kollektiven erhoben worden. Asiaten zeigen pharmakogenomische Besonderheiten, die eine erhöhte Wirksamkeit von 5-FU-Analoga mit sich bringt. Man sollte also generell vorsichtig sein, diese Daten überzubewerten und nach wie vor die Indikationsstellung bei Kaukasierinnen streng halten und ausführlich mit der Patientin diskutieren.

Pertuzumab in der Adjuvanz – zusätzliche Analysen der APHINITY-Studie

Die APHINITY-Studie hat einen statistisch signifikanten, wenngleich eher moderaten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben der Gesamtkohorte der Patientinnen mit frühem, HER2-überexprimierendem Brustkrebs gezeigt, die vergleichend adjuvant mit Trastuzumab oder zusätzlich mit Pertuzumab über 12 Monate behandelt wurden [63]. Von November 2011 bis August 2013 wurden 4805 Patienten 1:1 randomisiert, 2400 Patienten erhielten zusätzlich zu der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Pertuzumab und 2405 ein Placebo. Die primäre Analyse wurde im Dezember 2016 nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,4 Monaten publiziert. In der ITT-Population war das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben 94,1% in der Pertuzumab-Gruppe und 93,2% in der Placebogruppe (HR 0,81, 95%-KI 0,66–1,00; $p=0,045$) [63]. In der Gruppe der hormonrezeptornegativen Patientinnen war die HR 0,76 [63]. Dies hat zu einer Zulassung für die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab in der adjuvanten Risikopopulation geführt.

Nun wurden die Interimsanalysen nach 74,1 Monaten FU veröffentlicht [64]. Dabei zeigte sich nach median 74 Monaten kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR 0,85, 95%-KI 0,67–1,07; $p=0,171$) [64]. In der ITT-Population war das invasive krankheitsfreie Überleben jetzt nach 6 Jahren 90,6% für Trastuzumab und Pertuzumab versus 87,8% für Trastuzumab. In der nodal-negativen Gruppe ergab

sich kein Unterschied (IDFS 95,0 vs. 94,9%) zwischen den beiden Gruppen. Die geringen Unterschiede im IDFS zugunsten Pertuzumab waren nach 6 Jahren unabhängig vom Hormonrezeptorstatus (HR-negativ IDFS 89,5 vs. 87%, Δ 2,5%, 95%-KI –0,7–5,6 und HR-positiv IDFS 91,2 vs. 88,2%, Δ 3%, 95%-KI 0,8–5,2) und nicht wie in der Voranalyse ausgeprägter im hormonrezeptornegativen Arm. Es wurden keine zusätzlichen Toxizitätsprobleme berichtet. Die nächste geplante Überlebensanalyse ist in 2½ Jahren terminiert. Somit ergibt sich hauptsächlich für die nodal-positiven Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung eine Indikation in der adjuvanten Therapie zur Doppelblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab. Nach der Einführung von Trastuzumab in der Adjuvanz [65–67] können jetzt durch die Ergänzung mit Pertuzumab wohl nur noch kleinere, aber dennoch signifikante Schritte für einen kurativen therapeutischen Ansatz in der adjuvanten Situation erzielt werden. Für die mit Pertuzumab und Trastuzumab neoadjuvant behandelten Patientinnen ergeben sich nun 2 Behandlungsoptionen. Für die Gruppe der Frauen mit einer kompletten Remission nach der neoadjuvanten Therapie kann analog der APHINITY-Studie die Doppelblockade für insgesamt 1 Jahr fortgesetzt werden, allerdings ist auch Trastuzumab alleine eine Option in dieser Situation, da keine Daten vorliegen, die diese beiden Therapiemöglichkeiten nach pcR nach dualer Blockade verglichen haben. Für die Patientin mit einer fehlenden kompletten Remission steht – belegt durch die KATHERINE-Studie [68] – eine Behandlung mit T-DM1 in der Adjuvanz zur Verfügung.

Endokrine Therapie in der Adjuvanz

Die Einführung und Implementierung der adjuvanten Antihormontherapie ist eine der erfolgreichsten Maßnahmen zur Reduktion der Mortalität des Mammakarzinoms. In einer kürzlich gezeigten Analyse von gepoolten Daten der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) wurden mehr als 82 000 hormonrezeptorpositive Mammakarzinompatientinnen mit T1- oder T2-Tumoren, die innerhalb von randomisierten Studien eine 5-jährige adjuvante endokrine Therapie erhalten hatten, analysiert [69]. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass sich die Prognose der Patientinnen seit dem Jahr 2000 signifikant verbessert hat. In der nodal-positiven Patientinnengruppe, deren Erstdiagnose im Jahr 2000 oder später erfolgte, war das Risiko, in den Jahren 5–9 nach Diagnosestellung an einer Fernmetastasierung zu erkranken, um 25% reduziert im Vergleich zu den Patientinnen, deren Erkrankung vor dem Jahr 2000 diagnostiziert wurde (relatives Risiko [RR] 0,75, 95%-KI: 0,69–0,82) [69]. Für die nodal-negativen Patientinnen konnte eine ähnliche Reduktion des proportionalen Risikos für Fernmetastasen gezeigt werden [69]. Die Analyse zeigte, dass mit dem differenzierten Einsatz der adjuvanten Therapien eine Verbesserung der Prognose der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatienten erreicht werden kann [69].

