

# Update Mammakarzinom 2018 (Teil 1) – primäres Mammakarzinom und Biomarker

## Update Breast Cancer 2018 (Part 1) – Primary Breast Cancer and Biomarkers



### Autoren

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

### Institute

- 1 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
- 2 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
- 3 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
- 4 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 5 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
- 6 OncoConsult Hamburg GmbH, Hamburg
- 7 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
- 8 Department of Bone Oncology, Nordwest Hospital, Frankfurt
- 9 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
- 10 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
- 11 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
- 12 Charité University Hospital, Berlin, Campus Benjamin Franklin, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin
- 13 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
- 14 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
- 15 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf

### Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Behandlung, Lokalrezidiv, Studien, Prognosefaktoren, Prädiktivfaktoren

### Key words

breast cancer, treatment/therapy, local recurrence, trials, prognostic factors, predictive factors

eingereicht 19. 1. 2018

revidiert 24. 1. 2018

akzeptiert 24. 1. 2018

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-101613>  
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 237–245 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

### Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD  
Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich Alexander University of Erlangen–Nuremberg  
Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen  
[peter.fasching@uk-erlangen.de](mailto:peter.fasching@uk-erlangen.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Übersichtsarbeit wird dargestellt, wie neue Therapien oder neue Aspekte etablierter Therapien in Zusammenhang mit neuesten, aktuellen Erkenntnissen stehen. Neoadjuvanz, Lokaltherapie, neue Aspekte der Systemtherapie und Prognose- sowie Prädiktivfaktoren werden beleuchtet. In der Neoadjuvanz ist nach wie vor der Zusammenhang zwischen pCR und Prognose von Interesse, ebenso wie neue molekulare Prädiktoren für neue Therapien wie CDK4/6-Inhibitoren zu identifizieren. Bei der operativen Behandlung wird weiter nach einer Reduktion der Aggressivität gestrebt. Insbeson-

dere das duktales Carcinoma in situ muss dafür noch besser verstanden werden. Bei den Systemtherapien wächst die Datenlage zum Verständnis der besten Kombinationen und Therapieabläufe für bestehende Therapieverfahren. Letztendlich muss mithilfe von Prognose- und Prädiktivfaktoren vermieden werden, dass Übertherapien stattfinden und nur die Patientin spezifische Therapien erhält, welche bei dieser individuellen Patientin eine nachgewiesene Wirksamkeit mit wenig Nebenwirkungen haben.

#### ABSTRACT

This summary provides an overview of how new therapies or new aspects of established therapies relate to the latest findings. Neoadjuvant therapy, local therapy, new aspects of sys-

temic therapy, and prognostic and predictive factors are presented. In the neoadjuvant setting, the association between pathological complete response (pCR) and prognosis is still of interest as is the identification of new molecular predictors for new therapies such as CDK4/6 inhibitors. As regards surgical treatment, the target is still to reduce the aggressiveness of surgery. To achieve this, a better understanding particularly of ductal carcinoma in situ is required. With regard to systemic therapy, more data on the best combinations and therapy sequences for existing therapies is available. Finally, the use of prognostic and predictive factors may help to avoid overtreatment and ensure that patients only receive therapies which have been shown to be effective for their specific condition and have fewer side effects.

## Einführung

Die Behandlung des primären Mammakarzinoms konnte in den letzten Jahrzehnten durch verschiedene medizinische Fortschritte verbessert werden [1–3]. Insbesondere der Versuch, Therapien zielgerichtet für molekulare Subgruppen zu erstellen, ist vielversprechend, die Effektivität möglichst hoch und die Nebenwirkungsrate möglichst gering zu halten, und dabei nur die Patientinnen zu behandeln, die von einer bestimmten Therapie profitieren. Dass hier jedoch noch großer Verbesserungsbedarf im Bereich der Therapieentwicklung besteht, zeigen einige Studien in der adjuvanten Situation, die Zehntausende von Patientinnen einschließen, jedoch keinen Prognosevorteil herausarbeiten konnten. Ein besseres Verständnis von Prognose- und Prädiktivfaktoren könnte dabei helfen, neue und intelligente Studien zu planen.

Im Folgenden sollen die Grundlagen für die Behandlung des primären Mammakarzinoms und für Prognose- und Prädiktivfaktoren anhand neuer, publizierter Studien sowie auf aktuellen Kongressen vorgestellter Daten (u. A. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017) näher erläutert werden.

## Neoadjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms

Die neoadjuvante Therapie ist für einige Patientinnengruppen inzwischen ein Standard in der Therapie des frühen Mammakarzinoms [4], wobei noch zahlreiche Fragen Gegenstand von laufenden Untersuchungen sind wie zum Beispiel die Frage prädiktiver Marker [5, 6], die Auswahl der richtigen Chemotherapie und die Integration von biologischen Therapien [2, 7]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die Patientinnen mit neoadjuvanter und adjuvanter Therapie verglichen hatte, konnte zeigen, dass das Gesamtüberleben nicht unterschiedlich und die Therapie der adjuvanten Therapie gleichzustellen ist. Jedoch scheinen Patientinnen, die nach historischen Kriterien neoadjuvant behandelt wurden, bei brusterhaltender Therapie (BET) ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko zu haben [8], wobei nicht klar ist, ob sich diese Ergebnisse auf nach aktuellen Kriterien behandelte Patientinnen übertragen lassen.

