

Aus dem

CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und
Humangenetik

Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum der Charité

Direktor: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Habilitationsschrift

Gender- und subgruppenspezifische Aspekte zur Optimierung systemtherapeutischer und operativer Behandlungsansätze in der Therapie des frühen Mammakarzinoms

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Mattea Reinisch

Eingereicht: Februar 2022

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

2. Gutachter: PD Dr. Johannes Ettl, München

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologie, sowie Darstellung von Risikofaktoren und Prognose des Mammakarzinoms der Frau und des Mannes	5
1.2 Definition von Subgruppen und therapeutische Implikationen für die betroffenen Patienten.....	7
1.3 Systemtherapeutische Behandlungsstrategien des frühen Mammakarzinoms	8
1.4 Operative Behandlungsstrategien des frühen Mammakarzinoms	12
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Schrift	14
2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten	16
2.1 Effektivität verschiedener antihormoneller Therapieansätze bei der Behandlung von Männern mit Mammakarzinom: Ergebnisse der Male-Studie, eine randomisierte Phase II Studie	16
2.2 Nebenwirkungen von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen mit primärem Mammakarzinom, die eine adjuvante oder neoadjuvante Standardchemotherapie erhalten haben	27
2.3 Aktualisierte Überlebensanalyse nach einer medianen Nachbeobachtung von 12 Jahren von Patienten, die eine dosis-dichte Chemotherapie erhalten haben bei nodal positiven Mammakarzinom im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten adjuvanten Phase III Studie	36
2.4 Rate der pathologischen Komplettremission bei Patienten mit bilateralem Mammakarzinom nach neoadjuvanter, anthrazyklin- und taxanbasierter Chemotherapie- eine gepoolte Analyse von individuellen Patientendaten aus vier deutschen neoadjuvanten Studien.....	44
2.5 Eine prospektive, multizentrische Registerstudie zur Überprüfung der klinischen Machbarkeit der zielgerichteten axillären Dissektion bei Patienten mit nodal positivem Mammakarzinom.....	52
3 Diskussion	73
4 Zusammenfassung	87
5 Literaturverzeichnis	88
Danksagung	100
Erklärung	101

Abkürzungsverzeichnis

AC.....	Anthrazyklin/Cyclophosphamid
AGO.....	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromataseinhibitor
AMS	Aging Male Symptome Score
BET.....	Brusterhaltende Therapie
C	Cyclophosphamid
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
DFS	Disease-free survival/ krankheitsfreie Überleben
DHT	Dihydrotestosteron
DR	Detektionsrate
EBCTCG.....	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
EFS.....	Event-free survival/ ereignisfreies Überleben
ER.....	Östrogenrezeptor
F	5-Fluoruracil
FNR	Falsch-Negativ Rate
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GBG.....	German Breast Group
G-CSF	Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
GnRHa.....	Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue
HER2neu	Humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors2
HR	Hormonrezeptor
iDFS.....	Invasive disease free survival/ krankheitsfreies Überleben
IIEF	International Index of Erectile Function
KI	Konfidenzintervall
LH	Lutenisierendes Hormon
M	Methotrexat
NACT.....	Neoadjuvante Chemotherapie
nPX	nabPaclitaxel und Capecitabine
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben

pCR Pathologische Komplettremission
 PR..... Progesteronrezeptor
 RKI..... Robert Koch-Institut
 SEERSurveillance, Epidemiology, and End Results Program
 SHGB Sexual Hormone-bindendes Globulin
 SLN.....Sentinellymphknoten
 SLNB Sentinellymphonodektomie
 TAD Targeted Axillary Dissection/ zielgerichtete Axilläre Dissektion
 TCDocetaxel, Cyclophosphamid
 T-DM1..... Trastuzumab-Emtasine
 TLNBTarget Lymph Node Biopsy
 TNBCTriple Negatives Mammakarzinom
 VABVakuumbiopsie
 WHO World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, sowie Darstellung von Risikofaktoren und Prognose des Mammakarzinoms der Frau und des Mannes

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von 11,7% die häufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit. Es werden 2.261.419 Erstdiagnosen sowie 684.996 Todesfällen pro Jahr weltweit gemeldet (1). Die World Health Organization (WHO) postuliert, dass Krebs die häufigste Todesursache für Patienten vor dem 70. Lebensjahr ist, insbesondere in den Industrienationen Europa, der USA, China und Australien, (1) und dass das Mammakarzinom hier die führende Krebsdiagnose darstellt. In Deutschland prognostizierte das Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2020 eine Inzidenz des Mammakarzinoms von 69.700 Erstdiagnosen und von 18.401 Todesfällen (2,3). Dies bedeutet, dass in Deutschland jede 8. Frau in ihrem Leben die Diagnose eines Mammakarzinoms erhält (4).

Für Männer ist das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken zwar tendenziell ansteigend, aber mit 1% aller Brustkrebsfälle deutlich niedriger als das Risiko der Frau (4,5). Im Jahr 2020 erfolgten in Deutschland 750 Erstdiagnosen des männlichen Mammakarzinoms und 192 Männer starben an den Folgen der Erkrankung (3,4).

Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt bei beiden Geschlechtern altersabhängig an mit unterschiedlichen Gipfeln der Erstdiagnose. Das mediane Erkrankungsalter der Frau liegt bei 62-64 Jahre mit einer medianen Tumorgröße von ca. 15 mm (3,6). Bei Männern erfolgt die Erstdiagnose des Mammakarzinoms etwa 3 bis 5 Jahre später mit einem medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren und einer medianen Tumorgröße von ca. 20 mm (2,3,6–8). Auf Grund der geringen Inzidenz des männlichen Mammakarzinoms ist das Wissen um diese Erkrankung sowohl bei medizinischem Fachpersonal als auch bei Laien gering (9). Dieser Mangel führt zu einer verzögerten Arztvorstellung und Diagnosestellung, so dass bei Männern häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose vorliegt als bei Frauen. Ca. 40% der männlichen Patienten werden mit Stadium 3 oder 4 diagnostiziert, ein positiver Nodalstatus liegt bei ca. 32% vor, im Vergleich dazu haben Frauen in ca. 23% einen positiven Nodalstatus (6,9–11). Das männliche Mammakarzinom exprimiert häufiger Rezeptoren für Östrogen (ER), Progesteron (PR) und Androgen als das der Frau (> 90%

versus ca. 70%) (12–14), die antihormonelle Therapie stellt somit bei beiden Geschlechtern eines der wichtigsten Therapieelemente der adjuvanten Systemtherapie dar.

Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms sind multifaktoriell. Das weibliche Geschlecht, Alter und die familiäre Belastung, der Nachweis einer genetischen Disposition wie z.B. die *BRCA1*-, *BRCA2*-, *CHEK2*-, oder *PALB2*-Mutationen sowie eine vorangegangene Strahlentherapie in der Anamnese (z.B. bei Morbus Hodgkin) stellen die wichtigsten Risikofaktoren für dar (7,9,15).

Ein zusätzlicher Risikofaktor ist die Östrogenexposition für beide Geschlechter (6,7). So zeigte eine Studie des „Male Breast Cancer Pooling Project“, dass die Höhe des zirkulierenden Östrogenspiegels einen Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms für Männer hat: liegt der Östrogenspiegel im oberen Viertel des untersuchten Kollektivs von 101 Fällen und 217 adjustierten Kontrollen, besteht ein bis zu 2,47-fach erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (16). Diese Erkenntnis wird dadurch unterstützt, dass Männer mit einer Hyperöstrogenämie ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Diese Hyperöstrogenämie liegt z.B. bei Männern mit Nachweis eines Klinefelter Syndroms oder einer Adipositas vor (17,18). Ferner steigt das Mammakarzinom-Risiko bei Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Testosteron und Östrogen; dieses kann der Fall sein bei Patienten mit einer verminderten Syntheseleistung der Leber auf Basis einer Leberzirrhose oder bei testikulären Funktionsstörungen wie nach Orchitis oder Epididymitis (17). Bei Frauen wird ebenfalls eine Risikosteigerung bei Vorliegen einer Adipositas, einer frühen Menarche, späte Menopause, Nullipara oder Erstpara > 35. Lebensjahr, sowie regelmäßigem Alkoholkonsum und Bewegungsmangel gesehen (2,19–21).

