

Update Mammakarzinom 2023 Teil 3 – Expertenmeinungen zu Brustkrebs in frühen Krankheitsstadien

Update Breast Cancer 2023 Part 3 – Expert Opinions of Early Stage Breast Cancer Therapies



Autoren

Hans-Christian Kolberg¹, Andreas D. Hartkopf², Tanja N. Fehm³, Manfred Welslau⁴, Volkmar Müller⁵, Florian Schütz⁶, Peter A. Fasching⁷, Wolfgang Janni², Isabell Witzel⁸, Christoph Thomssen⁹, Milena Beierlein⁷, Erik Belleville¹⁰, Michael Untch¹¹, Marc Thill¹², Hans Tesch¹³, Nina Ditsch¹⁴, Michael P. Lux¹⁵, Bahriye Aktas¹⁶, Maggie Banys-Paluchowski¹⁷, Cornelia Kolberg-Liedtke¹⁸, Achim Wöckel¹⁹, Nadia Harbeck²⁰, Elmar Stickeler²¹, Rupert Bartsch²², Andreas Schneeweiss²³, Johannes Ettl²⁴, David Krug²⁵, Florin-Andrei Taran²⁶, Diana Lüftner^{27,28}, Rachel Würstlein²⁰

Institute

- | | |
|---|---|
| <p>1 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop</p> <p>2 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm</p> <p>3 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf</p> <p>4 Onkologie Aschaffenburg, Aschaffenburg</p> <p>5 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg</p> <p>6 Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer, Speyer</p> <p>7 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen</p> <p>8 Universitätsspital Zürich, Klinik für Gynäkologie, Zürich, Schweiz</p> <p>9 Department of Gynaecology, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale)</p> <p>10 ClinSol GmbH & Co. KG, Würzburg</p> <p>11 Clinic for Gynecology and Obstetrics, Breast Cancer Center, Gynecologic Oncology Center, Helios Klinikum Berlin Buch, Berlin</p> <p>12 Agaplesion Markus Krankenhaus, Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Frankfurt am Main</p> <p>13 Oncology Practice at Bethanien Hospital, Frankfurt am Main</p> <p>14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Augsburg, Augsburg</p> <p>15 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Paderborn</p> <p>16 Department of Gynecology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig</p> | <p>17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck</p> <p>18 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Essen, Essen</p> <p>19 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg</p> <p>20 Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCC Munich LMU, LMU University Hospital, Munich</p> <p>21 Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Integrated Oncology (CIO Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf), University Hospital of RWTH Aachen, Aachen</p> <p>22 Medical University of Vienna, Department of Medicine I, Division of Oncology, Vienna, Österreich</p> <p>23 National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg</p> <p>24 Klinikum Kempten, Klinikverbund Allgäu, Klinik für Frauenheilkunde und Gynäkologie, Kempten</p> <p>25 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Strahlentherapie, Kiel</p> <p>26 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Freiburg, Freiburg</p> <p>27 Immanuel Hospital Märkische Schweiz, Buckow</p> <p>28 Medical University of Brandenburg Theodor-Fontane, Brandenburg</p> |
|---|---|

Key words

breast cancer, therapy recommendation, chemotherapy, endocrine therapy

Schlüsselwörter

Brustkrebs, Therapieempfehlung, Chemotherapie, Antihormontherapie

eingereicht 29.6.2023
angenommen 27.7.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1117–1126

DOI 10.1055/a-2143-8125

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

Peter A. Fasching, MD

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

 Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-2143-8125>

ZUSAMMENFASSUNG

In einem 2-jährigen Rhythmus fand in St. Gallen in früheren Jahren und nun in Wien die „St. Gallen (SG) International Breast Cancer Conference“ statt. Dieses Jahr (2023) wurde diese Konferenz, die sich mit der Behandlung von Patientinnen in Frühstadien des Mammakarzinoms beschäftigt, zum 18. Mal durchgeführt. Am Ende dieser 4-tägigen Veranstaltung wird eine Panel-Abstimmung abgehalten, bei der ein Expertengremium über aktuelle kontroverse Themen bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen in Frühstadien abstimmt. Hierbei werden die Fragen meistens so formuliert, dass klinisch realistische Fälle – oft in verschiedenen Modifikationen – vorgestellt werden. Diese Übersichtsarbeit berichtet von den Abstimmungsergebnissen und fasst die mit den jeweiligen Fragen verbundene Datenlage zusammen.

ABSTRACT

The St. Gallen (SG) International Breast Cancer Conference is held every two years, previously in St. Gallen and now in Vienna. This year (2023) marks the eighteenth edition of this conference, which focuses on the treatment of patients with early-stage breast carcinoma. A panel discussion will be held at the end of this four-day event, during which a panel of experts will give their opinions on current controversial issues relating to the treatment of early-stage breast cancer patients. To this end, questions are generally formulated in such a way that clinically realistic cases are presented – often including poignant hypothetical modifications. This review reports on the outcome of these discussions and summarises the data associated with individual questions raised.

Hintergrund

Die Brustkrebskonferenz in Wien „St. Gallen International Breast Cancer Conference“ beschäftigt sich mit der Therapie von Patientinnen mit Frühstadien des Mammakarzinoms. Nach 3 Tagen, an denen überwiegend Übersichtsvorträge zu den wichtigen Themengebieten referiert werden, kommt es am 4. Tag zu einer Panel-Abstimmung über wichtige Themengebiete in der Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Die Fragen und deren Antworten sind in dieser Arbeit festgehalten (Supplement Tab. S1), welche von den St.-Gallen-Panelisten (SG-Panelisten; Supplement Tab. S2) bewertet worden waren. Des Weiteren werden einige ausgewählte Themenkomplexe in den wissenschaftlichen Kontext gerückt, sodass eine differenzierte Hintergrundinformation zur Verfügung steht bei der Beurteilung der Fragen.