## Prädiktive Faktoren für eine Anti-HER2-Therapie in der Neoadjuvanz

In einer aktuellen Analyse der NeoALTO-Studie, die fast eine Verdoppelung der pCR-Rate durch die Hinzunahme von Lapatinib zu Trastuzumab gezeigt hatte, wurde die Frage der Vorhersage der pCR und auch des Event-freien Überlebens (EFS) durch CNAs (copy number alterations) untersucht. Die Ergebnisse waren nicht überraschend, denn so hat beispielsweise die Expression von HER2 einen höheren Einfluss auf die pCR als dessen Amplifikation. Eine höhere genomische Instabilität sagte bei hormonrezeptorpositiven Tumoren eine höhere pCR-Rate vorher. Es konnte kein Gen oder eine Genregion identifiziert werden, die eine Vorhersage des EFS erlaubte [9]. Auch für eine weitere Studie, die sich mit der Kombination von Lapatinib und Trastuzumab in der Neoadjuvanz beschäftigte, die CALBG 40601, liegen aktuelle Ergebnisse zum Zusammenhang von pCR und invasivem rückfallfreiem Überleben (iDFS) vor. Obwohl die Hinzunahme von Lapatinib nur einen marginalen Einfluss auf die pCR hatte, zeigt sich ein signifikanter Benefit bezüglich des iDFS. Die günstigste Prognose hatten Patientinnen, die als Luminal A klassifiziert wurden. Ein unabhängiger prädiktiver Faktor sowohl für die pCR als auch iDFS ist die Immunaktivierung, gemessen durch eine RNA-Signatur [10].

## Zusammenhang zwischen pCR und Prognose

Einen weiteren wichtigen Beitrag zur Frage der Prädiktion im Rahmen der Neoadjuvanz leistete eine Auswertung der Plattform-Studie I-SPY2, in der der Frage nach dem Zusammenhang zwischen pCR und EFS sowie des fernmetastasenfreien Überlebens (DDFS) nachgegangen wurde, welcher seit den beiden Landmark-Publikationen Gegenstand andauernder Diskussionen ist [11, 12]. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen pCR und den Überlebensvariablen EFS und DDFS gezeigt werden, welcher unabhängig vom biologischen Subtyp oder der durchgeführten Therapie war. Diese Daten bestätigen einmal mehr, dass die Entscheidung der Zulassungsbehörden sowohl in den USA als auch Europa, die pCR als Endpunkt für eine beschleunigte Zulassung von neuen Medikamenten anzusehen, richtig war und ist [13]. Bestätigt wurde dies auch noch einmal eindrücklich durch eine kürzlich vorgestellte Analyse der GeparSepto-Studie, die zeigen konnte, dass

der signifikante pCR-Vorteil, den der Austausch von wöchentlichem Paclitaxel durch wöchentliches nab-Paclitaxel bewirkte und der bereits 2016 publiziert wurde, nun auch in einen signifikanten Überlebensvorteil übertragen wurde [14].

### CDK4/6-Inhibitoren in der Neoadjuvanz

Die neoadjuvante Studie NeoMONARCH [15, 16] untersuchte eine chemotherapiefreie Kombination aus dem CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib und dem Aromatasehemmer Anastrozol im Vergleich zu entweder Abemaciclib alleine oder Anastrozol alleine. Primärer Endpunkt war der Abfall des Ki-67 als Parameter der Proliferationsaktivität nach 14 Tagen Therapie, bestimmt durch eine erneute Stanzbiopsie. Dabei zeigte sich ein stärkerer Abfall sowohl durch die Kombination als auch durch Abemaciclib alleine im Vergleich zu Anastrozol. Dies korrelierte auch mit dem klinischen Ansprechen nach 16 Wochen, sodass die Kombination aus einem Aromatasehemmer und einem CDK4/6-Inhibitor als vielversprechende Option für die neoadjuvante endokrine Therapie betrachtet werden darf. Häufigste Nebenwirkung von Abemaciclib war Durchfall mit 61,4%, wobei nur 4,9% Grad 3 erreichten [17].

## Lokoregionäre Therapie des primären Mammakarzinoms

### Rolle des Resektionsabstands genauer beschrieben

Bei der BET ist die komplette Entfernung des Tumors Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko. Die Frage nach dem optimalen Randabstand wird allerdings nach wie vor kontrovers diskutiert. Sowohl die aktuelle S3-Leitlinie als auch die Leitlinie der American Society of Oncology (ASCO) erachten die Resektion als ausreichend, wenn kein Tumorgewebe am Schnittrand nachweisbar ist („no ink on tumor“) [18]. Hintergrund für dieses Vorgehen ist insbesondere eine Metaanalyse aus 2014, die 33 Einzelstudien umfasst [19]. Im Rahmen einer erneuten Metaanalyse [20], bei der insgesamt 38 Einzelstudien und Daten von über 55000 Patienten berücksichtigt wurden, bestätigt sich, dass die Lokalrezidivrate vom Resektionsstatus abhängt (R0, d. h. „no ink on tumor“: 3,8% vs. R1: 10,3%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorhergehenden Untersuchung scheint sie mit zunehmendem Abstand allerdings abzunehmen: Während die Lokalrezidivrate bei einem Resektionsrand von 0–2 mm 7,2% beträgt, sind es bei 2–5 mm nur noch 3,6% und bei > 5 mm 3,2%. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft einer retrospektiven Metaanalyse sind weitere prospektive Untersuchungen notwendig, um die Frage nach dem optimalen Randabstand im Kontext von Tumorbiologie, moderner präoperativer Diagnostik und adjuvanter Systemtherapie zu beantworten.