Die Prognose des Mammakarzinoms ist für beide Geschlechter unter anderem abhängig vom Tumorstadium bei Erstdiagnose. Die Datenbank des „Surveillance, Epidemiology, and End Results Program“ (SEER) des National Cancer Instituts (22) der USA zeigt eine generelle Überlebenschance von 90,4%. Diese sinkt mit zunehmender Tumorgöße und Lymphknotenbefall. Das 5-Jahresüberleben liegt bei 90% im Stadium II, bei 70% im Stadium III und bei ca. 30% im Stadium IV. In dem „Annual Report to the Nation on the Status of Cancer“ der USA konnte trotz steigender Inzidenz eine Senkung der Brustkrebs-Mortalität um ca. 1% jährlich beobachtet werden (23). Ursächlich hierfür werden verschiedene Faktoren diskutiert wie die Früherkennung durch Implementierung des Mammographiescreening und

Verbesserung der therapeutischen Optionen (23). Der abschließende Beweis für diesen Einfluss bleibt bisher jedoch offen. Die Prognose des Mannes mit Mammakarzinom ist nach stadien- und altersgerechter Adjustierung vergleichbar zu der der Frau (9,13). Eine europaweite retrospektive Analyse zwischen 1990 und 2010 zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für den Mann mit Mammakarzinom: die Mortalität lag bei 44,8% zwischen den Jahren 1990 bis 1995 und sank auf 26,9% in den Jahren 2006 bis 2010 (13). Andere Arbeiten konnten ebenfalls eine Abnahme der Mortalität für beide Geschlechter nachweisen in den Zeiträume 1976 bis 1985 und 1996 bis 2005, diese war jedoch nur bei den Frauen signifikant (42% bei Frauen; 28% bei Männern) (11).

Aufgrund der geringen Inzidenz des männlichen Mammakarzinoms gibt es weder eine generell gültige Empfehlung zur Früherkennung noch die Empfehlung zur Teilnahme am Mammographiescreening. Auch bei Patienten mit dem Nachweis einer genetischen Disposition (zum Beispiel pathogene *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation) werden keine speziellen Screening-Maßnahmen empfohlen. Die Inzidenz einer *BRCA1* Mutation bei Männern ist geringer als die *BRCA2*-Mutation und liegt bei ca. 5% bzw. 3,7% bis 40% (24,25), abhängig von der untersuchten Studienpopulation und der Abstammung (26–28). Für einen Mann mit Nachweis einer pathogenen *BRCA2*-Mutation liegt das absolute Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken bei 5% bis 10% und ist damit geringer als in der allgemeinen weiblichen Bevölkerung ohne genetische Risikokonstellation (25–27).

1.2 Definition von Subgruppen und therapeutische Implikationen für die betroffenen Patienten

Leitlinien und Therapieempfehlungen stützen sich in der Regel auf evidenzbasierte Daten, die idealerweise aus randomisierten, prospektiven Phase III Studien stammen. Sollten diese für spezifische Fragestellungen, wie beispielsweise für seltene Randgruppen, nicht vorliegen oder gar nicht durchführbar sein, werden Subgruppenanalyse herangezogen, um Wissen und daraus generierende Therapieempfehlungen für diese Randgruppen zu begründen. Die Generierung evidenzbasierter Daten gestaltet sich somit insbesondere bei seltenen Tumoren und / oder auch spezifischen Subgruppen schwierig. Fallzahlbedingt ist die Durchführung randomisierten, prospektiven Studien mit hoher statistischer Aussagekraft für diese Gruppen klinisch häufig nicht realisierbar. Durch die Definierung von Einschlusskriterien kommt es zu

einer „Positiv-Selektion“ in randomisierten Studien, das Patientenkollektiv entspricht nicht zwingend der „real world“ und Subgruppen (z.B. ältere und / oder komorbide Patienten, solchen mit beidseitigen Mammakarzinomen oder männliche Patienten) sind nicht oder zu gering in Studien repräsentiert. Die Datenlage und das Wissen um die optimale Therapie für diese Randgruppen ist somit niedrig und es erfolgt häufig die Generierung der Evidenz aus retrospektiven Fall-Kontrolle Studien oder durch Extrapolation von anderen Subgruppen.

Männer mit Mammakarzinom werden zum Beispiel analog zu der prämenopausalen Frau unter Ausblendung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede in Therapieeffektivität und Verträglichkeit behandelt. Auch machen ältere Patienten > 65 Jahre bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms einen Großteil der betroffenen Patienten aus, sie werden aber häufig aus Sorge vor mangelnder Compliance und verstärkter Toxizität vielen aus interventionellen Studien ausgeschlossen (29–33).

1.3 Systemtherapeutische Behandlungsstrategien des frühen Mammakarzinoms

Die Indikation zur Systemtherapie ist abhängig von klassischen klinisch-pathologischen Prognosemarkern wie Nodalstatus, Tumorgröße, Grading, histologischer Subtyp und Alter des Patienten (19,34,35). Die Tumorbiologie wird durch die Expression von ER, PR, durch das Onkoprotein humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2neu) und durch den Proliferationsfaktor Ki67 bestimmt. Das Ausbreitungsstadium nach der TNM-Klassifikation erfolgt beim Mammakarzinom mit Hilfe der Tumorgröße, des Nodalstatus und anhand des Vorliegens von Fernmetastasen (36,37).

Im Falle eines bilateralen synchronen Mammakarzinoms wird das TNM-Stadium für jede Brust einzeln definiert. Die Tumorbiologie aus beiden Karzinomen definiert die optimale (neo-) adjuvante Therapie, die Indikation zur Chemotherapie wird anhand des fortgeschritteneren Karzinoms bzw. der aggressiveren Tumorbiologie bestimmt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines synchronen bilateralen Mammakarzinoms (Diagnose beider Karzinome innerhalb von 3 Monaten) liegt laut einer schwedischen Kohortenstudie (38) bei ca. 1,6 pro 10^5 Personen-Jahre in einem analysierten Zeitraum von 1970 bis 2000. Laut einer niederländischen Arbeit (39) liegt das Risiko an einem bilateralen Mammakarzinom zu erkranken bei 8%, wovon ca. 1% synchrone bilaterale Mammakarzinome ausmachen (38,39). Die Inzidenz sei bis Ende der 1980er Jahre angestiegen mit anschließend

konstanten Fallzahlen (38). Gemeinsam ist den retrospektiven Arbeiten, dass sie von einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einem Mammakarzinom berichten im Vergleich zu Patienten mit unilateralem Mammakarzinom. Bei der Beschreibung der Inzidenz kommt erschwerend hinzu, dass es keine einheitliche Definition des synchronen versus metachronen bilateralen Mammakarzinoms gibt, so dass hier verschiedene zeitliche Grenze gewählt werden (38–41). Unabhängig von der gewählten Definition des synchronen bzw. metachronen bilateralen Mammakarzinoms zeigen die Arbeiten, dass die Inzidenz des (synchronen) bilateralen Mammakarzinoms zu klein ist, um valide Daten aus prospektiven Studien zu erheben. Außerdem sind sie häufig aus prospektiven, randomisierten Studien ausgeschlossen (42,43), so dass auch die Datenerhebung über Subgruppenanalysen nicht möglich ist.