Dass dabei auch die Art und Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie eine Rolle spielt, zeigen die Daten aus der 10-Jahres-Analyse der NSBAP-B42-Studie [70]. In der Studie erhielten knapp 4000 Patientinnen nach einer 5-jährigen adjuvanten endokrinen Therapie bestehend aus Tamoxifen und/oder Aromatasehemmer für weitere 5 Jahre den Aromatasehemmer Letrozol oder Placebo. Das 10-Jahres-Gesamtüberleben war in den beiden Gruppen mit 86,1 bzw. 85,5% zwar nicht unterschiedlich, in der Letrozol-Grup-

pe ergab sich durch die erweiterte adjuvante Therapie jedoch eine signifikante Verbesserung im DFS um 4% (HR 0,84, 95%-KI: 0,74–0,96). Letrozol führte dabei nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der osteoporotisch bedingten Knochenfrakturen oder der arteriellen thromboembolischen Ereignisse. Die Ergebnisse zeigen erneut, dass die erweiterte endokrine Therapie auch mit Aromatasehemmer nach entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung für bestimmte Patientinnengruppen erwogen werden kann [70].

CDK4/6-Inhibitor und endokrine Therapie in der Neoadjuvanz vs. Chemotherapie

In der CORALLEEN-Studie konnten erste Einblicke in Bezug auf den Vergleich von Chemotherapie mit der adjuvanten Situation beim Mammakarzinom in Bezug auf die CDK4/6-Inhibitoren gewonnen werden [71]. In der Phase-II-Studie wurden 106 postmenopausale hormonrezeptorpositive Luminal-B-Patientinnen (nach PAM50 Test identifiziert) randomisiert, erhielten eine Therapie mit Letrozol + Ribociclib vs. 4 Zyklen AC Chemotherapie und wurden anschließend operiert. Die endokrine Kombinationstherapie erzielte ein vergleichbares Ansprechen zum Zeitpunkt der Operation, gemessen anhand des Anteils mit ROR Niedrig-Risiko-Score, jedoch mit deutlich niedrigeren Toxizitäten. Die Ergebnisse für die chemotherapiefreie Kombination sind vielversprechend für zukünftige neoadjuvante Konzepte.

Weitere aktive adjuvante Studien zu CDK4/6-Inhibitoren und endokriner Therapie in Deutschland

Nachdem die Studien zu Palbociclib (Pallas [72]) und Abemaciclib (MonarchE [73]) die Rekrutierung bereits abgeschlossen haben, hat nun im Januar 2020 die Rekrutierung zur adjuvanten Studie mit Ribociclib und endokriner Therapie (Natalee-Studie [74]) in Deutschland begonnen, die voraussichtlich bis Ende des Jahres offen bleiben wird für den Einschluss von Patientinnen.

Digitale Medizin beim Mammakarzinom

Automatisierte Diagnostik in Pathologie und Radiologie

Mit der automatisierten Identifikation von Tumoren mit einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) durch „machine learning“-Algorithmen [75] und der Validierung automatisierter Brustkrebserkennung im Screening [76, 77] gibt es 2 prominente Beispiele für Anwendungen des Maschinlernens, die für Mammakarzinompatientinnen von Bedeutung sein können.

Künstliche Intelligenz wurde in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit zum Mammografie-Screening [78], welche auch eine große Resonanz in der Presse erreicht hat, untersucht [79, 80]. In dieser Studie mit insgesamt über 130 000 Frauen wurde ein System, das mit künstlicher Intelligenz trainiert wurde, mit 6 Radiologen verglichen und konnte in der Gesamtschau eine bessere Genauigkeit erreichen als jeder der menschlichen Gutachter. Die AUC der künstlichen Intelligenz lag bei 0,74, während die der menschlichen Gutachter zwischen 0,58 und 0,68 lagen. Es wird geschlussfolgert, dass diese Systeme somit bereit wären, um in klinischen

Studien prospektiv auf ihre Genauigkeit und Effizienz getestet zu werden [78].