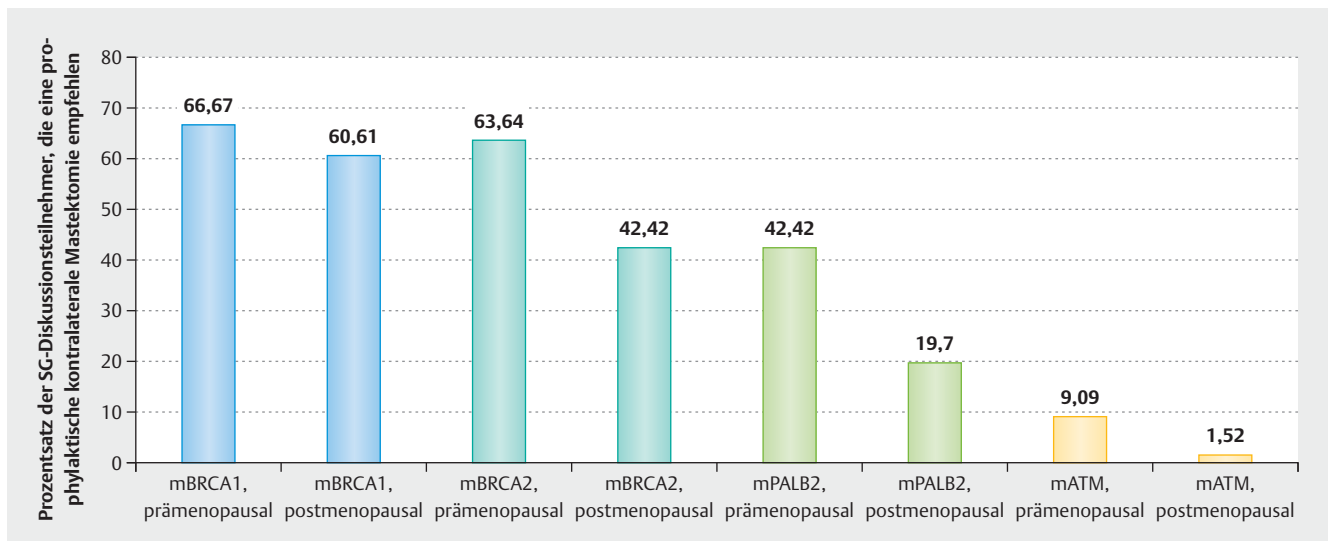
Lebensqualität und Survivorship

Eine Studie, die seit der Brustkrebskonferenz in San Antonio 2022 im Hinblick auf ihre klinische Relevanz für die Patientinnen diskutiert wurde, ist die POSITIVE-Studie. In diese Studie wurden junge Patientinnen unter einer Antihormontherapie eingeschlossen, die einen Kinderwunsch hatten. Es wurde ermittelt, wie die Rück-

fallrate war, wenn für maximal 2 Jahre die endokrine Therapie unterbrochen wurde. Von den 516 eingeschlossenen Patientinnen wurden ca. 75% schwanger, und 44 hatten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten einen Rückfall [1]. In Wien/St. Gallen wurden 2 Fälle vorgestellt, zum einen eine prämenopausale Patientin mit mehr als 3 positiven Lymphknoten (hohes Rückfallrisiko) und eine noch relativ junge Frau mit Perspektive auf eine erhaltene Fertilität nach Ende der endokrinen Therapie (28 Jahre alt). In beiden Fällen hatte die Mehrzahl der SG-Panelisten (ca. 78%) nicht dafür gestimmt, dem Vorgehen der POSITIVE-Studie zu folgen (Supplement Tab. S1; Fragen 4 und 5). Anscheinend hat das hohe Rückfallrisiko der vorgestellten Fälle und die Perspektive für eine Schwangerschaft nach Ende der regulären endokrinen Therapie die Experten davon abgehalten, die endokrine Therapie unterbrechen zu wollen. Es bleibt abzuwarten, wie die Daten der POSITIVE-Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit klinisch bewertet werden.

Genetik

Auch wenn eine Reihe von Brustkrebsrisikogenen wissenschaftlich etabliert werden konnten [2–8] und ca. 40% des familiären Brustkrebsrisikos erklärbar ist [9], sind die Mutationsfrequenzen für die meisten etablierten Brustkrebsrisikogene niedrig. Nach



► **Abb. 1** Darstellung der Ergebnisse über mehrere Fragen, wie viele der SG-Panelisten eine kontralaterale Mastektomie bei Brustkrebspatientinnen in verschiedenen Situationen und mit verschiedenen festgestellten Keimbahnmutationen empfehlen würden (mBRCA1: BRCA1-Keimbahnmutation; mBRCA2: BRCA2-Keimbahnmutation; mPALB2: PALB2-Keimbahnmutation; mATM: ATM-Keimbahnmutation).

BRCA1/2-Mutationen gehören *PALB2*-Mutationen mit zu den häufigsten Mutationen der Keimbahn. Die Frequenz unter Brustkrebspatientinnen ist jedoch mit 0,5–2% immer noch sehr niedrig, und in Individuen ohne Brustkrebs ist die Mutationsfrequenz ca. 0,1% [3]. Deswegen wird für die meisten Gene, die im Rahmen einer Paneltestung genotypisiert werden [10], die individuelle Evidenz für präventive und therapeutische Maßnahmen schwer zu erheben sein, alleine wegen der niedrigen Fallzahlen. Vor diesem Hintergrund waren die Abstimmungen im SG-Panel von besonderem Interesse. Hier wurden vom SG-Panel Meinungen zur kontralateralen prophylaktischen Mastektomie abgefragt für Patientinnen, die eine neue Mammakarzinomdiagnose und die Diagnose einer Mutation in verschiedenen Brustkrebsrisikogenen erhalten haben. Die Abstimmungsergebnisse sind in ► **Abb. 1** dargestellt. Es lässt sich feststellen, dass die SG-Panelisten bei niedrigerem Lebenszeitrisiko und bei postmenopausalen Patientinnen weniger motiviert sind, eine kontralaterale Mastektomie zu empfehlen als bei Patientinnen mit höherem Risiko und niedrigerem Alter. Insbesondere bei mittleren Risikokonstellationen gehen die Meinungen noch deutlich auseinander (z.B. bei *PALB2*-Mutationen oder bei postmenopausalen Patientinnen mit *BRCA2*-Mutation). Diese Ergebnisse passen gut zu den Lebenszeit-Risikoeinschätzungen, die vom Breast Cancer Association Consortium (BCAC) veröffentlicht wurden (► **Abb. 2**) [3].