### Weitere Abnahme der Aggressivität der axillären Operation wahrscheinlich

Seit den Ergebnissen der ASOG Z0011-Studie sollte bei pT1c/pT2/cN0-Patientinnen, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung erhalten, auf eine sekundäre Axilladissektion (ALNE) auch dann verzichtet werden, wenn maximal 2 Sentinel-Lymphknoten befallen sind [21]. In der IBCSG 23-01-Stu-

die wurde prospektiv randomisiert untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit Mikrometastasen ( $\geq 2$  mm) in einem oder mehreren Sentinel-Lymphknoten auf eine anschließende ALNE verzichtet werden kann [22]. Nach einem mittleren Follow-up von mittlerweile 9,8 Jahren zeigt sich kein Unterschied bez. krankheitsfreiem und Gesamtüberleben. Die IBCSG 23-01 unterstreicht daher die Ergebnisse der Z0011-Studie und die onkologische Sicherheit einer zunehmenden Deeskalation in der Axillachirurgie.

### Identifikation von DCIS-Patientinnen für eine antihormonelle Therapie

Östrogen ist einer der Mediatoren von Tumorwachstum und Metastasierung. Eine Therapie mit z. B. Letrozol ist dafür bekannt, dass sie beim invasiven Karzinom das Tumorwachstum stoppen kann [23]. Für Patientinnen mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) sind solche Daten jedoch nicht bekannt, obwohl es eine Diskussion gibt, ob und welche DCIS-Patientinnen mit einer antihormonellen Therapie behandelt werden sollten. Eine kürzliche, einarmige Phase-II-Studie (CALGB 40903) hat eine 6-monatige Therapie mit Letrozol im präoperativen Setting bei 55 Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem ( $\geq 1\%$  positive Zellen in der Immunhistochemie) DCIS untersucht [24]. Ziel der Studie war die Identifikation von Subgruppen, die am ehesten für eine systemische antihormonelle Therapie geeignet sind. Zielgröße war eine im MRT messbare Läsion zwischen 1 und 7 cm. Nach 3 Monaten Therapie konnte eine Reduktion des Tumolvolumens im MRT um durchschnittlich 33% (37% Volumenreduktion nach 6 Monaten) erreicht werden. Des Weiteren konnte am Tumor im Therapieverlauf gezeigt werden, dass sowohl die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren als auch die Ausprägung des Proliferationsmarkers Ki-67 durch die Therapie reduziert werden konnten. Diese Studie bietet die ideale Grundlage, durch das Monitoring der Biomarker Patientinnen zu identifizieren, die auf eine Therapie ansprechen.

## Neue Aspekte der Systemtherapie des primären Mammakarzinoms

Neben der Entwicklung von neuen Therapien und der Durchführung von großen Therapiestudien werden immer häufiger neue Aspekte bestehender Therapien beleuchtet, die etablierte Therapieregime entweder durch die Einführung von Prognose- oder Prädiktivfaktoren, die Vereinfachung der Therapieschemata oder durch die Vermeidung von Nebenwirkungen optimieren.

### Ki-67 im Verlauf unter Antihormontherapie als prädiktiver Marker

Die Vorarbeiten, welche durch die DCIS-Studie CALGB 40903 geleistet wurden, waren für das invasive Mammakarzinom bereits bekannt [25, 26]. Dass eine Therapie mit Aromatasehemmern bei einigen Patientinnen eine Reduktion von Ki-67 nach 2 Wochen bewirkt, lässt die Frage aufkommen, ob diese nach 2 Wochen gemessene Reduktion einen prädiktiven Marker für die Wirksamkeit einer Antihormontherapie darstellt. In der POETIC-Studie wurde diese Fragestellung getestet [27]. Hier wurden 4480 Patientinnen randomisiert. Eine Gruppe erhielt vor der Operation eine 2-wöchi-

Aufnahme in die Studie:  
November 2003 – April 2011

- ▶ prämenopausal HR+
- ▶ ≤ 12 Wochen nach der OP
- ▶ OFS geplant
- ▶ keine Chemo geplant  
oder Chemo geplant

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
I  
E  
R  
U  
N  
G

TEXT (n = 2672)

→ Tamoxifen + OFS × 5 Jahre

→ Exemestan + OFS × 5 Jahre

- ▶ prämenopausal HR+
- ▶ ≤ 12 Wochen nach der OP
- ▶ keine Chemo  
oder
- ▶ prämenopausal bleiben  
≤ 8 Monate nach Chemo

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
I  
E  
R  
U  
N  
G

SOFT (n = 3066)

→ Tamoxifen × 5 Jahre

→ Tamoxifen + OFS × 5 Jahre

→ Exemestan + OFS × 5 Jahre

SOFT + TEXT gemeinsame Auswertung  
(n = 4690)

Tamoxifen + OFS × 5 Jahre

Exemestan + OFS × 5 Jahre

medianes Follow-up 9 Jahre

OFS: ovarielle Suppression

▶ **Abb. 1** Studiendesign der Studien SOFT und TEXT [36].

ge Aromatasehemmertherapie, die andere wurde nicht vorbehandelt. Beide Gruppen wurden 2 Wochen vor der Operation biopsiert, um die Ausprägung von Ki-67 zwischen Stanze und Operation zu vergleichen. So konnte bestätigt werden, dass der Aromatasehemmer die Expression von Ki-67 herunterreguliert [27]. Patientinnen, bei denen die Antihormontherapie die Expression von Ki-67 nicht herunterregulieren konnte, zeigten eine Rückfallrate von ca. 20%. Dies ist eine Größenordnung, bei der abzuwarten ist, inwiefern sich ein solches Testverfahren gegenüber Multigen-Tests etablieren kann.