Ausblick

Es ist bemerkenswert, dass die Datenlage zu bestimmten Substanzen wie Capecitabin oder die Daten zur adjuvanten Antihormontherapie in großen, gepoolten Untersuchungen eine stabile Analyse wichtiger, klinischer Fragestellungen ermöglichen. Vor dem Hintergrund der Digitalisierung der Medizin werden solche Möglichkeiten in der Zukunft sicher zunehmen. Während sich die Daten zu einigen Fragestellungen konsolidiert haben, sind zurzeit einige vielversprechende neue Studien in der adjuvanten Situation mit Palbociclib (Rekrutierung abgeschlossen), Abemaciclib (Rekrutierung abgeschlossen) und Ribociclib (Rekrutierung offen) begonnen worden, die ggf. in der mittelfristigen Zukunft berichtet werden.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Referenten- und Beraterhonorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi Sankyo, Hexal und Pfizer erhalten. F. O. hat Referenten- und Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, Cellex, Eisai, Gilead, Hexal, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Riemser, Roche, Servier, Shire, Tesaro und Teva erhalten. H.-C.K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, Teva, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche, Genomic Health, Theramex, ClinSol und onkowissen.de sowie Reiseförderungen von Carl Zeiss meditec, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer LIV Pharma, Genomic Health, Tesaro und Daiichi Sankyo erhalten und hält Aktien von Theraclion und Phaon Scientific. P. A. F. hat Honorare von Novartis, Pfizer, Roche, Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Merck-Sharp & Dohme, Eisai, Puma und Teva erhalten. Die Forschungsaktivitäten seiner Einrichtung werden finanziell von Novartis and Biontech unterstützt. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, Teva und Pfizer sowie Reiseförderungen von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre und Teva sowie Reiseförderungen von Celgene, Pfizer, Teva und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Genomic Health und Roche und hat Honorare für Vorträge sowie medizinische Schulungen von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac, onkowissen.de, ClinSol und Eisai erhalten. V. M. hat Referentenhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag sowie Beraterhonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo and Eisai, Lilly, Tesaro und Nektar erhalten. E. B. hat Honorare von Novartis, Hexal und onkowissen.de für Beratungstätigkeiten, die Leitung klinischer Forschungsvorhaben bzw. medizinische Schulungen erhalten. A. S. hat Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und pro-

medicis GmbH erhalten. W.J. hat Honorare und Forschungsstipendien von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi und Tesaro erhalten. F.S. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen und Roche und hat Vortragshonorare von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer erhalten. A.W. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai, Celgene, Teva, Hexal, AstraZeneca, Sirtex und MSD und hat Vortragshonorare von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche, Amgen, Eisai, Lilly, AstraZeneca, Genomic Health, ClinSol und onkowissen.de erhalten. D.L. hat Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, ClinSol, Lilly, Loreal, MSD, Novartis, onkowissen.de, Pfizer, Tesaro und Teva erhalten. T.N.F. war Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche und hat Vortragshonorare von Amgen, Celgene, Daiichi Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer erhalten. M.T. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche und hat Vortragshonorare von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health und AstraZeneca erhalten. M.W. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche. J.H. gibt an, Referentenvermittlungshonorare von Celgene, Novartis und Roche zu erhalten und ist Berater/Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Celgene, Novartis und Roche.