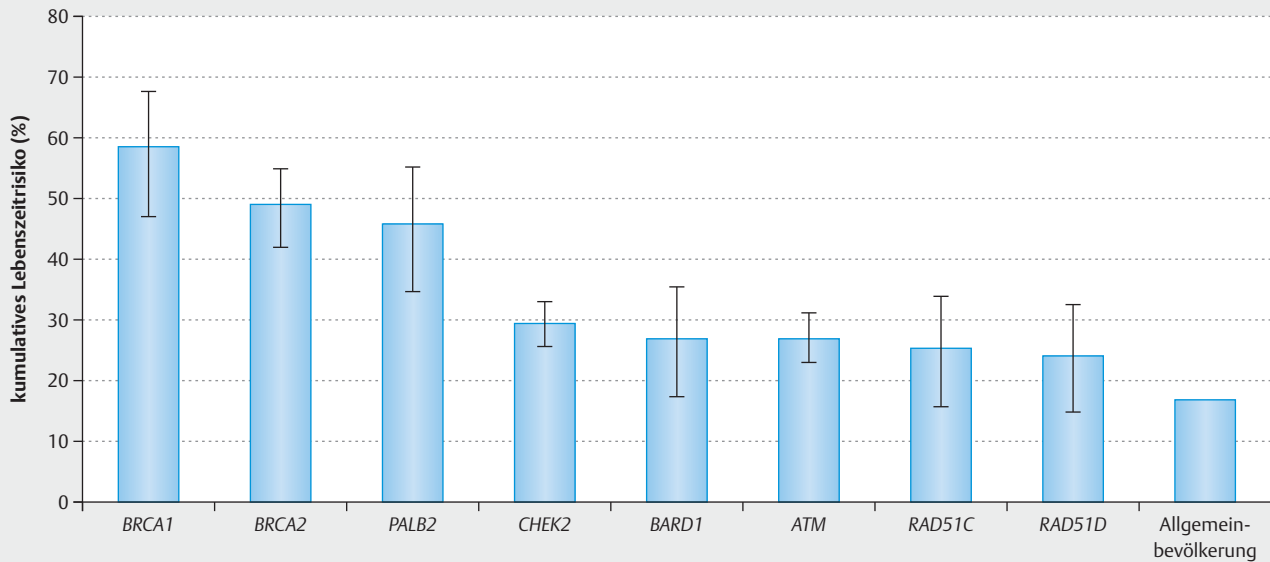
Adjuvante endokrine Therapie und Chemotherapieentscheidungen bei HRpos/HER2neg Patientinnen

Endokrine Therapien und Abemaciclib

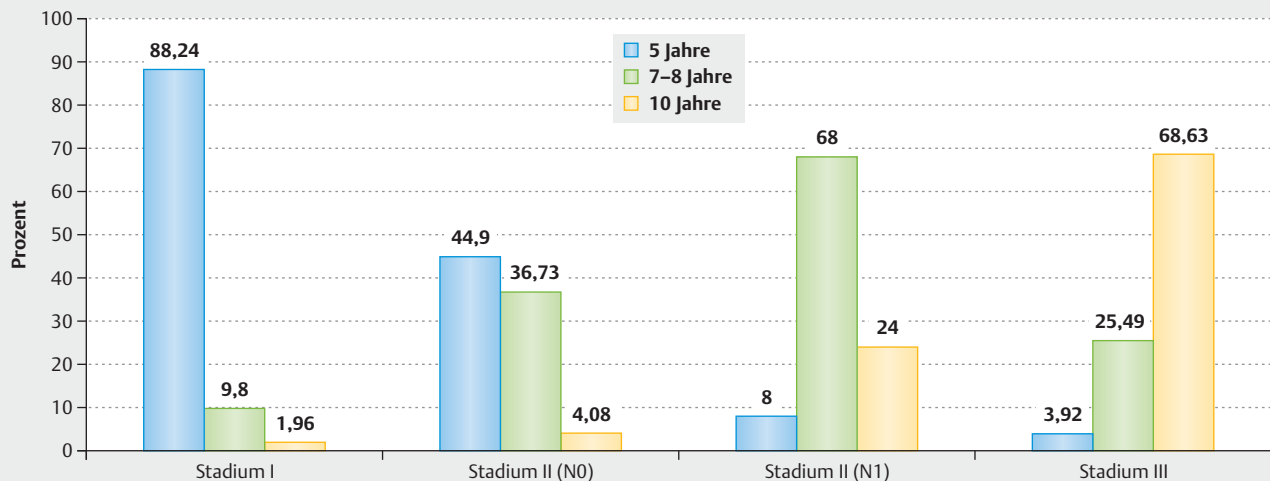
Die hauptsächlichen Fragen, die in der adjuvanten endokrinen Therapie diskutiert werden, sind:

- die Länge der adjuvanten endokrinen Therapie,
- der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib bislang zugelassen),
- der Einsatz von Aromatasehemmern + ovarieller Funktionssuppression (OFS) bei prämenopausalen Patientinnen,
- die Hinzunahme von OFS zu einer Therapie mit Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen.

In Bezug auf die Indikation für eine Chemotherapie wurden verschiedene Biomarker etabliert, die Patientinnen mit einer exzellenten Prognose zuverlässig identifizieren können [11–14]. Bei Patientinnen in der Prämenopause ist die Situation komplexer, weil prinzipiell 3 verschiedene endokrine Therapien (Tamoxifen, Tamoxifen + GnRH-Analagon und Aromatasehemmer + GnRH-Analagon) zur Verfügung stehen. Die Suppression der ovariellen Funktion (OFS) mit GnRH-Analoga ist eine wirksame Medikation zum Ausschalten der Ovarfunktion. Nach einer Chemotherapie haben jedoch ein Großteil der prämenopausalen Patientinnen eine persistente chemotherapieinduzierte Amenorrhö [15–17]. Somit beeinflussen sich Risiko, Indikation zur Chemotherapie und Nutzung der endokrinen Therapie in der Prämenopause gegenseitig.



► **Abb. 2** Lebenszeitrisiko bis zum 80. Lebensjahr für die 8 validierten Brustkrebsrisikogene [3] (Abbildung aus [65]).



► **Abb. 3** Abstimmungsergebnis für verschiedene Stadien eines HRpos/HER2neg Mammakarzinoms in Bezug auf die Länge der endokrinen Therapie.

In Bezug auf die Länge der endokrinen Therapie zeigt sich bei den SG-Panelisten ein klarer Trend, dass die Länge der Therapie vom Stadium abhängig gemacht wird (► **Abb. 3, Fragen 74 bis 77**). Interessanterweise nimmt eine Länge von 7–8 Jahren bei allen Stadien eine relevant große Gruppe von Patientinnen ein. Die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses basierend auf der Vielzahl der durchgeführten Studien scheint die Dauer von 7–8 Jahren Gesamtherapiedauer als Favoriten zu bestimmen [18–26]. Ein genomischer Test scheint nicht vonnöten zu sein (**Fragen 78 und 79**), um die Dauer der endokrinen Therapie festzulegen.