### GnRH als ovarieller Protektor unter Chemotherapie bestätigt

Bei der Identifikation von immer mehr Patientinnen mit einer guten Prognose rücken die Nebenwirkungen immer weiter in den Blickpunkt des Interesses. Eine davon ist die Toxizität, die eine Chemotherapie auf die Ovarien der jungen Frauen mit Kinderwunsch hat. Eine Strategie ist die Gabe von GnRH-Analoga zeitgleich zur Chemotherapie. Diese Behandlung soll die Ovarien während der Chemotherapie schützen. Es wurden Daten von 873 Patientinnen aus 5 prospektiv randomisierten Studien für diese Metaanalyse herangezogen. Es hat sich gezeigt, dass die Rate an chemotherapieinduzierter prämaturner Ovarialinsuffizienz bei den Patientinnen, die mit GnRH-Analoga behandelt wurden, deutlich niedriger war als bei denen, die keine GnRH-Analoga erhielten (14,1 vs. 30,9%). Die Rate an Schwangerschaften in der GnRH-Gruppe war deutlich höher (10,3 vs. 5,5%) [28]. Die untersuchten Prognoseparameter zeigten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, sodass bei der Behandlung die onkologische Sicherheit nicht beeinträchtigt zu sein scheint.

Vor diesem Hintergrund könnten Prädiktoren, die darauf hinweisen, welche Frauen ein besonders hohes Risiko haben, eine chemotherapieinduzierte prämaturne Ovarialinsuffizienz zu erleiden, eine Hilfe sein, um über den Einsatz einer solchen Behand-

lung zu entscheiden. Es werden z.B. das Anti-Müller-Hormon (AMH) [29] oder genetische Keimbahnvarianten, die mit Beginn und Ende der Regelblutung zusammenhängen, als Prädiktoren diskutiert [30–33].

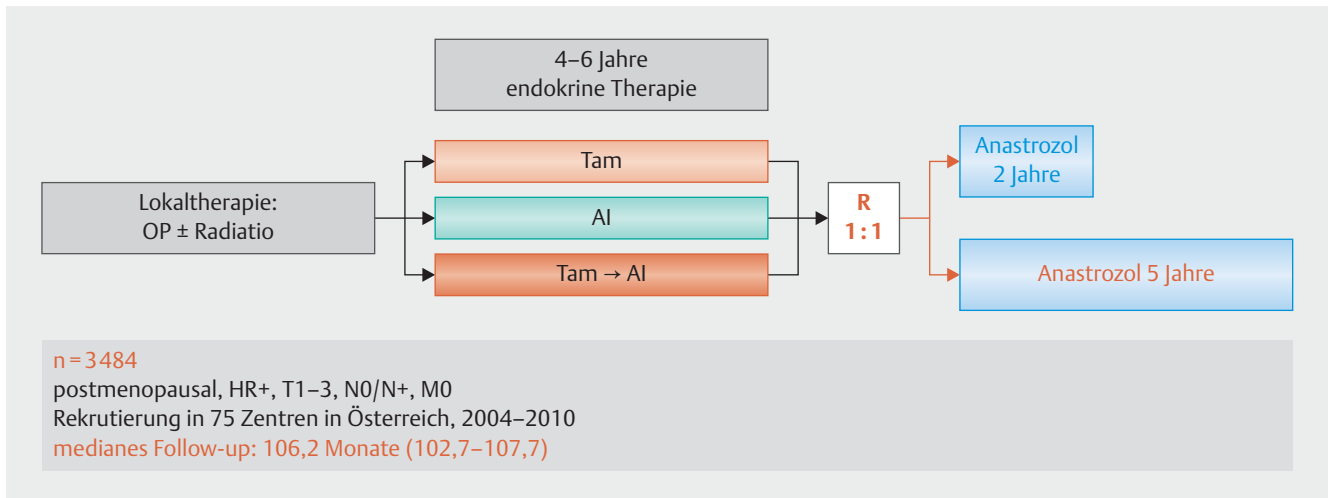
### Erhöhung der Dosisintensität bei adjuvanter Chemotherapie reduziert Rezidivrate und Mortalität

In einer EBCTCG-Metaanalyse bei 21 000 Patientinnen aus 16 randomisierten Studien wurde untersucht, welche Auswirkungen eine Intensivierung der Dosisintensität adjuvanter Chemotherapien hat [34]. Unabhängig davon, ob die Dosisintensivierung durch eine Intervallverkürzung oder durch simultane Anthracyclin- und Taxangaben erzielt wurde, führte sie zu einer Abnahme der Rezidivrate und zu einer Reduktion der Mortalität.

### Behandlung des primären hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

#### Ovarielle Suppression und Aromatasehemmer optimal bei prämenopausalen Patientinnen?

Die optimale antiendokrine Behandlung von Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom ist immer noch unter Diskussion. Hierbei war die Fragestellung, ob eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer und einer ovariellen Suppression (OFS) eine adequate Behandlung der prämenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patientin ist, oder Tamoxifen gegeben werden sollte. Die erste Analyse der Studien SOFT und TEXT (▶ **Abb. 1**) zeigte, dass die Brustkrebspatientinnen über alle Subgruppen hinweg nicht von einer OFS profitierten [35]. Kürzlich wurde eine Analyse mit einem Follow-up von 8 Jahren vorgestellt. Nach dieser langen



► **Abb. 2** Studiendesign der ABCSG-16-Studie [43].