Die prognostischen Faktoren dienen zur Vorhersage eines möglichen Krankheitsverlaufs (19,44). Als einer der wichtigsten Prognosefaktoren hat sich der Nodalstatus herausgebildet. Die Abhängigkeit zwischen Prognose und Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten wurde bereits 1983 durch die National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (45) beschrieben und im Verlauf durch weitere Arbeiten (46,47) bestätigt. Das krankheitsfreie (disease free survival- DFS) und Gesamtüberleben (overall survival- OS) ist also abhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Die Indikation zur Chemotherapie wird daher beim Mammakarzinom neben den tumorbiologischen Faktoren auch anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten festgelegt. Eine sichere Bestimmung der Anzahl derselben ist von großer Bedeutung.

Die Indikation der Systemtherapie beim Mammakarzinom hat sich in den vergangenen Jahrzehnten grundlegend verändert. Das Ziel ist die zunehmende Individualisierung der Therapie mit Fokus auf eine Deeskalation, wenn möglich und auf eine Eskalation, wenn nötig. Daher unterliegt die Chemotherapie aktuell einer stetigen Evaluation in Bezug auf optimale Substanzen, Dosierung, Anwendungsschema, Therapiedauer und Kombinationen der einzelnen Zytostatika (48–50).

Erste Studien aus den 1960er Jahren zeigten eine DFS und OS Verbesserung durch die Gabe des Alkylanz Thiotepea und Melphalan (51,52). Die Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid (C), Methotrexat (M) und 5-Fluoruracil (F) randomisiert zu keiner adjuvanten Systemtherapie führte zur signifikanten Verbesserung des DFS prä- und postmenopausaler Patientinnen mit nodal positivem Mammakarzinom. Der absolute Nutzen

der Therapie war bei Patienten mit vier und mehr positiven Lymphknoten größer im Vergleich zu denen mit einem bis drei positiven Lymphknoten. Hochdosistherapien mit Knochenmarktransplantation wurden in der Therapie des Mammakarzinoms untersucht (53,54) ebenso wie die Idee, die Dosis zu erhöhen (dosis-intensivierte) und / oder die Zykluslänge zu verkürzen (dosis-dicht) oder anhand der Hämatotoxizität unter Chemotherapie die Dosis pro Zyklus individuell zu berechnen (dosis-dicht, dose tailored). Die Norton Simon Hypothese besagt, dass durch die Verkürzung der Zyklen eine höhere Dosis erreicht werden könne, welches zu einer Verbesserung der Therapieeffektivität führt (55). Die GIM2-Studie (F/EC- Paclitaxel) (56) sowie die Phase III Studie der Cancer and Leukemia Group B Trial9741 (CALGB) (AC- Paclitaxel) (57) sind die ersten Studien, die einen DFS und OS Vorteil für die dosis-dichte, alle 2 Wochen applizierte, anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie im Vergleich zu den Standardintervallen alle 3 Wochen nachweisen konnten. Ebenso konnte die MA.21-Studie eine Überlegenheit des dosis-dichten anthrazyklin- und taxanhaltigen Regimes nachweisen im Vergleich zu CEF (58).

Möbus et al. zeigten in der ETC-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (30,31), dass die dosis-intensivierte und dosis-dichte Therapie mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid das Gesamtüberleben bei Patienten mit mindestens 4 positiven ipsilateralen axillären Lymphknoten unter Inkaufnahme einer erhöhten Toxizität signifikant verbessert (77% versus 82%; $p = 0,029$).

In der Panther- (59) und in der GAIN2-Studie (60) wurde der dosis-dichte, dose-tailored Ansatz weiter untersucht. Dieser Therapieansatz hat sich aber in der klinischen Routine nicht bewährt und keinen abschließenden Überlebensvorteil bei deutlich höherer Toxizität nachgewiesen.

Weiterhin hat die Metaanalyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) den Nutzen der dosis-dichten Therapie gegenüber der Standardtherapie (61) vor allem in der Gruppe der Patienten mit hohem Lymphknotenbefall bestätigt.

Das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) wurde in den 90er Jahren etabliert- zunächst mit dem Ziel der Reduktion der lokalen Tumorlast um eine Brustreihaltung zu ermöglichen (62,63). Dieses Konzepts zeigte sich darüber hinaus als sehr wertvoll, da sich aus dem Tumoransprechen und aus translationalen Analysen zum einem die neoadjuvante Therapie weiter optimieren ließ (64–67), zum anderen

aber auch post-neoadjuvante Konzepte zur Verbesserung des onkologischen Überlebens erschlossen (68–72). Die pathologische Komplettremission nach NACT (pCR) wurde als wichtiger Prognosefaktor und bestätigter Surrogatparameter für den Therapieerfolge vor allem für Patienten mit einem HER2 positiven oder triple negativen Mammakarzinom (TNBC) identifiziert (73). Patienten, die eine pCR nach NACT erreicht haben, haben eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos (Hazard Ratio 0,48) und Verbesserung des OS (Hazard Ratio 0,36).

Durch Einführung neuer Substanzen wie die anti-HER2 gerichteten Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab (74,75) oder die Checkpoint-Inhibitoren (42,66,76) konnte die pCR Rate und damit auch das DFS / EFS und OS vor allem für Patienten mit HER2 positivem oder triple negativem Mammakarzinom weiter verbessert werden.

Die Einführung sogenannter postneoadjuvanter Therapiekonzepte stellt eine weitere Eskalation der Systemtherapie für Patienten ohne pCR nach NACT und damit verbundenem erhöhten Rückfallrisiko dar. Bei Patienten mit einem TNBC und non-pCR in der Brust und / oder in den Lymphknoten nach NACT konnte das Rückfallrisiko um 42% gesenkt werden durch die Erweiterung der zytotoxischen Therapie mit 8 Zyklen Capecitabine analog der CreateX-Studie (72), Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnten ihr Rückfallrisiko um 50% senken durch die Fortführung der anti-HER2 Therapie mit Trastuzumab-Emtasine (T-DM1) analog der Katherine-Studie (68). Die OlympiA-Studie wies eine 42% Verbesserung des DFS von *BRCA* positiven Patienten nach, wenn sie postneoadjuvant den PARP-Inhibitor Olaparib erhielten (69).

Deeskalierende Therapieansätze haben sich vorrangig beim Hormonrezeptor (HR) positiven und HER2-positiven Mammakarzinom etabliert. Es konnte durch verschiedene Phase II und III Studien ein Kollektiv benannt werden, welches eine geringere oder keine Chemotherapie benötigt. Ziel dieser Maßnahmen ist immer der Erhalt der onkologischen Sicherheit und die Minimierung der therapiebedingten Nebenwirkungen. Als wichtigste Gruppe soll hier das HR positive Mammakarzinom beleuchtet werden. Durch den Einsatz von Genexpressionsanalysen konnte sowohl in der Gruppe der nodal negativen wie auch in der Gruppe mit Nachweis von 1-3 positiven Lymphknoten Patienten benannt werden, die keine Chemotherapie benötigt. Grundlage hierzu waren u.a. die prospektiven Daten der TailorX- (77), RxPonder- (78), Mindact- (79) und ADAPT-Studien (80). Bis dato ist die Indikation zur

Chemotherapie bei Patienten mit mehr als 3 positiven axillären Lymphknoten jedoch immer noch gegeben.