Bislang gibt es positive Studien für 2 CDK4/6-Inhibitoren, die monarchE-Studie [27–29] und die NATALEE/TRIO-033-Studie [30]. Abemaciclib ist für Patientinnen mit einem hohen Risiko bereits zugelassen. In Europa basiert die Zulassung auf den Patientinnen entsprechend der Kohorte I. Dies waren Patientinnen mit mindestens 4 positiven Lymphknoten oder 1–3 positiven Lymphknoten und zusätzlich einem Tumor von mindestens 5 cm Größe oder einem Tumor-Grading von 3. In den USA war die Nutzung von Abemaciclib zusätzlich vom Biomarker Ki-67 abhängig. Dies wurde von der wissenschaftlichen und klinischen Gemeinschaft immer wieder kritisiert [31,32]. Dies sah auch die Mehrzahl der

SG-Panelisten so (77,27%, **Frage 80**). In der Tat hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Indikation kürzlich angepasst, sodass die Kriterien in den USA nun denen in Europa entsprechen [33]. Im Zusammenhang mit der Indikationsfindung für Abemaciclib wird die genaue Prognosebestimmung der Patientinnen in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen. So ist z. B. auch die Bestimmung des Lymphknotenstatus im Kontext des momentanen klinischen Vorgehens für das axilläre Staging von Bedeutung. Nicht immer werden 4 Lymphknoten entnommen. So wurde im SG-Panel beispielhaft auf die Situation eingegangen, dass bei einer axillären Sentinel-Knoten-Biopsie nur 1 Lymphknoten entnommen wurde und dieser auch Tumorzellen enthielt. Mit einem Grading von 2 und einer Tumorgröße von 2,3 cm erhielt diese Beispielpatientin eine adjuvante Chemotherapie. Ein relevanter Anteil der SG-Panelisten (33,6%) hätte die axilläre Resektion ausgedehnt, um sicherzustellen, dass alle Informationen für eine Indikationsstellung für Abemaciclib vorhanden sind (Supplement Tab. S1, **Frage 81**). Die meisten Kollegen hätten keine weitere Therapie durchgeführt (44,4%). In der Literatur sind einige Modelle beschrieben, die das Risiko für weitere Lymphknoten ausrechnen [34]. Bei dem in **Frage 81** vorgestellten Fall beträgt das Risiko für weitere positive Lymphknoten mit dem MSKCC-Rechner 15% [35] und mit dem MD Anderson-Rechner 26% [36], wenn man sonst durchschnittliche Patientinnen- und Tumorcharakteristika annimmt. Unklar ist, ob die SG-Panelisten das Risiko auch so einschätzten und die Verteilung der gegebenen Antworten auf diesem angenommenen Risiko basiert, oder ob intuitiv ein anderes Risiko angenommen wurde.

Chemotherapie bei HRpos/HER2neg Patientinnen

Klinisch eine der wichtigen Fragen unserer Zeit ist, welchen HRpos/HER2neg Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann. Dementsprechend war ein großer Themenblock bei der Abstimmung der SG-Panelisten diesem Thema gewidmet. Für verschiedene Szenarien wurden Abstimmungen durchgeführt. Dabei wurde klar, dass der Recurrence Score insbesondere bei jungen Patientinnen (in diesem Fall 34 Jahre) eine große Rolle bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie spielte. Bei dem Fallbeispiel der 34-jährigen Patientin hatten 90% der Panelisten die Intention, eine Chemotherapie zu geben, wenn mindestens 1 Lymphknoten befallen war und der Recurrence Score 21 betrug. In derselben Konstellation bei einer 47-jährigen Patientin waren nur noch 57% von der Chemotherapie überzeugt (Supplement Tab. S1, **Fragen 86 und 92**). Gegebenenfalls waren die SG-Panelisten geleitet von der kürzlich vorgestellten Subgruppenanalyse der TailorX-Studie, in welcher der Effekt der Chemotherapie bei nodal negativen Patientinnen untersucht worden war [37]. In der Analyse wurde ein Vorteil der Chemotherapie insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen gezeigt, die einen Recurrence Score von mindestens 21 hatten und zusätzlich ein hohes klinisches Risiko. In dieser Gruppe war der absolute Unterschied für das fernmetastasenfreie Überleben 11,7% nach 12 Jahren, wenn vor der endokrinen Therapie zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt worden war [37].

Von einer Tamoxifen-Monotherapie ohne vorherige Chemotherapie auf der anderen Seite waren die SG-Panelisten in 92,2% der Fälle nur dann überzeugt, wenn die Patientin 47 Jahre war, kei-

ne befallenen Lymphknoten hatte und der Recurrence Score 11 oder weniger betrug. Alle Abstimmungsergebnisse für die Fallvariationen sind in ► **Abb. 4** wiedergegeben, und weitere Fragen zu dem Thema finden sich in der Supplement-Tab. S1, **Fragen 83 bis 103**.

Triple Negative Therapy und BRCA-assoziierte Tumoren

Für Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom und erhöhtem Rückfallrisiko wurden in den letzten Jahren die beiden Therapieoptionen Olaparib [38, 39] und Pembrolizumab [40, 41] in das Therapiemanagement aufgenommen.

Pembrolizumab in der adjuvanten Situation

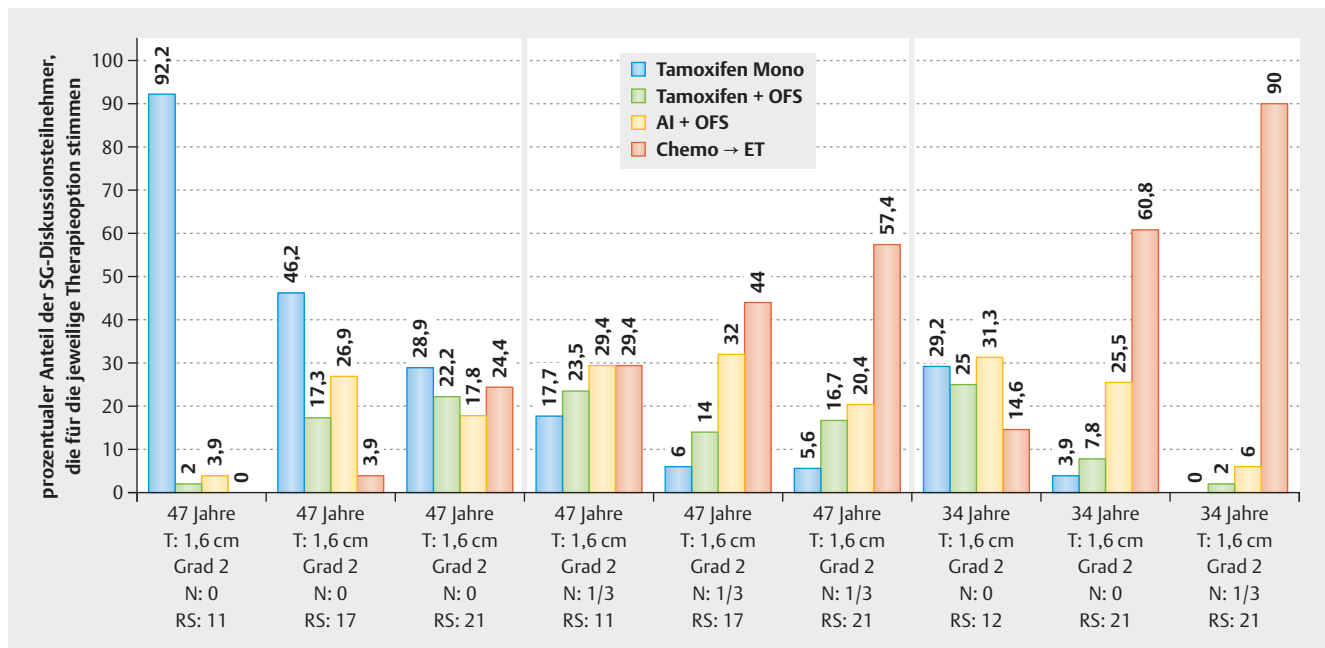
Insbesondere das Studiendesign der Keynote-522-Studie hatte einige Fragen aufgeworfen, die in einigen Ländern mehr oder weniger prominent diskutiert worden waren [42]. Auch die SG-Panelisten stellten sich einigen dieser Kontroversen.