Beobachtungszeit zeigte sich für die prämenopausalen Patientinnen ein Vorteil in Bezug auf das rückfallfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach einer OFS verglichen mit Patientinnen, die keine OFS erhielten. Absolut verbesserte sich das Gesamtüberleben um 1,9% in der Gesamtpopulation und um 4,2% bei Patientinnen, die ein hohes Rückfallrisiko hatten und eine Therapie mit Tamoxifen und OFS erhielten [36]. Diese Daten könnten dahingehend eine klinische Relevanz haben, dass Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko OFS angeboten werden könnten. Diese Patientinnen erhielten in den letzten Jahren immer seltener OFS aufgrund der widersprüchlichen Datenlage und der bislang nicht berichteten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Auch konnte in dieser Analyse mit langer Nachbeobachtung bestätigt werden, dass eine Behandlung mit Aromatasehemmer und OFS in einer besseren Prognose resultiert als eine Behandlung mit Tamoxifen und OFS. Die absolute Verbesserung des rückfallfreien Überlebens betrug 4% [36]. Sogar größere Effekte konnten in der Gruppe von besonders jungen Frauen und in der Gruppe der mit Chemotherapie Behandelten gesehen werden. Dies übertrug sich jedoch nicht in einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Patientinnen unter einer OFS sollten jedoch in Bezug auf die Nebenwirkungen sorgfältig betreut werden. Nach einem Jahr beendeten 19% der Patientinnen mit OFS die Therapie verglichen mit 6% der Patientinnen ohne OFS [36].

### Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer für 2 Jahre nach 5 Jahren Antihormontherapie ausreichend?

Bei der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit primärem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom konnte bereits gezeigt werden, dass eine Therapie mit einem Aromatasehemmer nach einer 5-jährigen Therapie mit Tamoxifen zu einer Verbesserung des rückfallfreien Überlebens führen kann [37]. Die optimale Therapiedauer dieser sogenannten ausgeweiteten antihormonellen Therapie (extended therapy) wird jedoch noch kontrovers diskutiert [38], zumal die publizierten Daten hierzu inkonsistent sind [38-42]. Kürzlich wurde eine österreichische Studie

zu dieser Fragestellung präsentiert (► **Abb. 2**) [43]. Die ABCSG-16-Studie randomisierte 3494 postmenopausale Patientinnen mit einem primären hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, nachdem diese bereits für 5 Jahre eine Therapie mit Tamoxifen oder einer Sequenz aus Tamoxifen und Aromatasehemmer oder Up-Front-Aromatasehemmer bekommen hatten, in einen Therapiearm mit 2 Jahren Aromatasehemmer vs. einen Therapiearm mit 5 Jahren Aromatasehemmer. Es konnten keine Unterschiede in Bezug auf das rückfallfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Auftreten von Zweitkarzinomen oder kontralateralen Mammakarzinomen gezeigt werden [43]. Auf der anderen Seite war die Rate an Knochenbrüchen deutlich höher bei Patientinnen, die den Aromatasehemmer über zusätzliche 5 Jahre erhalten hatten (6 vs. 4%) [43]. Diese Daten unterstützen, dass eine erweiterte Therapie nach 5 Jahren mittels endokriner Therapie für 2 Jahre ausreichend sein sollte, um einen Effekt auf die Prognose bewirken zu können. Bei nach wie vor widersprüchlicher Datenlage sollte jedoch eine Metaanalyse durchgeführt werden.

## Behandlung des primären, HER2-positiven Mammakarzinoms

### Dauer der Trastuzumab-Therapie – es ändert sich nichts

Die Behandlung von HER2-positiven Patientinnen mit frühem Mammakarzinom beinhaltet die Gabe von Trastuzumab über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten. In der HERA-Studie erzielte eine längere Therapiedauer (24 Monate) keinen zusätzlichen Benefit [44]. Der Behandlungszeitraum wurde jedoch nicht empirisch festgelegt. Daher stellt sich die Frage, ob eine kürzere Behandlung nicht ebenso effektiv wie die Standarddauer ist. Vor diesem Hintergrund konnte die französische PHARE-Studie keine Nichtunterlegenheit einer adjuvanten Trastuzumab-Gabe von lediglich 6 Monaten gegenüber der Standardtherapie über 12 Monate aufzeigen [45]. Allerdings gab es Hinweise darauf, dass sich



der Nutzen einer 12-monatigen Behandlung vor allem auf diejenigen Patientinnen beschränkt, welche Trastuzumab sequenziell zur Chemotherapie erhalten. Dies könnte durch einen synergistischen Effekt der parallelen Gabe von Trastuzumab und Taxanen erklärt werden [46]. In der SOLE-Studie [47] wurde daher untersucht, ob nach einer kurzen Trastuzumab-Therapie über 9 Wochen, die parallel zur Chemotherapie mit Docetaxel (3 Zyklen à 80 oder 100 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) erfolgt, auf die anschließende komplettierende Trastuzumab-Therapie verzichtet werden kann. Alle Patientinnen erhielten zudem eine anthracyclinhaltige Therapie mit F600/E75/C600 und je nach Indikation eine adjuvante Radiotherapie und/oder eine adjuvante endokrine Therapie über mindestens 5 Jahre. Insgesamt wurden 2176 Patientinnen eingeschlossen. Nach einem mittleren Follow-up von 5 Jahren wurde der primäre Endpunkt (Nichtunterlegenheit von 9 Wochen Trastuzumab in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben) nicht erreicht (nach 5 Jahren waren 90,5% der Patientinnen, die 12 Monate Trastuzumab erhalten hatten, krankheitsfrei, hingegen waren es bei den Patientinnen, die 9 Wochen Trastuzumab erhalten hatten, nur 88,0%; HR: 1,39; 90%-KI: 1,12–1,72). Damit bleibt die Behandlung über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten weiterhin Standard. Interessanterweise zeigten sich in der Subgruppenanalyse erneut Hinweise für einen Synergieeffekt in Bezug auf die Taxan-Chemotherapie: Von der 12-monatigen Behandlung profitierten vor allem Patientinnen, die Docetaxel in einer Dosierung von lediglich 80 mg/m<sup>2</sup> erhalten hatten. In weiteren prospektiven Studien sollte daher die optimale Dosierung der Taxanbehandlung in Kombination mit einer HER2-zielgerichteten Therapie untersucht werden.