In Bezug auf die Optimierung der endokrinen Therapie konnte u.a. bereits 1998 durch die EBCTCG in einer Meta-Analyse (81) mit Daten von >37 000 Frauen aus 55 Studien gezeigt werden, dass die Gabe von Tamoxifen für 5 Jahre bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren bei ER positiven Mammakarzinom das Überleben signifikant verbessert. Unabhängig vom Lymphknotenstatus führte die Gabe von Tamoxifen zu einer signifikanten Verbesserung des OS [bei nodal positiven Patienten um 10,9% (61,4% versus 50,5%, $2p < 0,00001$); bei nodal negativen Patienten um 5,6% (78,9% versus 73,3%, $2p < 0,00001$)]. Seitdem wurden durch zahlreiche Untersuchungen die antihormonelle Therapie mit Einführung von Aromataseinhibitoren (AI) für postmenopausale Patienten weiter optimiert (82) und die Therapiedauer bei Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko auf 7-10 Jahre festgelegt (83,84). Bei prämenopausalen Patientinnen mit erhaltender ovarieller Funktion nach einer Chemotherapie führt die ovarielle Suppression zu einer weiteren Verbesserung des DFS (85–88). Die antihormonelle Therapie der Männer mit HR positiven Mammakarzinom wurde bis dato in keiner prospektiven Studie evaluiert.

1.4 Operative Behandlungsstrategien des frühen Mammakarzinoms

Mit Studien aus den 70er und 80er Jahren des 20. Jahrhunderts haben U. Veronesi und B. Fisher mit einer Nachbeobachtung von über 20 Jahren zeigen können, dass die Brusterhaltende Therapie (BET) mit der anschließenden adjuvanten Bestrahlung der Brust eine vergleichbare onkologische Sicherheit bietet wie die Mastektomie (52,89,90). Die Operation (OP) nach Rotter-Halstedt ist somit gänzlich abgelöst worden von der BET oder wenn dieses nicht möglich oder nicht gewünscht wird, von der modifizierten radikalen Mastektomie (+/- Rekonstruktion).

So wird aktuell die Deeskalation der Brustoperation weitergeführt durch Untersuchungen, ob die Entfernung des tumortragenden Areals in der Mamma bei Patienten mit einer klinischen Komplettremission nach NACT überhaupt noch eine Rolle spielt. Keine der gängigen Bildgebungen der Mamma und der Axilla (Ultraschall, Mammographie oder Mamma-MRT) konnte bisher sicher eine pCR prognostizieren (91). Daraufhin wurde untersucht, ob die minimal invasive Diagnostik mittels Vakuumbiopsie (VAB) im Bereich des tumortragenden

Areals ergänzend zu der Bildgebung die pCR am Gesamtpräparat zuverlässig vorhersagen kann. Exemplarisch sollen die Daten der Responder-Studie erläutert werden (92), die zum Ziel hatte, mittels präoperativer sonographisch oder stereotaktisch gesteuerter VAB die Wahrscheinlichkeit für eine pCR vorherzusagen. Mit einer Falsch-negativ Rate (FNR) von 17,8% für das gesamte Kollektiv war die VAB in der Responder-Studie jedoch nicht geeignet, die pCR sicher vorherzusagen und damit ein Kollektiv zu benennen, bei der zukünftig perspektivisch auf die Brustoperation verzichtet werden könnte. Zusätzliche Analysen zeigten, dass die Vorhersage abhängig war von der verwendeten Nadeldicke, sowie von der Art des verbliebenen Resttumors (DCIS, < 5mm, Zellularität). Weitere Analysen werden zeigen, in wie weit durch die Zuhilfenahme der künstlichen Intelligenz (93) oder durch die strikere Eingrenzung des Patientenkollektives dieses Ziel erreichen werden kann.

Bezüglich der Axillachirurgie wurden ebenfalls relevante Deeskalationen geschaffen. Studien konnten eindeutig belegen, dass bei klinisch unauffälligem Nodalstatus die onkologische Sicherheit der Sentinellymphonodektomie (SLNB) im Vergleich zur klassische Axilladisektion gegeben ist und zudem die kurz- und langfristige Morbidität dieser operativen Prozedur (z.B. Bewegungseinschränkung, chronische Schmerzen und Lymphödem) signifikant gesenkt wird (94,95). Die SLNB gilt heute als Standardverfahren bei der Operation des nodal negativen Mammakarzinoms. Auch bei Nachweis von bis zu zwei positiven Sentinellymphknoten (SLN) und Karzinomen kleiner 5 cm kann auf die Axilladisektion verzichtet werden ohne Einbußen der onkologischen Sicherheit (96,97). Obwohl die Ergebnisse dieser Studien einiger Kritik unterliegen (z.B. Studienbeendigung vor Erreichen des geplanten Patientenanzahl), haben sie Eingang in die nationalen und internationalen Therapieempfehlungen gefunden (19,98,99). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren trat ein Lokalrezidiv in 1,6% in der Gruppe die eine SLNB und in 3,1% in der Gruppe, die eine Axilladisektion erhalten haben auf ($p = 0,11$). Auch nach einer Nachbeobachtung von 10 Jahren zeigte sich kein Unterschied im DFS, OS oder in der Rate der Lokalrezidive (97). Ob zukünftig in einigen Fällen bei nodal negativen Patienten auf die komplette axilläre Operation inkl. SLNB verzichtet werden kann, wird derzeit unter anderem in der Insema-Studie untersucht (100), welche in Deutschland durchgeführt wurde.

Lange war es Standard, bei Patienten mit nodal positivem Mammakarzinom nach NACT eine Axilladisektion durchzuführen, auch wenn diese von klinisch suspekt und auffallend (cN+) zu klinisch unauffälligem Nodalstatus eine FNR nach NACT (= ycN0) konvertieren. Diverse

rbeiten haben gezeigt, dass bei gutem Ansprechen unter NACT und Konversion der Lymphknoten zu klinisch nodal negativ (ycN0) in bis mehr als 50 % der Fälle keine tumorbefallenen Lymphknoten mehr aus der Axilla reseziert werden (101,102). Die Patienten haben keinen weiteren klinischen Nutzen von der OP, tragen aber das Risiko der OP-Morbidität. Die Sentina- (103) und die ACOSOG Z1071- (104) Studien haben untersucht, ob die alleinige SLNB nach NACT bei Patienten mit einem initial positiven Nodalstatus und Konversion zu ycN0 bei diesen Patienten eine Option der Deeskalation wäre. Die Studien zeigten eine FNR zwischen 24% bis 31% bei Resektion von einem SLN und zwischen 12% und 18% bei Resektion von zwei SLN. Je mehr SLN entnommen wurde, desto geringer wurde die FNR. Insgesamt wurde die alleine SLNB nach NACT bei initial positiven Nodalstatus als nicht ausreichend sicher und damit als nicht empfehlenswert eingestuft. Die Axilladisektion blieb weiterhin Standard in dieser Gruppe.

Auch wenn Studien und retrospektive Analysen bisher keinen Nachweis eines erhöhten Risikos für ein Lokalrezidiv nach alleiniger SLNB bei cN+ beschreiben konnten (98,99,105–107), ist die sichere Bestimmung des ipsilateralen axillären Nodalstatus für die Indikation weiterer möglicher postneoadjuvanter Therapiekonzepte von grundlegender Bedeutung. Eine Möglichkeit der Deeskalation der Axillaoperation ist die Durchführung der zielgerichteten axillären Resektion (targeted axillary Dissection; TAD) (108–113). Im Rahmen dieser Maßnahme erfolgt bei Patienten mit bildgebendem Verdacht auf eine Komplettremission der axillären Lymphknoten nach NACT die Resektion des initial stanzbiologisch gesicherten und clipmarkierten Lymphknotens und die SLNB. Verschiedene Möglichkeiten der Lymphknotenmarkierungen wurden dabei untersucht (Clip aus Titannickellegierung, radioaktive jodhaltige Markierungsclips oder sogenannte Localizer, Tätowierungen mit Kohlenstoff) mit Nachweis einer niedrigen FNR und einer hohen Detektionsrate (108,109,113,114). Dieser Ansatz der TAD zeigt eine weitere Möglichkeit der Deeskalation der axillären Chirurgie mit Reduzierung der Morbidität unter Erhalt der onkologischen Sicherheit.