Offensichtlich ist die Frage, ob eine Pembrolizumab-Therapie nach einer pCR nach der neoadjuvanten Therapie fortgeführt werden sollte. Mit knapp 60% war die Mehrzahl der SG-Panelisten dafür, die Therapie in jedem Fall fortzusetzen (Supplement Tab. S1, **Frage 107**). In der Keynote-522-Studie wurde in Kombination mit dem Pembrolizumab keine dosisdichte Chemotherapie gegeben. Dies führt natürlich zu der Frage, ob eine dosisdichte Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab gegeben werden sollte, so wie es bei Patientinnen mit erhöhten Rückfallrisiko der Therapiestandard sein sollte [43]. Dem gegenüber stehen Überlegungen, dass eine dosisdichte Therapie in Kombination mit Pembrolizumab nicht getestet wurde und auch die Toxizität dieses Regimens nicht bekannt ist. Knapp 30% der SG-Panelisten gaben an, dass sie eine dosisdichte Chemotherapie vor dem Hintergrund durchführen würden, auch in Kombination mit Pembrolizumab (**Frage 106**). Der Rest der SG-Panelisten würde dies nicht befürworten bzw. war sich unsicher in Bezug auf diese Frage.

Auch wenn die Kriterien für eine Pembrolizumab-Therapie durch die Keynote-522-Studie vorgegeben sind (Tumor von mindestens 2 cm oder mindestens 1 positiver Lymphknoten), wurde die Frage diskutiert, ob auch Patientinnen mit kleineren Tumoren ohne positive Lymphknoten eine neoadjuvante Therapie mit Chemotherapie und Pembrolizumab erhalten sollten. Diese Frage wurde nur von 4,6% der SG-Panelisten mit „ja“ beantwortet (**Frage 109**). Somit bleiben die meisten Kolleginnen und Kollegen hier im Rahmen der Zulassung. Es gibt Daten aus kleineren einarmigen Studien, bei denen auch Patientinnen im Stadium I mit Chemotherapie und Pembrolizumab behandelt worden waren [44]. Die pCR-Raten schienen vergleichbar mit denen der Keynote-522-Studie.

BRCA-assoziierte Tumoren

Im Falle einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* kommt zusätzlich die Frage auf, ob zusätzlich zu Pembrolizumab nach neoadjuvanter Therapie eine Behandlung mit Olaparib durchgeführt werden sollte. Bei dem gegebenen Gesamtüberlebensvorteil mit Olaparib ist der PARP-Inhibitor eine Therapie, die in den meisten nationalen und internationalen Therapieleitlinien empfohlen wird.



► **Abb. 4** Wahl der Therapie unter den SG-Panelisten für verschiedene Szenarien bei der Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HRpos/HER2neg Mammakarzinom (T: Tumgröße; N: Nodalstatus; RS: Oncotype Recurrence Score).

Die SG-Panelisten widmeten sich dieser Frage für den Fall einer Patientin, die nach neoadjuvanter Therapie mit Chemotherapie und Pembrolizumab keine pCR erreicht hatte (**Frage 114**). Die große Mehrheit der SG-Panelisten empfahl die Gabe von Olaparib (insgesamt 86%). Insgesamt 62% der SG-Panelisten würden die Therapien kombinieren und 24% würden sie in Sequenz durchführen. Capecitabin spielte bei den SG-Panelisten im Rahmen der gestellten Frage bei dieser Patientin mit einer *BRCA1*-Mutation keine Rolle.

Im Falle einer Patientin mit HRpos/HER2neg Mammakarzinom stellt sich bei einer Keimbahnmutation in *BRCA1* oder *BRCA2* die Frage der Kombination oder Sequenz mit Abemaciclib. Hierfür wurde eine Patientin konstruiert mit einer *BRCA2*-Mutation und einem hohen Rückfallrisiko (**Frage 115**). Knapp die Hälfte der SG-Panelisten befürworteten eine sequenzielle Gabe. Eine Kombinationstherapie wird in der Regel nicht befürwortet, und war keine Antwortmöglichkeit. Wichtig ist zu bemerken, dass in der OlympiA-Studie die adjuvante endokrine Standardtherapie zusammen mit Olaparib gegeben wurde [39].

Während bei Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation mit TNBC-Tumoren im Stadium II oder III die meisten SG-Panelisten (78%) eine platinhaltige Chemotherapie gefordert hatten (**Frage 104**), stellt sich die Frage bei Patientinnen mit *BRCA1/2*-Mutation leicht anders dar. Hier stimmten nur 37% der SG-Panelisten klar für eine platinhaltige Chemotherapie. Dies geht z. B. mit den Daten der GeparSixto einher. In dieser Studie, die für oder gegen eine platinhaltige Chemotherapie randomisiert hatte, stellte sich heraus, dass Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Mutation auch auf eine platinfreie Chemotherapie extrem gut ansprechen und es eher die Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutation sind, die von einer Therapie mit Platin profitieren [45].

HER2-positive Erkrankung

Bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung sind mit Trastuzumab, Pertuzumab [46–48] und T-DM1 3 Standardtherapien etabliert [49]. Auch das Neratinib ist für die spätere Therapiesituation zugelassen [50–52]. Neuerungen sind z. B. von der Destiny-Breast05-Studie zu erwarten, die T-DM1 postneoadjuvant mit Trastuzumab-Deruxtecan vergleicht [53]. Diese Studie rekrutiert noch.

Dementsprechend sind keine großen Kontroversen abgestimmt worden. Die Mehrzahl der SG-Panelisten sind sich einig, dass bei kleinen Tumoren eine Chemotherapie mit Paclitaxel-Monotherapie möglich ist (**Frage 111**) und dass nach einer neoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab, Taxan und Platin und erreichter pCR Pertuzumab nach der Operation in der adjuvanten Situation nicht fortgeführt werden muss (**Frage 112**).