### Biosimilars zu Trastuzumab – die Datenlage verdichtet sich

Nach Ablauf des Patentschutzes stehen mittlerweile für die HER2-zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab mehrere Biosimilars zur Verfügung [2]. Die Molekülstruktur dieser Substanzen ist nicht völlig identisch mit dem Originalwirkstoff. Daher sind, im Gegensatz zu den klassischen Generika, aufwendigere Zulassungsverfahren notwendig. Ein Biosimilar darf im Vergleich zum Originalwirkstoff keine wesentlichen klinischen Unterschiede in Bezug auf Qualität, Effektivität und Sicherheit aufweisen. In einer randomisiert doppel-blindeten Studie wurde bei Patientinnen mit frühem, nicht metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom der Biosimilar ABP-980 mit originärem Trastuzumab verglichen. Die Studie bestand aus einer neoadjuvanten Phase (4 Zyklen in Kombination mit Paclitaxel) und einer adjuvanten Phase (Komplettierung der HER2-zielgerichteten Therapie auf ein Jahr). Auf dem ESMO-Kongress 2017 wurden bereits die Daten der neoadjuvanten Phase präsentiert; hier zeigten sich seitens Effektivität (pCR-Rate) und Sicherheit keine Unterschiede [48]. Auf dem San Antonio Breast Cancer-Symposium 2017 wurden die Safety-Daten der adjuvanten Phase vorgestellt [49]. Auch hier wurden im Vergleich zu Trastuzumab keine wesentlichen Unterschiede festgestellt; insbesondere war die kardiale Toxizität (Inzidenz eines Abfalls der linksventrikulären Funktion: 1–3%) in allen Therapiearmen ähnlich. In Zukunft werden Biosimilars im klinischen Alltag daher eine zunehmende Rolle spielen. Welche Präparate es jedoch auf den Markt schaffen, ist momentan unklar, weil sich einige der

Arzneimittelhersteller zurzeit in Patentklagen gegeneinander befinden [50].

## Prognose- und Prädiktivfaktoren

Prognose- und Prädiktivfaktoren sind notwendig, um die Prognose von Patientinnen abzuschätzen und die Effektivität von Therapien vorherzusagen [51, 52]. In der adjuvanten Situation gibt es mehrere Ansätze, wie z.B. Patientinnen mit einer exzellenten Prognose identifiziert werden können, bei denen eine Chemotherapie vermieden werden kann. Hierbei sind Genexpressionsanalysen von 10 bis 100 Genen am weitesten entwickelt [53, 54]. Aber auch das Wissen um das Vorhandensein von Mutationen in Keimbahn und vor allem im Tumor, in zirkulierenden Tumorzellen oder zirkulierenden Nukleinsäuren des Tumors gewinnt zunehmend wissenschaftlich an Bedeutung [51, 55].

### Circulating Tumor Cells als Prognosemarker im Langzeit-Follow-up

Der Nachweis zirkulierender Tumorzellen (CTCs) vor adjuvanter oder neoadjuvanter Therapie im Blut mittels CellSearch ist ein bereits beschriebener Prognosefaktor [56–58]. Von klinischer Relevanz ist auch die Abschätzung des Rezidivrisikos mehrere Jahre nach Ersttherapie, da hiermit beispielsweise die Entscheidungsfindung über die Fortführung einer adjuvanten endokrinen Therapie über einen Zeitraum länger als 5 Jahre hinaus unterstützt werden könnte. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse einer kürzlich vorgestellten Studie von Bedeutung [59]. Blut von 546 Patientinnen aus einer klinischen Studie zur adjuvanten Chemotherapie (E5103) wurde einmalig auf CTCs untersucht. Die mediane Zeit zwischen Studieneinschluss und Blutentnahme betrug 5,2 Jahre. Mindestens eine CTC wurde bei 4,9% der Patientinnen nachgewiesen. In der für klinische Risikofaktoren adjustierten multivariaten Analyse hatten Patientinnen mit Nachweis von CTCs ein 18,3-fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Diese Ergebnisse unterstreichen die biologische Relevanz von CTCs auch in der nicht metastasierten Situation, allerdings wurde kein Vergleich mit der Untersuchung klassischer Tumormarker unternommen. Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse der SUCCESS-A-Studie [60], in der bei einer Bestimmung von CTCs 2 Jahre nach Erstdiagnose ebenfalls der prognostische Effekt für den Verlauf nach 2 Jahren nachgewiesen werden konnte.

### Keimbahnmutationen als prognostische und prädiktive Marker

Keimbahnmutationen von Patientinnen mit Mammakarzinom werden zunehmend beachtet. Für einige genetischen Varianten konnte eine prognostische oder prädiktive Bedeutung nachgewiesen werden [61–69]. In einigen Patientinnengruppen gibt es bereits relativ detailliertes Wissen über die Bedeutung von BRCA1/2-Mutationen für die Prognose. Die kürzlich publizierte POSH-Studie konnte fast 3000 primäre Mammakarzinompatientinnen, die jünger als 40 Jahre an Mammakarzinom erkrankten, nachbeobachten und auf BRCA1/2-Mutationen testen [70]. In dieser Studie konnte kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden. Diese Daten könnten Implikationen für das klinische Verhalten in Bezug auf die operative Therapie dieser Patientinnen ha-

ben in dem Sinne, dass genug Zeit besteht, diese Frauen in Bezug auf prophylaktische Operationen der kontralateralen Seite zu beraten [71]. Außerdem ist für Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation ein PARP-Inhibitor bereits zur spezifischen Behandlung dieser Patientinnengruppe zugelassen [72]. Aus dem PRAEGNANT-Netzwerk in Deutschland wurde kürzlich die Mutationsfrequenz von BRCA1/2 und weiteren Panelgenen berichtet und die Relevanz für die Therapie unter „Real World“-Bedingungen abgeschätzt [73]. Untersucht wurde die Keimbahn-DNA von 1462 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Bei 8,4% konnte eine Keimbahnmutation in einem der Panel-Gene nachgewiesen werden. Die häufigsten Mutationen wurden in den Genen in BRCA2, CHEK2, BRCA1, PALB2 und ATM gefunden. Die höchste Rate an Mutationen wurde bei Patientinnen mit triple-negativem und Luminal-B like Tumor gefunden. Patientinnen mit einer Mutation hatten eine schlechtere Prognose, wenn man die Gesamtkohorte betrachtet.