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Schrift

Diese Habilitationsschrift hat zum Ziel, die Datenlage von Subgruppen wie männliche Patienten mit einem Mammakarzinom, ältere Patienten oder solche mit beidseitigem

Mammakarzinom zusammenzufassen, die Erkenntnisse der Studien hervorzuheben, die Teil dieser Habilitationsschrift sind und die Schwierigkeiten in der Datenerhebung herauszuarbeiten sowie die klinischen Konsequenzen für die Patienten zu erläutern, die diesen Subgruppen angehören.

Zusätzlich soll in der Subgruppe der nodal positiven Patienten, die an einem frühen Mammakarzinom erkrankt sind, das operative und systemtherapeutische Vorgehen bezüglich Eskalation oder Deeskalation beleuchtet werden und die hier vorgestellten Studien in Bezug auf die aktuellen Erkenntnisse diskutiert werden.

2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten

2.1 Effektivität verschiedener antihormoneller Therapieansätze bei der Behandlung von Männern mit Mammakarzinom: Ergebnisse der Male-Studie, eine randomisierte Phase II Studie

Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Kamischke A, Schmatloch S, Strittmatter HJ, Zahm DM, Thode C, Furlanetto J, Strik D, Möbus V, Reimer T, Sinn BV, Stickeler E, Marmé F, Janni W, Schmidt M, Rudlowksi C, Untch M, Nekljudova V, Loibl S

Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial.

JAMA Oncol. 2021 Feb 4

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7442>

Die Aufforderung, Studien für Männer zu öffnen, wurde zwar in den letzten Jahren immer lauter, so dass viele der modernen Studienprotokolle Männer nicht mehr explizit ausschließen, sie sind aber auf Grund der geringen Fallzahl weiterhin stark unterrepräsentiert. In der Vergangenheit hat es immer wieder den Versuch gegeben, Studien nur für Männer zu generieren, die meisten mussten aber auf Grund der geringen Rekrutierung vorzeitig beendet werden und konnten somit keine Ergebnisse liefern (115). Der Großteil der Daten besteht aus Fallberichten und retrospektive Kohortenstudien. Die Therapie der Männer basierte auf dem Wissen der Therapie der prämenopausalen Frau (6,7,14). Differenzen zwischen den Geschlechtern bezüglich Effektivität und Verträglichkeit der antihormonellen Therapie konnten bisher auf Grund der schlechten Datenlage kaum berücksichtigt werden. In Europa läuft eine Studie (13) zum männlichen Mammakarzinom, die zunächst aus einer retrospektiven Sammlung von Daten und Gewebeproben besteht und dann in einen prospektiven Teil übergeht. Zusätzlich gibt es in Deutschland die prospektive Registerstudie zum männlichen Mammakarzinom (<http://www.mammakarzinom-des-mannes.de>) (193), die die Evidenz für die betroffenen Männer durch die Datensammlung und Auswertung verbessert (116–118). Trotz der erschwerten Umstände gelang es der German Breast Group (GBG) eine prospektive, randomisierte Phase II Studie (119) vollständig zu rekrutieren. 56 Männer mit einem HR positiven Mammakarzinom wurden über einen Zeitraum von fast 4,5 Jahren in die Male-Studie eingeschlossen. Sie ist damit die bisher einzige Studie weltweit, die in einem prospektiv-randomisierten Setting die antihormonelle Therapie überprüft hat. Zusätzlich besteht eine große Wissenslücke bezüglich der Nebenwirkungen dieser Therapieansätze bei Männern. Insbesondere wurden die

Lebensqualität und der Einfluss der antihormonellen Therapie auf die sexuelle Funktion bisher nicht systematisch untersucht. Diese Wissenslücke wird durch die Ergebnisse der Male-Studie verkleinert.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit, der durch die Autorin übersetzt wurde:

„Bisher ist unbekannt, wie stark sich der Östrogenspiegel bei männlichen Patienten mit HR positivem Mammakarzinom unter standardisierter antihormoneller Therapie verändert. Die Veränderungen der sexuellen Funktion und die Lebensqualität unter diesen Therapien wurden ebenfalls bisher nicht adäquat untersucht. Das primäre Ziel der Male-Studie war die Darstellung der unterschiedlichen Veränderungen des Östrogens nach 3-monatiger antihormoneller Therapie. Dazu wurden in die randomisierte multizentrische Phase 2 Studie 56 männliche Patienten mit HR positiven Mammakarzinom eingeschlossen. Sie wurden aus 24 verschiedenen Brustzentren in Deutschland in dem Zeitraum von Oktober 2012 bis Mai 2017 rekrutiert. Der letzte Patient hat die 6-monatige Studientherapie im Dezember 2017 abgeschlossen. Die Datenbank wurde im August 2018 geschlossen und die finale Analyse der Male-Studie erfolgte im Dezember 2018.

Die Patienten wurden in einen von drei Therapiearmen randomisiert und haben über einen Zeitraum von 6 Monaten entweder Tamoxifen alleine (= Standardarm), Tamoxifen + Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue (GnRHa) oder AI + GnRHa erhalten. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des Östrogenspiegels nach 3-monatiger Therapie. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen von Östrogen nach 6 Monaten sowie die Veränderungen andere Steroidhormone, die Rate der unerwünschten Ereignisse und die Veränderung der sexuellen Funktion und Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten Therapie. In der vorliegenden randomisierten klinischen Phase 2 Studie haben 52 von 56 Patienten die Therapie begonnen mit einem medianen Alter von 61,5 Jahren (Spannweite 37-83 Jahren). Drei Patienten, in jedem Arm einer, haben die Therapie vorzeitig abgebrochen. Insgesamt konnte der primäre Endpunkt an 50 Patienten ausgewertet werden. Nach 3 Monaten, stieg der mediane Östrogenspiegel um 67% an bei Einnahme von Tamoxifen (+ 17,0 ng/L), verringerte sich um 85% bei Einnahme von Tamoxifen + GnRHa (-23,0 ng/L) und

verringerte sich um 72% bei Einnahme von AI + GnRHa (-18,5 ng/L); ($p < 0,001$). Nach 6 Monaten Therapie zeigte sich eine Veränderung im Östrogenspiegel mit Zunahme von 41% (+12 ng/L) mit Tamoxifen, eine Abnahme von 61% (-19,5 ng/L) mit Tamoxifen + GnRHa und eine Abnahme von 64% (-17,0 ng/L) mit AI + GnRHa ($p < 0,001$). Die sexuelle Funktion und Lebensqualität verschlechterte sich deutlich unter der GnRHa Einnahme und zeigte keine Veränderungen unter Tamoxifen. Diese randomisierte klinische Phase 2 Studie zeigt, dass AI oder Tamoxifen zusammen mit GnRHa substantiell den Östrogenspiegel senken und diese Veränderungen mit einer eingeschränkten sexuellen Funktion und Lebensqualität einhergehen.“

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01638247.

2.2 Nebenwirkungen von Patienten unterschiedlicher Altersgruppen mit primärem Mammakarzinom, die eine adjuvante oder neoadjuvante Standardchemotherapie erhalten haben

Reinisch M, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Kümmel S, Kaufmann M, Elling D, Nekljudova V, Loibl S.

Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer.