Oligometastatic Disease

Die Grenzen zwischen palliativer und kurativer Therapieintention verschieben sich

Einige retrospektive Untersuchungen konnten zeigen, dass Patientinnen mit prognostisch günstigem Brustkrebs in der fortgeschrittenen Situation ein besseres Gesamtüberleben haben (Hazard Ratios zwischen 0,6 und 0,7), wenn sie lokal wie eine Patientin in Frühstadien behandelt wurde (inklusive Operation und Strahlentherapie) [54–58]. Vor dem Hintergrund ist diese Therapiestrategie zwar akzeptiert, jedoch kann argumentiert werden, dass die meisten Patientinnen trotzdem an ihrer fortgeschrittenen Tumorerkrankung versterben werden und die Überlegungen

in Bezug auf die Nebenwirkungen und unerwünschten Effekte der Therapie im Vordergrund stehen sollten [58]. Daten mit einem hohen Evidenzniveau zu dem Thema sind nicht vorhanden.

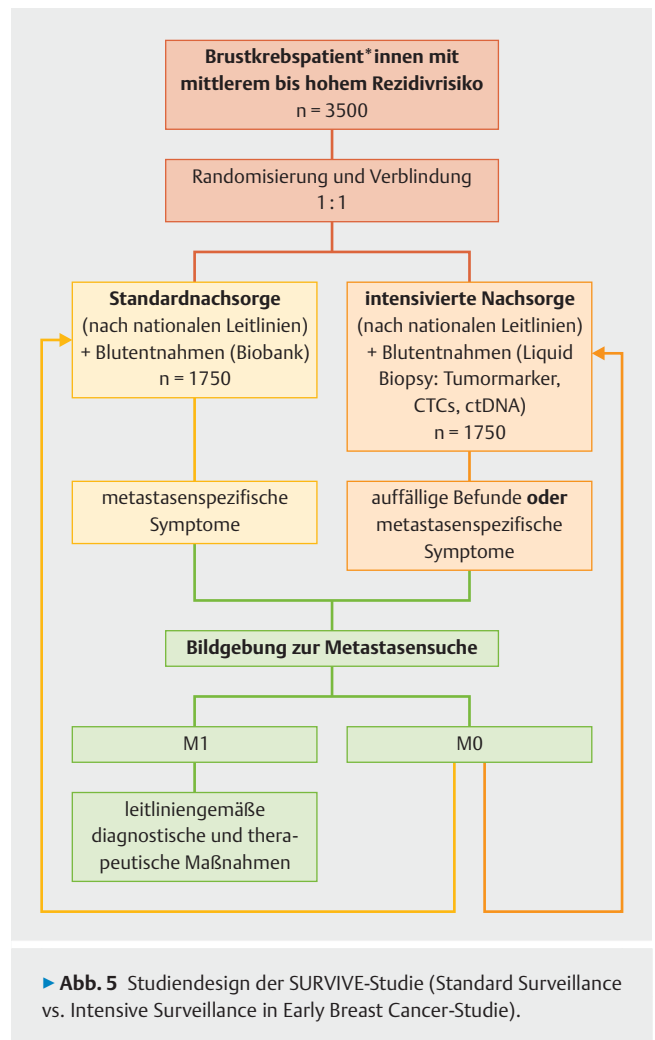
In diesem Zusammenhang sind 3 Fragen gestellt worden (**Frage 118 bis 120**). Es wurden 3 verschiedene Fälle mit oligometastasierter Erkrankung vorgestellt, eine triple-negative Patientin und 2 HER2-positive Patientinnen (eine hormonrezeptorpositiv und die andere hormonrezeptornegativ). Für alle Fälle votierten die SG-Panelisten für eine umfangreiche Therapie der Primärerkrankung (57–68%) analog zur Situation von Patientinnen im Frühstadium. Mit den neuen Therapieoptionen, mit denen schon in der metastasierten Situation ein Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen werden konnte (CDK4/6-Inhibitoren, Trastuzumab-Deruxtecán, Sacituzumab-Govitecan), wird diese Frage mit Sicherheit weiter an Relevanz gewinnen.

Molecular Diagnostics

Analyse von ctDNA noch nicht klinische Routine bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom

In mehreren Studien konnte der prognostische Mehrwert einer Bestimmung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) für Patientinnen mit Frühstadien gezeigt werden [59–61]. Es ist gut vorstellbar, dass zirkulierende Tumor DNA einen bedeutsamen Beitrag bei der Prognostizierung und Therapieplanung für Patientinnen mit Frühstadien des Mammakarzinoms leisten wird. Auch in der weiteren Nachsorge kann davon ausgegangen werden, dass eine Indikation für eine aktive Erkrankung von Nutzen sein kann. Mit Tumormarkern und zirkulierenden Tumorzellen ist bereits gezeigt worden, dass auch 2 Jahre nach der Primärdiagnose eine weitere Einteilung in prognostische Gruppen möglich ist [62, 63].

Es muss jedoch angemerkt werden, dass trotz der Fortschritte bei den ctDNA-Bestimmungen in der frühen Therapiesituation noch keine Studien durchgeführt worden sind, die entweder zum Zeitpunkt der Primärdiagnose oder im weiteren Krankheitsverlauf ctDNA in eine Therapie- oder Therapiemanagemententscheidung einbezogen haben. Somit sind die Antworten auf die Fragen der SG-Panelisten auch relativ eindeutig (**Fragen 122 bis 126**). Fast alle SG-Panelisten glauben, dass ctDNA-Testungen zurzeit noch nicht als Routinetestung durchgeführt werden sollten (86%), und dass erst prospektive Studien zu dem Thema durchgeführt werden sollten (89%). Auch sollten Ergebnisse aus klinischen Studien zurzeit noch nicht genutzt werden, um Routine-Therapieentscheidungen zu unterstützen. Die in Deutschland zurzeit rekrutierende SURVIVE-Studie (<https://www.survive-studie.de>) [64] beschäftigt sich genau mit diesem Thema. Das Studiendesign der SURVIVE-Studie ist in **Abb. 5** dargestellt. In diese Studie werden Patientinnen eingeschlossen, die ein hohes Rezidivrisiko haben. Die Primärtherapie darf nicht länger als 2 Jahre abgeschlossen sein. Die Patientinnen werden randomisiert in einen Arm, in dem eine intensivierte Nachsorge stattfindet basierend auf regelmäßigen Untersuchungen von individualisierten (informativen) ctDNA-Bestimmungen. Hierfür wird der Primärtumor auf Mutationen untersucht. Dieses individuelle Mutationsprofil wird dann in der Blutabnahme zusätzlich zu etablierten Tumormarkern und zirkulierenden Tumorzellen untersucht.



Die Datenlage zu dem interessanten Biomarker ctDNA wird in den nächsten Jahren wahrscheinlich deutlich zunehmen. Zusätzlich zum Messen der Tumoraktivität geben ctDNA-Bestimmungen auch Hinweise auf das genomische Profil der Tumoraktivität und könnten somit Therapieentscheidungen bei einem entsprechend positiven Test beeinflussen.