## Schlussfolgerung

Die vorgestellten Daten geben einen guten Überblick und implizieren, dass neue Therapien immer mehr zusammen mit Biomarkern oder für spezielle Subgruppen entwickelt werden. In einem 2. Teil dieses Updates [74] wird eine Übersicht über die Gebiete metastasiertes Mammakarzinom, Supportivtherapie, Lebensqualität und Prävention gegeben.

## Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firma Riemser und des PRAEGNANT Netzwerks, die keinen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskriptes hatten. Für den Inhalt des Manuskriptes sind alleine die Autoren verantwortlich.

## Interessenkonflikt

F.-A. T. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health und Novartis erhalten. A. D. H. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene und Pfizer erhalten. N. N. hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Reisekostenzuschüsse von Novartis erhalten. F. O. hat Sprecher- und Beraterhonorare von Amgen, Celgene, TEVA, AstraZeneca, Novartis, Roche und MSD erhalten. H.-C. K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, TEVA, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health erhalten. P. H. hat Honorare, nicht zweckgebundene Fortbildungszuschüsse und Forschungsförderung von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche erhalten. P. A. F. hat Honorare von Roche, Pfizer, Novartis und Celgene erhalten. Sein Institut führt Forschungen für Novartis aus. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, TEVA, Pfizer und Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von Roche, Celgene, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, und TEVA und Reisekostenzuschüsse von Celgene, Pfizer, TEVA und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. hat an Beratungsgremien für AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche teilgenommen und hat Vortragshonorare von Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai erhalten. M. W. hat Sprecherhonorare von AstraZeneca, Celgene und Novartis erhalten. V. M. hat Sprecherhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Novartis, Roche, Teva, Janssen-Cilag und Beraterhonorare

von Genomic Health, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Daiichi-Sankyo und Eisai erhalten. E. B. hat Honorare von Novartis, Riemser und Hexal für Berateraktivitäten und klinisches Forschungsmanagement erhalten. A. S. hat Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH erhalten. W. J. hat Honorare und Forschungsstipendien von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daiichi und Tesaro erhalten. F. S. hat an Beratergremien für Novartis, Amgen und Roche teilgenommen und Vortragshonorare von Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

## Literatur

- [1] Kolberg HC, Luftner D, Lux MP et al. Breast cancer 2012 – new aspects. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72: 602–615
- [2] Lux MP, Janni W, Hartkopf AD et al. Update breast cancer 2017 – implementation of novel therapies. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 1281–1290
- [3] Maass N, Schutz F, Fasching PA et al. Breast cancer update 2014 – focus on the patient and the tumour. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 170–182
- [4] Kolberg HC. Editorial: Primary systemic therapy for breast cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2017; 12: 66
- [5] 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
- [6] Fujii T, Kogawa T, Dong W et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2420–2428
- [7] Untch M, Huober J, Jackisch C et al. Initial treatment of patients with primary breast cancer: evidence, controversies, consensus: spectrum of opinion of German specialists at the 15th International St. Gallen Breast Cancer Conference (Vienna 2017). *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 633–644
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 27–39
- [9] Sotiriou C, Rothé F, Maetens M et al. Copy number aberration analysis to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy: results from the NeoALTO phase III trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS1-04
- [10] Krop IE, Hillman D, Polley MY et al. Invasive disease-free survival and gene expression signatures in CALGB (Alliance) 40601, a randomized phase III neoadjuvant trial of dual HER2-targeting with lapatinib added to chemotherapy plus trastuzumab [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS3-02
- [11] Cortazar P, Geyer CE jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1441–1446
- [12] 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
- [13] Yee D, DeMichele A, Isaacs C et al. Pathological complete response predicts event-free and distant disease-free survival in the I-SPY2 TRIAL [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res* 2018; 78: Abstr. GS3-08