Literatur

- [1] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 224–245
- [2] Thill M, Jackisch C, Janni W et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019; 14: 247–255
- [3] Welslau M, Hartkopf AD, Muller V et al. Update Breast Cancer 2019 Part 5 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies in Patients with Advanced Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 1090–1099
- [4] Schutz F, Fasching PA, Welslau M et al. Update Breast Cancer 2019 Part 4 – Diagnostic and Therapeutic Challenges of New, Personalised Therapies for Patients with Early Breast Cancer. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 1079–1089
- [5] Kolberg HC, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 470–482
- [6] Wunderle M, Olmes G, Nabieva N et al. Risk, Prediction and Prevention of Hereditary Breast Cancer – Large-Scale Genomic Studies in Times of Big and Smart Data. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 481–492
- [7] 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
- [8] Robson M, Im S-A, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [9] 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
- [10] Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–566
- [11] 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
- [12] 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
- [13] Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response – final results from GeparSixto. *Ann Oncol* 2018. doi:10.1093/annonc/mdy460
- [14] Wunderle M, Gass P, Haberle L et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 85–94
- [15] Shimelis H, LaDuca H, Hu C et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst* 2018. doi:10.1093/jnci/djy106
- [16] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1190–1196
- [17] 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
- [18] Wu L, Shi W, Long J et al. A transcriptome-wide association study of 229,000 women identifies new candidate susceptibility genes for breast cancer. *Nat Genet* 2018. doi:10.1038/s41588-018-0132-x
- [19] 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
- [20] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017; 551: 92–94
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [31] Ghossaini 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
- [32] 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
- [33] 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
- [34] 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
- [35] Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet* 2018. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
- [36] Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii: djv036
- [37] 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
- [38] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii: dju397
- [39] 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
- [40] 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
- [41] 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
- [42] Cortazar P, Geyer CE jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1441–1446
- [43] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011; 11: 486
- [44] 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
- [45] 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
- [46] Blohmer J, Link T, Kümmel S et al. Investigating denosumab as an add-on treatment to neoadjuvant chemotherapy and two different nab-paclitaxel schedules in a 2x2 design in primary breast cancer – First results of the GeparX study. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-01*
- [47] Gnant M, Pfeiler G, Steger GG et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 339–351
- [48] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121
- [49] Schmid P, Park YH, Ferreira M et al. KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early triple-negative breast cancer: pathologic complete response in key subgroups and by treatment exposure, residual cancer burden, and breast-conserving surgery. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS3-03*
- [50] 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*
- [51] Heil J, Pfof A, Sinn H et al. Diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image-guided vacuum-assisted breast biopsy: results of a prospective multicenter trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS5-03*
- [52] Tasoulis M, Lee H, Yang W et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict the presence of residual cancer: A multi-institutional pooled analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS5-04*
- [53] Vrancken Peeters MTFD, van Loevezijn A, van der Noordaa MEM et al. Toward omitting breast surgery in patients with a pathologic complete response after neoadjuvant systemic treatment: interim analysis of the MLCRA trial (Minimally Invasive Complete Response Assessment). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS5-06*
- [54] Basik M, Cecchini RS, De Los Santos JF et al. Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS5-05*
- [55] Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73–79
- [56] Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–1277
- [57] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229–238
- [58] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603–613
- [59] Meattini I, Saieva C, Lucidi S et al. Accelerated partial breast or whole breast irradiation after breast conservation surgery for patients with early breast cancer: 10-year follow up results of the APBI IMRT Florence randomized phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS4-06*
- [60] van Mackelenberg M, Seither F, Möbus V et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15,457 patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: S1-07*
- [61] Li J, Yu K, Pang D et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for triple-negative breast cancer (cbcs010): An open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS1-08*
- [62] Toi M, Imoto S, Ishida T et al. Addition of S-1 to endocrine therapy in the post-operative adjuvant treatment of hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer: A multicenter, open-label, phase 3 randomized trial (POTENT trial). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; 2019: GS1-09*

- [63] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131
- [64] Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4–11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; 2019: GS1-04
- [65] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672
- [66] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684
- [67] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
- [68] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [69] Pan H, Braybrooke J, Gray R et al. Improvements in long-term outcome for women with estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: Analyses of 82,598 women in the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) database. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; 2019: GS2-04
- [70] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC et al. Ten-year results from NRG Oncology/NSABP B-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor+ breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant therapy with an aromatase inhibitor (AI). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; 2019: GS4-01
- [71] Gavilá J, Saura C, Pascual T et al. Primary results of SOLTI-1402/COR-ALLEEN phase 2 trial of neoadjuvant ribociclib plus letrozole versus chemotherapy in PAM50 Luminal B early breast cancer: An open-label, multicenter, two-arm, randomized study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; 2019: GS2-06
- [72] clinicaltrials.gov. NCT02513394. PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of Palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer (PALLAS). NIH US National Library of Medicine 2015. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513394>; Stand: 17.11.2018
- [73] clinicaltrials.gov. NCT03155997. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE). NIH US National Library of Medicine 2017. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>; Stand: 17.11.2018
- [74] 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–TPS597
- [75] Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019. doi:10.1093/annonc/mdz116
- [76] Pisano ED. AI shows promise for breast cancer screening. *Nature* 2020; 577: 35–36
- [77] Ellmann S, Wenkel E, Dietzel M et al. Implementation of machine learning into clinical breast MRI: Potential for objective and accurate decision-making in suspicious breast masses. *PLoS One* 2020. doi:10.1371/journal.pone.0228446
- [78] McKinney SM, Sieniek M, Godbole V et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020; 577: 89–94
- [79] Künstliche Intelligenz erkennt Tumore besser als Mediziner. *BILD* 2020. Online: <https://www.bild.de/ratgeber/2020/ratgeber/brustkrebs-frueherkennung-kuenstliche-intelligenz-erkennt-tumore-67043612.bild.html>; Stand: 10.01.2020
- [80] Grady D. A.I. Is Learning to Read Mammograms. *The New York Times* 2020. Online: <https://www.nytimes.com/2020/01/01/health/breast-cancer-mammogram-artificial-intelligence.html>; Stand: 01.01.2020