Ausblick

Weitere Aspekte zu histopathologischen Faktoren, dem duktalem Carcinoma in situ, dem männlichen Brustkrebs, der Strahlentherapie, zu operativen Therapien und den Knochentherapien sind ebenfalls in Supplement Tab. S1 zu finden.

Die Abstimmungen des SG-Panels in Wien stellen ein Stimmungsbild von vielen internationalen Kolleginnen und Kollegen dar (Supplement Tab. S2) und berücksichtigt deswegen auch anteilig die Präferenzen verschiedener Länder und Gesundheitssysteme. Es ist nicht auszuschließen, dass dies auch bei den Abstimmungen berücksichtigt wurde und die SG-Panelisten in diesem Sinne abgestimmt haben.

Da die Durchführung von onkologischen Therapien immer eine Individualentscheidung zwischen Patientin und den Versorgenden darstellt, sind insbesondere die Fallvariationen von großem Wert,

weil sie wie bei keiner anderen Konferenz die Trends beleuchten, die leichte Veränderungen in der Krankheitskonstellation bewirken. Dies sollte den Patientinnen und den Behandelnden helfen, ihre Situation und Ihren Standpunkt besser einzuordnen.

Supplement

- Supplement Tab. S1: Fragen der Abstimmung unter den St.-Gallen-Panelisten.
- Supplement Tab. S2: Panelisten der St.-Gallen-Konferenz 2023 (nach [66]).

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firmen onkowissen.de, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche, 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. erhielt Vergütungen und Reisezuschüsse von AstraZeneca, Gilead, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo und Pfizer.

M. B.-P. erhielt Vergütungen für Vorträge und eine beratende Rolle von Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, AstraZeneca, Amgen, Samsung, MSD, GSK, Daiichi-Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition, Pierre Fabre und eine Studienförderung von Mammotome, Endomag und Merit Medical.

E. B. erhielt Vergütungen von Gilead, Ipsen, Sanofi, Sandoz, SunPharma, AstraZeneca, Novartis, Hexal, BMS, Lilly, Pfizer, Roche, MSD, BBraun und onkowissen.de für klinisches Forschungsmanagement und/oder medizinische Bildungsaktivitäten.

N. D. erhielt Vergütungen von MSD, Roche, AstraZeneca, Teva, Pfizer, Novartis, Seagen, Gilead, MCI Healthcare.

P. A. F. meldet private Vergütungen von Novartis, Zuschüsse von Biontech, private Vergütungen von Pfizer, private Vergütungen von Daiichi-Sankyo, private Vergütungen von AstraZeneca, private Vergütungen von Eisai, private Vergütungen von Merck Sharp & Dohme, Zuschüsse von Cepheid, private Vergütungen von Lilly, private Vergütungen von Pierre Fabre, private Vergütungen von SeaGen, private Vergütungen von Roche, private Vergütungen von Hexal, private Vergütungen von Agendia, private Vergütungen von Gilead.

T. N. F. war Mitglied von Beratungsgremien für Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer und Roche und erhielt Vergütungen für Vorträge von Amgen, Celgene, Daiichi-Sankyo, Roche, Novartis und Pfizer.

A. D. H. erhielt Vergütungen als Redner und Berater von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene, Lilly, MSD, Eisai, Teva, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Hexal und Pfizer.

N. H. erhielt Vergütungen für Vorträge und/oder Beratungen von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Exact Sciences, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz, Seagen.

W. J. erhielt Forschungszuschüsse und/oder Vergütungen von Sanofi-Aventis, Daiichi-Sankyo, Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, GSK, Eisai, Cellgene und Johnson & Johnson.

H.-C. K. erhielt Vergütungen von Pfizer, Seagen, Novartis, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemsler, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lilly, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi-Sankyo und MSD, Reisebeihilfen von Carl, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Tesaro und besitzt Aktien von Theraclion SA und Phaon Scientific GmbH.

D. L. erhielt Vergütungen von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, High5md, Gilead, GSK, Loreal, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, Seagen, Teva.

M. P. L. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Eisai, Gilead, Exact Sciences, Pierre Fabre, Grünenthal, Daiichi-Sankyo, PharmaMar und Roche und erhielt Vergütungen für Vorträge von MSD, Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Exact Sciences, Daiichi-Sankyo, Grünenthal, Gilead, AstraZeneca und Eisai. Er ist Mitglied des Redaktionsausschusses von medactuell von medac.

V. M. erhielt Vergütungen als Redner von Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Teva, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape, Gilead. Vergütungen als Berater von Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Sanofi, Seagen, Gilead. Institutionelle Forschungsförderung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech. Reisezuschüsse: Roche, Pfizer, Daiichi-Sankyo.

E. S. erhielt Vergütungen von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Tesaro, Aurikamed GmbH, Pfizer, Seagen, Pierre Fabre, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH, Onkowissen TV.

A. S. erhielt Forschungszuschüsse von Celgene, Roche, Vergütungen von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Bayer, Celgene, Clinsol, Connect-medica, Gilead, GSK, I-MED, Lilly, MCI Deutschland, Metaplan, MSD, Nanostring, Novartis, Onkowissen.de, Promedica, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Streamedup, Teva, Tesaro, Thieme und Reisebeihilfe von Celgene, Pfizer, Roche.

F. S. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen und Roche und erhielt Vergütungen für Vorträge von Roche, AstraZeneca, MSD, Novartis und Pfizer.

H. T. erhielt Vergütungen von Novartis, Roche, Celgene, Teva, Pfizer, AstraZeneca und Reisebeihilfe von Roche, Celgene und Pfizer.

C. T. erhielt Vergütungen für Beratungsgremien und Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Seagen, Vifor.

M. T. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Clovis, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead Science, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen und Roche und erhielt Vergütungen für Vorträge von Amgen, Clovis, Daiichi-Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Organon, Pfizer, Seagen, Exact Sciences, Viatrix, Vifor und AstraZeneca und erhielt Studienfinanzierungen von Exact Sciences und Endomag. Manuskript-Beihilfe wurde erhalten von Amgen, ClearCut, pfm medical, Roche, Servier, Vifor.

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

M. W. war Mitglied von Beratungsgremien für AstraZeneca, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche.

I. W. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Daiichi-Sankyo, Lilly, Pfizer und erhielt Vergütungen als Redner von AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

A. W. war Mitglied von Beratungsgremien für Novartis, Lilly, Amgen, Pfizer, Roche, Tesaro, Eisai und erhielt Vergütungen für Vorträge von Novartis, Pfizer, Aurikamed, Roche, Celgene.

R. W. erhielt Vergütungen, Reisebeihilfe von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Boeringer Ingelheim, Carl Zeiss, 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, Seattle Genetics/Seagen, Tesaro Bio, Teva, Veracyte, Viatrix.

Die anderen Autoren melden für diese besondere Arbeit keinen Interessenkonflikt an.