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [14] Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline-cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69 [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS3-05
- [15] Fasching PA, Abad MF, Garcia-Saenz JA et al. Biological and clinical effects of abemaciclib in a phase 2 neoadjuvant study for postmenopausal patients with HR+/HER2-breast cancer. *Oncol Res Treat* 2017; 40: 225–226
- [16] Guarneri V, Fasching PA, Abad MF et al. Biological and clinical effects of abemaciclib in a phase 2 neoadjuvant study for postmenopausal patients with HR+/HER2– breast cancer. *Ann Oncol* 2017. doi:10.1093/annonc/mdx424.002
- [17] Martin M, Hurvitz SA, Chan D et al. Final results of NeoMONARCH: a phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC) [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. PD5-01
- [18] Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1502–1506
- [19] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 717–730
- [20] Shah C, Verma V, Sayles H et al. Appropriate margins for breast conserving surgery in patients with early stage breast cancer: a meta-analysis [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS5-01
- [21] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–575
- [22] Galimberti V, Cole BF, Viale G et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in patients with cT1-T2 cN0M0 breast cancer and only micrometastases in the sentinel node(s): Ten-year results of the IBCSG 23-01 trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS5-02
- [23] Fasching PA, Jud SM, Hauschild M et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 66
- [24] Hwang ES, Duong S, Bedrosian I et al. Primary endocrine therapy for ER-positive ductal carcinoma in situ (DCIS) CALGB 40903 (Alliance) [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS5-05
- [25] Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2477–2492
- [26] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108–5116
- [27] Robertson JFR, Dowsett M, Bliss JM et al. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer—the POETIC\* trial (CRUK/07/015) [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS1-03
- [28] Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF et al. Pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS4-01
- [29] Trapp E, Steidl J, Rack B et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) levels in premenopausal breast cancer patients treated with taxane-based adjuvant chemotherapy – a translational research project of the SUCCESS A study. *Breast* 2017; 35: 130–135
- [30] 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
- [31] Perry JR, Hsu YH, Chasman DI et al. DNA mismatch repair gene MSH6 implicated in determining age at natural menopause. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 2490–2497
- [32] 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
- [33] Perry JR, Day F, Elks CE et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature* 2014; 514: 92–97
- [34] Gray R, Bradley R, Braybrooke J et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: an EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS1-01
- [35] Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1673
- [36] Francis PA, Pagani O, Regan MM et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs. tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS4-02
- [37] Goss PE, Muss HB, Ingle JN et al. Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 411–417
- [38] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–219
- [39] Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018. doi:10.1093/jnci/djx141
- [40] Song F, Zhang J, Li S et al. ER-positive breast cancer patients with more than three positive nodes or grade 3 tumors are at high risk of late recurrence after 5-year adjuvant endocrine therapy. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 4859–4867
- [41] Colleoni M, Luo W, Karlsson P et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 127–138
- [42] Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018. doi:10.1093/jnci/djx134



- [43] Gnant M, Steger G, Greil R et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of Anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS3-01
- [44] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389: 1195–1205
- [45] Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741–748
- [46] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491–4497
- [47] Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study) [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS3-04
- [48] von Minckwitz G, Ponomarova O, Morales S et al. Efficacy and safety of biosimilar ABP 980 compared with trastuzumab in HER2 positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 5): v43–v67, Abstr. 151PD
- [49] Kolberg HC, Demetriou GS, Zhang N et al. Safety results from a randomized, double-blind, phase 3 study of ABP 980 compared with trastuzumab in patients with breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. PD3-10
- [50] Yasjejko C. Roche sues Pfizer to bar biosimilar of cancer drug Herceptin. *Bloomberg Technology* 2017. Online: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-11-20/roche-sues-pfizer-to-block-biosimilar-of-cancer-drug-herceptin>; Stand: 16.01.2018
- [51] Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN et al. Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 41–50
- [52] Schmidt M, Fasching PA, Beckmann MW et al. Biomarkers in breast cancer – an update. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72: 819–832
- [53] 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
- [54] 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
- [55] Polasik A, Tzschaschel M, Schochter F et al. Circulating tumour cells, circulating tumour DNA and circulating MicroRNA in metastatic breast carcinoma – what is the role of liquid biopsy in breast cancer? *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 1291–1298
- [56] Riethdorf S, Muller V, Loibl S et al. Prognostic impact of circulating tumor cells for breast cancer patients treated in the neoadjuvant “Geparquattro” trial. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5384–5393
- [57] Janni WJ, Rack B, Terstappen LW et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2583–2593
- [58] Rack B, Schindlbeck C, Juckstock J et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014. doi:10.1093/jnci/dju066
- [59] Sparano JA, O'Neill A, Alpaugh K et al. Circulating tumor cells (CTCs) five years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II–III breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. GS6-03
- [60] Janni W, Rack B, Fasching P et al. Persistence of circulating tumor cells in high risk early breast cancer patients during follow-up care suggests poor prognosis – results from the adjuvant SUCCESS A trial. *Cancer Res* 2016; 76: Abstr. S2-03
- [61] Hein A, Rack B, Li L et al. Genetic breast cancer susceptibility variants and prognosis in the prospectively randomized SUCCESS A study. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 651–659
- [62] Fasching PA, Haberle L, Rack B et al. Clinical validation of genetic variants associated with in vitro chemotherapy-related lymphoblastoid cell toxicity. *Oncotarget* 2017; 8: 78133–78143
- [63] Hein A, Lambrechts D, von Minckwitz G et al. Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patients receiving bevacizumab: results from the randomized phase III GeparQuinto study. *Int J Cancer* 2015; 137: 2981–2988
- [64] Guo Q, Schmidt MK, Kraft P et al. Identification of novel genetic markers of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii: djv081. doi:10.1093/jnci/djv081
- [65] Hein A, Bayer CM, Schrauder MG et al. Polymorphisms in the RANK/RANKL genes and their effect on bone specific prognosis in breast cancer patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 842452
- [66] Fasching PA, Pharoah PD, Cox A et al. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3926–3939
- [67] Fasching PA, Loehberg CR, Strissel PL et al. Single nucleotide polymorphisms of the aromatase gene (CYP19A1), HER2/neu status, and prognosis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 89–98
- [68] Fagerholm R, Schmidt MK, Khan S et al. The SNP rs6500843 in 16p13.3 is associated with survival specifically among chemotherapy-treated breast cancer patients. *Oncotarget* 2015; 6: 7390–7407
- [69] Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P et al. CHEK2\*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4308–4316
- [70] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4
- [71] Fasching PA. Breast cancer in young women: do BRCA1 or BRCA2 mutations matter? *Lancet Oncol* 2018. doi:10.1016/S1470-2045(18)30008-1
- [72] United States Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation. 2018. Online: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347.htm>; Stand: 16.01.2018
- [73] Fasching PA, Hu C, Hart SN et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2018; 78: Abstr. PD1-02
- [74] Schneeweiss A, Lux MP, Janni W et al. Update breast cancer 2018 (part 2) – advanced breast cancer, quality of life and prevention. *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 246–259