Literatur

- [1] Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; 2022: GS4-09. doi:10.1056/NEJMoa2005936
- [2] Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 440–451. doi:10.1056/NEJMoa2005936
- [3] 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
- [4] Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304–311. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414
- [5] Fasching PA, Yadav S, Hu C et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer-Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1619–1630. doi:10.1200/JCO.20.01200
- [6] Rhiem K, Auber B, Briest S et al. Consensus Recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast Care (Basel)* 2022; 17: 199–207. doi:10.1159/000516376
- [7] Rhiem K, Bucker-Nott HJ, Hellmich M et al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J* 2019; 25: 455–460. doi:10.1111/tbj.13257
- [8] Hauke J, Horvath J, Gross E et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 1349–1358. doi:10.1002/cam4.1376
- [9] 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. doi:10.1007/s10549-018-4797-8
- [10] Foulkes WD. The ten genes for breast (and ovarian) cancer susceptibility. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 259–260. doi:10.1038/s41571-021-00491-3
- [11] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
- [12] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826. doi:10.1056/NEJMoa041588
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Wang Y, Li Y, Liang J et al. Chemotherapy-Induced Amenorrhea and Its Prognostic Significance in Premenopausal Women With Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Front Oncol* 2022; 12: 859974. doi:10.3389/fonc.2022.859974
- [16] Guerrero A, Gavila J, Folkler E et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol* 2013; 24: 674–679. doi:10.1093/annonc/mds464
- [17] 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
- [18] Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
- [19] Gray RG, Rea D, Handley K et al., and on behalf of the aTTom Collaborative Group. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 18_suppl, 5-5
- [20] Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M et al. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 233–240. doi:10.1007/s10549-013-2629-4
- [21] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271. doi:10.1093/jnci/dji250
- [22] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1604700
- [23] Jakesz R, Greil R, Gnant M et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845–1853. doi:10.1093/jnci/djm246
- [24] 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
- [25] Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1458–1467. doi:10.1016/S1470-2045(21)00352-1
- [26] Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 395–405. doi:10.1056/NEJMoa2104162
- [27] 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
- [28] 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
- [29] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.; monarchE Committee Members and Investigators. 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
- [30] Slamon D, Stroyakovskiy D, Yardley D et al. Phase III NATALEE trial of ribociclib + endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *ASCO Annual Meeting 2023*; 2023: LBA500
- [31] Tarantino P, Burstein HJ, Lin NU et al. Should Ki-67 be adopted to select breast cancer patients for treatment with adjuvant abemaciclib? *Ann Oncol* 2022; 33: 234–238. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.004
- [32] Royce M, Mulkey F, Osgood C et al. US Food and Drug Administration Expanded Adjuvant Indication of Abemaciclib in High-Risk Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3456–3457. doi:10.1200/JCO.23.00615

- [33] United States Food and Drug Administration (FDA). FDA expands early breast cancer indication for abemaciclib with endocrine therapy. 2023. Online (Stand: 03.04.2023): <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-early-breast-cancer-indication-abemaciclib-endocrine-therapy>
- [34] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2800–2808. doi:10.1200/jco.2008.19.7418
- [35] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases. 2023. Online (Stand: 02.04.2023): <https://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>
- [36] MD Anderson Cancer Center. Breast Cancer Nomogram to Predict Additional Positive Non-SLN, without Neoadjuvant Chemotherapy. 2023. Online (Stand: 03.04.2023): http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/bc_nomogram2
- [37] Sparano J, Gray RJ, Makower D et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; 2022: GS1-05
- [38] 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
- [39] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
- [40] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
- [41] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
- [42] Bonadio RC, Tarantino P, Testa L et al. Management of patients with early-stage triple-negative breast cancer following pembrolizumab-based neoadjuvant therapy: What are the evidences? *Cancer Treat Rev* 2022; 110: 102459. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102459
- [43] Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)* 2021; 16: 214–227. doi:10.1159/000516419
- [44] Fasching PA, Hein A, Kolberg HC et al. Pembrolizumab in combination with nab-paclitaxel for the treatment of patients with early-stage triple-negative breast cancer – A single-arm phase II trial (Neo-Immunoboost, AGO-B-041). *Eur J Cancer* 2023; 184: 1–9. doi:10.1016/j.ejca.2023.01.001
- [45] 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. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007
- [46] 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. doi:10.1056/NEJMoa1703643
- [47] Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1448–1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
- [48] Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. Updated Results of Aphinity at 8.4 years median follow up. *ESMO Virtual Plenary 2022*; July 14, 2022
- [49] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [50] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1688–1700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9
- [51] Chan A, Moy B, Mansi J et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer* 2021; 21: 80–91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
- [52] Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367–377. doi:10.1016/S1470-2045(15)00551-3
- [53] Clinicaltrials.gov. A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). 2022. Online (Stand: 28.12.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319>
- [54] Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 9–16. doi:10.1007/s10549-009-0670-0
- [55] Gnerlich J, Dueker JM, Jeffe DB et al. Patient and tumor characteristics associated with primary tumor resection in women with Stage IV breast cancer: analysis of 1988–2003 SEER data. *Breast J* 2008; 14: 538–542. doi:10.1111/j.1524-4741.2008.00644.x
- [56] Le Scodan R, Stevens D, Brain E et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1375–1381. doi:10.1200/jco.2008.19.5396
- [57] Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol* 2011; 22: 9–16. doi:10.1093/annonc/mdq301
- [58] Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic Breast Cancer: A Shift from Palliative to Potentially Curative Treatment? *Breast Care* 2014; 9: 7–14. doi:10.1159/000358750
- [59] Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP et al. Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020; 3: e2026921–e2026921. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.26921
- [60] Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E et al. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers* 2022; 14: 310
- [61] Croessmann S, Park BH. Circulating tumor DNA in early-stage breast cancer: new directions and potential clinical applications. *Clin Adv Hematol Oncol* 2021; 19: 155–161
- [62] Trapp E, Janni W, Schindlbeck C et al. Presence of Circulating Tumor Cells in High-Risk Early Breast Cancer During Follow-Up and Prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 380–387. doi:10.1093/jnci/djy152
- [63] Huebner H, Haberle L, Muller V et al. MUC1 (CA27.29) before and after Chemotherapy and Prognosis in High-Risk Early Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 2022. doi:10.3390/cancers14071721
- [64] clinicaltrials.gov. Standard Surveillance vs. Intensive Surveillance in Early Breast Cancer (SURVIVE). 2023. Online (Stand: 15.04.2023): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05658172>
- [65] Stickerle E, Aktas B, Behrens A et al. Update Breast Cancer 2021 Part 1 – Prevention and Early Stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 526–538. doi:10.1055/a-1464-0953
- [66] Stiftung SONK St.Gallen Oncology Conferences. Faculty Members – 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2023. 2023. Online (Stand: 10.03.2023): <https://www.oncoconferences.ch/events/sgbcc-2023/>