Breast Care (Basel). 2013 Mar;8(1):60-6

<https://doi.org/10.1159/000346834>

Das mediane Erkrankungsalter von Frauen bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms liegt in Deutschland bei 62 Jahre (3). Da die Gesellschaft in Europa immer älter wird, steigt auch die Rate der Patienten mit einem Mammakarzinom nach dem 65. Lebensjahre an (120,121). In der Vergangenheit wurden in viele Studien Patienten ≥ 65 Jahren ausgeschlossen. Aktuelle moderne Studienprotokolle schließen jedoch per se Patienten in höherem Alter nicht mehr aus, wenn die entsprechende Organfunktion, Lebenserwartung und der entsprechende Allgemeinzustand vorliegen. Nationale und internationale Expertengremien (120,122) fordern, die Patienten analog ihres biologischen und nicht des chronologischen Alters zu behandeln. Kombinationsregime mit CMF oder Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC) haben sich gegenüber einer Monochemotherapie mit Capecitabine auch in der Langzeitbeobachtung von > 11 Jahren als überlegen gezeigt (123,124).

Die GBG hat traditionell einen Fokus auf die Optimierung der Therapie der älteren Patienten mit Mammakarzinom. Die ICE (Ibandronat versus Ibandronat + Capecitabine) (125), ICE II (CMF-AC versus nabPaclitaxel + Capecitabine) (126) Studien und die aktuell laufende Appalache-Studie (AI + Palbociclib; NCT03609047) der GBG unterstreichen diesen Anspruch. Mit Hilfe der GBG-Metadatenbank werden regelmäßig gepoolte Analysen an mehreren tausend Patienten durchgeführt, um die Effektivität wie auch die Nebenwirkungen von verschiedener Chemotherapieregime in der Gruppe der Patienten > 65 Jahre zu überprüfen (127–129).

Das Ziel der folgenden Arbeit war die Beschreibung der Nebenwirkungsprofile, Compliance und Verträglichkeit gängiger Chemotherapie-Regime mit besonderem Fokus auf die Gruppe der älteren Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zu den jüngeren Patienten aus der GBG-

Metadatenbank. Dabei wurden dosis-dichte sowie taxanhaltige Regimen berücksichtigt, wie sie heute als Standardtherapie angesehen werden (129).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit, der durch die Autorin übersetzt wurde:

„Ältere Patienten mit Mammakarzinom sind in klinischen Studien unterrepräsentiert. Dieses führt zu einem Mangel an Wissen über die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen von modernen Chemotherapie-Regimen, ganz besonders über dosis-dichte und dosis-intensivierte Kombinationen. In dieser Analyse wurden die Daten von vier Deutschen, randomisierten (neo-)adjuvanten Studien inklusive anthrazyklin-basierter Regime ausgewertet bezüglich ihrer Toxizität, Compliance und Machbarkeit. Die Patienten wurden entsprechend ihres Alters gruppiert. Von 4775 Patienten waren 73,6% < 60 Jahre, 15,8% zwischen 60 und 64 Jahre und 10,6% größer als 64 Jahre. Die Compliance nahm mit zunehmendem Alter ab, die Rate der Therapieabbrüche nahm mit steigendem Alter signifikant zu ($p < 0,001$). Die Rate der Dosisreduktionen steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter in der Gruppe der Patienten an, die Docetaxel/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide (TAC) ($p = 0,02$) und 5-Fluorouracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamide (FE120C) ($p < 0,001$) erhalten haben. Die Neutropenie Grad 3+4 in Patienten > 64 Jahre lag bei 77% in der FE120C-Gruppe vergleichen zu 55% in der TAC Gruppe, in beiden Gruppen wurden Granulozytenkolonie stimulierenden Faktoren hinzugegeben (GCSF). Die Inzidenz der febrilen Neutropenie lag am niedrigsten in der Gruppe der Patienten, die keine Taxane erhielten. In der Gruppe der Patienten > 64 Jahren haben am wenigsten Patienten im FE120C Regime, dann im TAC und dann im dosis-dicht AC Regime eine febrile Neutropenie berichtet. Die Anzahl und die Intensität der Toxizität steigen mit zunehmendem Alter an und waren am höchsten in den Patienten, die FE120C erhielten. FE120C ohne GCSF scheint keine Therapieoption für Patienten älter als 64 Jahre zu sein.

“

2.3 Aktualisierte Überlebensanalyse nach einer medianen Nachbeobachtung von 12 Jahren von Patienten, die eine dosis-dichte Chemotherapie erhalten haben bei nodal positiven Mammakarzinom im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten adjuvanten Phase III Studie

Reinisch M, Gluz O, Ataseven B, Blohmer J-U, Budner M, Dittmer-Grabowski C, Kohls A, Krockner J, Kümmel A, Hagemann F, Rüländ A, Traut A, Kümmel S
Updated survival analysis after a median follow-up of 12 years of an anthracycline-containing adjuvant, prospective, multicentre, randomized phase III trial on dose-dense chemotherapy in primary node-positive, high-risk breast cancer patients.
Breast Care 2018;13
<https://doi.org/10.1159/000491792>

Neben der konventionell applizierten Chemotherapie in dreiwöchentlichen Intervallen kann diese auch dosis-dicht gegeben werden mit Verkürzung der Intervalle auf 2 Wochen unter Einhaltung der gleichen Dosierung. Die dosis-dichte Gabe der Chemotherapie hat sich gerade bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko etabliert, wie es bei Patienten mit einem positiven Nodalstatus der Fall ist. Zahlreiche Studien haben den Weg dazu geebnet. Begonnen hat es in den 1980er Jahren mit der Arbeit von Hryniuk et al. und Norton et al. (130,131). Darin wurde beschrieben, dass mit Chemotherapiezyklen in kürzeren Intervallen die Anzahl der Rate der Apoptose ansteige. In zeitlichem Zusammenhang dazu kam die Erkenntnis, dass durch die Hinzunahme von Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel), die Überlebensraten beim frühen Mammakarzinom weiter verbessert werden konnte (132). Einzelne Arbeiten (30,31,56,133,134) wie auch Metaanalysen der EBCTCG (61,135) haben den Überlebensvorteil der dosis-dichten Therapie gegenüber der Standardtherapie belegt.

Die nun folgende Arbeit zeigt die aktualisierten Überlebensraten nach 12 Jahren Nachbeobachtung von Patienten nach dosis-dichter gegenüber einer standarddosierten Chemotherapie (136). Die Studie rekrutierte Patienten zwischen 1996 und 2000 in Deutschland (137). In dieser Zeit waren die oben beschriebenen Standards noch nicht etabliert und die Wertigkeit der Taxane wurde diskutiert. Aus diesem Grund ist der Kontrollarm taxanfrei und die Therapie mit Epirubicin, Cyclophosphamid und CMF wurde in 3-wöchigen Intervallen appliziert im Gegensatz zum Prüfarm, der aus den zweiwöchigen Gaben von Epirubicin, Paclitaxel und von CMF bestand.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit, der durch die Autorin übersetzt wurde:

„Obwohl heutzutage die dosis-dichte Chemotherapie eine grundlegende Rolle spielt in der Therapie des Mammakarzinoms, haben einige Studien unterschiedliche Ergebnisse präsentiert. Wir zeigen hier mit der vorliegenden Arbeit Überlebensdaten von Patienten mit 4 bis 9 positiven axillären Lymphknoten (pN2a), die eine adjuvante, dosis-dichte Chemotherapie bekommen haben mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren. Zwischen 1996 und 2000 wurden 231 Patienten mit invasivem Mammakarzinom, \geq pN2a ohne Nachweis von Fernmetastasen in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert: In Arm A erhielten die Patienten 3 \times dosis-dicht Epirubicin (E, 90 mg/m²) + Paclitaxel (P, 175 mg/m²) alle 2 Wochen gefolgt von 3 \times Cyclophosphamid (C)/ Methotrexate/ 5-Fluorouracil (CMF, 600/40/600 mg/m², alle 2 Wochen). In Arm B erhielten die Patienten 4 \times E + C (C, 600 mg/m²) alle 3 Wochen gefolgt von 3 \times CMF alle 3 Wochen. Es wurden jeweils 113 Patienten pro Arm ausgewertet nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren, die mediane Anzahl der befallenen Lymphknoten war 6, 50,4% hatten einen T2 und 79,2% ein HR positives Mammakarzinom. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) lag bei 53,1% in Arm A und 42,5% in Arm B (adjustiert $p = 0,027$). Das Gesamtüberleben (OS) lag bei 54,9% in Arm A und 48,7% in Arm B (adjustiert $p = 0,058$). In der multivariaten Analyse war die Tumorlast kein signifikanter Prädiktor für das DFS oder OS. Die adjuvante dosis-dichte Chemotherapie führte zu einem statistisch signifikanten DFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren.“

2.4 Rate der pathologischen Komplettremission bei Patienten mit bilateralem Mammakarzinom nach neoadjuvanter, anthrazyklin- und taxanbasierter Chemotherapie- eine gepoolte Analyse von individuellen Patientendaten aus vier deutschen neoadjuvanten Studien

Reinisch M, Huober J, von Minckwitz G, Blohmer JU, Denkert C, Hanusch C, Jackisch C, Kümmel S, Schneeweiss A, Rhiem K, Lederer B, Untch M, Nekljudova V, Loibl S. pCR rates in patients with bilateral breast cancer after neoadjuvant anthracycline-taxane based-chemotherapy - A retrospective pooled analysis of individual patients' data of four German neoadjuvant trials.

The Breast. 2017 Apr;32:73-78

<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.12.020>

Retrospektive Analysen an großen gepoolten Kollektiven bieten eine Möglichkeit, die konkrete Therapieeffektivität und Verträglichkeit in den sonst eher am Rande in Studien behandelten Subgruppen zu überprüfen. Die Verbesserung der pCR wurde zum einen durch die Verbesserung der zytotoxischen Systemtherapie erreicht, wie die Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen als Standardregime, zum anderen auch durch die Hinzunahme von zielgerichteten Medikamenten. Exemplarisch sei hier die Verbesserung der pCR durch die Medikamente Trastuzumab und Pertuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom genannt (138,139) oder ganz aktuell durch die Hinzunahme von Checkpoint-Inhibitoren beim TNBC (42,66). Die pCR wird als Surrogatparameter für die Effektivität herangezogen, da Metaanalysen einstimmig zeigten, dass Patienten, die eine pCR erreichen, eine signifikante Verbesserung des DFS und OS haben im Vergleich zu denen, die noch Resttumor nach Chemotherapie aufweisen (73). Die Studien, die o.g. Ergebnisse lieferten, haben Patienten eingeschlossen, die zum größten Teil entweder ein unilaterales Mammakarzinom aufwiesen oder ein bilaterales Karzinom mit identischer Tumorbilogie. Wenig ist bekannt, welche Prognose Patienten mit einem bilateralem Karzinom und unterschiedlicher Tumorbilogie haben.

In der folgenden Arbeit wird das Ansprechen auf die Chemotherapie sowie das Überleben von Patienten beschrieben, die mit synchronen bilateralen Mammakarzinomen in prospektiv randomisierten Studien der GBG eingeschlossen wurden. Die Seltenheit der bilateralen Erkrankung wird daran deutlich, dass aus dem Kollektiv der Metadatenbank von über 6720 Patienten nur bei 1,8% ein synchrones bilaterales Mammakarzinom vorlag.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit, der durch die Autorin übersetzt wurde:

„Normalerweise werden Patienten mit einem bilateralem Mammakarzinom (BBC) aus klinischen Studien ausgeschlossen und daher ist wenig über die Prognose und das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie bekannt im Vergleich zu Frauen mit einem unilateralem Mammakarzinom. Aus prospektiv gesammelten Daten von vier neoadjuvanten randomisierten klinischen Studien haben wir eine Analyse zum bilateralem Mammakarzinom durchgeführt. Daten zur pCR, mit den folgenden Kriterien ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0, ypT0 ypNX, Überleben, histologische und pathologische Parameter wurden evaluiert. Das synchrone Mammakarzinom der kontralateralen Brust wurde als non-Indikator Läsion betrachtet. Die Kontrollgruppe bildeten Patienten mit einem unilateralem Mammakarzinom aus den jeweils gleichen neoadjuvanten Studien. 119 von 6727 Patienten (1,8%) mit einem bilateralem Mammakarzinom wurden in den vier deutschen neoadjuvanten klinischen Studien identifiziert. Die pCR Rate (ypT0, ypN0) lag bei 12,6% in der non-Indikator Läsion, 10,9% der Indikator Läsion und 20,9% bei Patienten mit einem unilateralem Mammakarzinom ($p = 0,003$). Der Tumor war insgesamt größer mit mehr befallenen axillären Lymphknoten in der Indikator- als in der non-Indikator Seite oder als bei Patienten mit einem unilateralem Karzinom. Der molekulare Subtyp war in 52,5% identisch zwischen Indikator- und nicht-Indikator Läsion. Es lagen mehr triple negative und HER2-positive Karzinome vor bei den Patienten mit einem unilateralem Mammakarzinom. Ein Rezidiv lag bei 25,8% der Patienten mit einem unilateralem und bei 39,6% bei Patienten mit einem bilateralem Mammakarzinom vor. Die Indikatorläsion wurde nach der Tumorgroße, Nodalstatus und Einschlusskriterien ausgewählt. Patienten mit einem bilateralem Mammakarzinom hatten eine geringere pCR Rate und schlechteres krankheitsfreien Überleben.“

2.5 Eine prospektive, multizentrische Registerstudie zur Überprüfung der klinischen Machbarkeit der zielgerichteten axillären Dissektion bei Patienten mit nodal positivem Mammakarzinom

Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer JU, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, **Reinisch M.**

A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients.

Ann Surg. 2020 Nov 4.

<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004572>

Wenn Patienten nach einer NACT eine Konversion des initial stanzbiologisch positiv gesicherten Lymphknotens zu ycN0 haben, erfolgte lange Zeit die klassische Axilladissektion, obwohl die Wahrscheinlichkeit eines pathologisch unauffälligen Nodalstatus (ypN0) bei > 50% liegt (101,102,140). Die TAD wurde erstmalig 2016 als Möglichkeit der Deeskalation der Axillachirurgie bei Patienten mit einem stanzbiologisch gesicherten nodal positiven Mammakarzinom beschrieben (113). Bei Nachweis einer Tumorinfiltration des ipsilateralen axillären Lymphknotens und bildgebender Konversion von cN+ zu ycN0 nach NACT erhalten die Patienten die SLNB und die gezielte Resektion des clipmarkierten Lymphknotens. Die Autoren dieser Studie (113) zeigten mit dem TAD- Verfahren eine FNR von 1,4% vorlag. Bei Durchsicht der Studie und Adaptation des Prozedere in den klinischen Alltag im Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte zeigten sich verschiedene Herausforderungen: Wie hoch ist die Detektionsrate des clipmarkierten Lymphknotens, welches Clipfabrikat ist am besten geeignet, diesen nach NACT wiederzufinden und wie gut ist die Biopsie des Lymphknotens in der Axilla durchführbar? In der Pionierarbeit von Caudle et al. (113) wurde zum Teil eine Axilladissektion durchgeführt um dann retrospektiv im gesamten Resektat nach Axilladissektion den clipmarkierten Lymphknoten und den SLN zu identifizieren. Diese Fragen führten zur Entwicklung der Senta-Studie (140), eine prospektive multizentrische Registerstudie. Die Senta-Studie reiht sich somit in den aktuellen Forschungsschwerpunkt der Individualisierung der Therapie des Mammakarzinoms durch Implementierung von Deeskalationsstrategien ein.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit, der durch die Autorin übersetzt wurde:

„Die Senta-Studie hatte zum Ziel, die Machbarkeit und Genauigkeit der gezielten Resektion des zuvor nicht-radioaktiven Markierungsclips (Target Lymph Node Biopsy; TLNB) im axillären Lymphknoten und die TAD in der täglichen klinischen Routine zu evaluieren. Der TAD beinhaltet die Entfernung des zuvor clipmarkierten Lymphknotens sowie des Sentinellymphknotens und wurde als neuer Standard für eine Reduktion der axillären Morbidität beschrieben in der Gruppe von Patienten mit nodal positiven Mammakarzinom, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Erfahrungen in der klinischen Routine mit diesem Vorgehen sind jedoch gering. Die Senta-Studie ist daher eine prospektiv angelegte multizentrische Registerstudie, die an 50 Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Eingeschlossen werden konnten Patienten mit invasiven nodal positiven Mammakarzinom, die eine Biopsie des suspekten axillären Lymphknotens erhielten. Zum Zeitpunkt der Brustoperation wurde dann die Sentinellymphonodektomie, die TLNB und / oder klassische Axilladissektion durchgeführt.

Die Hauptziele der Studie war die Beschreibung der Detektionsrate (DR) und der FNR nach NACT. Zwischen 2017 und 2018 erhielten 548 Patienten mit Mammakarzinom eine Biopsie des axillären, tumorbehafteten Lymphknotens mit nachfolgender Clipseinlage. Nach NACT (n = 473) konnte der Clip in 329 von 423 Patienten reseziert werden (77,8%, 95% Konfidenzintervall [KI]: 74,0 – 82,0). Der TAD war erfolgreich in 199 von 229 Patienten (DR: 86,9%, 95% KI: 81,8 -91,0). Der SLN und TLN waren bei 129 Patienten identisch (64,8%). Die FNR betrug 7,2% (8 von 111, 95% KI: 3,1 – 13,6) für die TLNB (n = 203) und 4,3% (2 von 46, 95% KI: 0,5 – 14,8) für die TAD (n = 77) beides gefolgt von der Axilladissektion. Die Senta-Studie hat damit gezeigt, dass die TAD in der täglichen klinischen Routine bei Patienten mit Mammakarzinom durchführbar ist. Die Ergebnisse sind für die Planung von Deeskalationsmaßnahmen in der Axillachirurgie von großer Bedeutung.“

3 Diskussion

Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Tätigkeit und dieser Habilitationsschrift führte ich klinische Forschungen durch mit dem Ziel, Optimierungsansätze in der Therapie des frühen Mammakarzinoms herauszuarbeiten. Der Fokus meiner Arbeiten lag dabei auf operativen und systemtherapeutischen Maßnahmen mit Darstellung der therapeutischen Nebenwirkungen bei bestimmten Randgruppen, die in der Vergangenheit kaum in klinischen Studien abgebildet wurden.

Die Therapie des Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Es wird der großen Heterogenität des Mammakarzinoms Rechnung getragen (141,142). Immer kleinere Subgruppen mit bestimmten genomischen Eigenschaften rücken in den Fokus der Forschung (69,143–145). Klinische Subgruppen wie männliche Patienten mit Mammakarzinom oder Patienten ≥ 65 Jahre werden zwar aus den modernen Studien nicht mehr generell ausgeschlossen (69,76,146), die Evidenz zu diesen Subgruppen kommt aber trotzdem größtenteils noch aus retrospektiven Analysen oder Fall-Kontrollstudien.

Neben einer Verbesserung um das Verständnis der Karzinogenese und Individualisierung der Therapie von genomischen Subgruppen dürfen klinisch Subgruppen nicht außer Acht gelassen werden. Es ist somit fundamental, die Evidenz für diese Gruppen weiterhin zu verbessern.

Das männliche Mammakarzinom

Das männliche Mammakarzinom gehört zu den seltenen Brusttumoren. Nur 1% aller Brustkrebsfälle treten bei Männern auf. Diese geringe Anzahl an Patienten erschwert es, eine vergleichbare Therapieevidenz wie beim weiblichen Mammakarzinom zu erreichen. Die Evidenzlage schwach und im klinischen Alltag erfolgt die Therapie des Mannes mit Mammakarzinom analog zur Behandlung prämenopausaler Patientinnen. Diese Extrapolation des Wissens führt jedoch dazu, dass die Evidenz in Bezug auf individuelle Therapieempfehlungen, Information über Nebenwirkungen und über die Lebensqualität der betroffenen Männer kaum existiert. Sie wurde bis dato vorwiegend aus mono- oder multizentrischen retrospektiven Fallberichten oder Kohortenstudien gewonnen. Insbesondere sind die Erkenntnisse zu therapieassoziierten Nebenwirkungen kaum existent und beruhen hauptsächlich auf Einzelberichten von betroffenen Patienten und retrospektiv

zusammengestellten Fallberichten (147–149). Die Zulassung durch die amerikanischen Behörden von dem CDK4/6 Inhibitor Palbociclib für die Therapie von Männern mit HR positiven metastasierten oder lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom erfolgte erst vier Jahre nach Zulassung für die Frauen nach Bestätigung der Effektivität bei Männern durch Auswertung von real-world Daten (150).

Das männliche Mammakarzinom ist in > 90% HR positiv (13,14,151), so dass die antihormonelle Therapie einen der wichtigsten Bausteine in der Behandlung darstellt. In Bezug auf die Effektivität einer antihormonellen Therapie beim Mann können die Daten aus der prospektiven Registerstudie der Universität Magdeburg verwendet werden. Sie liefern einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der allgemeinen Evidenz (8,116,118,152). Allerdings gehen bekanntermaßen Registerstudien im Vergleich zu prospektiv, randomisierten Studien mit relevanten Schwächen einher (153).

Besonders hervorzuheben ist daher die Male-Studie (119), die erste und bis dato weltweit einzige prospektive, randomisierte und vollständig rekrutierte Studie zur Effektivität der antihormonellen Therapie und Erfassung der Lebensqualität von Männern mit Mammakarzinom. Das primäre Ziel der Male-Studie war die Darstellung der Veränderung des Östrogenspiegels nach drei Monaten antihormoneller Therapie. Sekundäre Studienziele waren die Darstellung des veränderten Östrogenspiegels nach 6 Monaten Therapie sowie die Veränderung anderer Hormonparameter wie Testosteron, Follikel-stimulierende Hormon (FSH), Lutenisierende Hormone (LH) und die Messung der Lebensqualität (Aging Male Symptome Score; AMS) (154) inklusive sexueller Funktion (International Index of Erectile Function; IIEF) (155) anhand von standardisierten, validierten Fragebögen. Es handelt sich bei der Studie um eine Phase II Studie, die nicht gepowert wurde, um eine Verbesserung des Überlebens nachzuweisen, sondern die Veränderungen der zugrundeliegenden Hormonparameter untersuchte mit Einfluss auf die Lebensqualität und therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Die Male-Studie hat gezeigt, dass das zirkulierende Östrogen, Testosteron, bzw. dessen aktives Metabolit Dihydrotestosteron (DHT), das Sexual Hormone-bindendes Globulin (SHGB), LH und FSH signifikant und klinisch bedeutsam durch die Hinzunahme von GnRHα zu Tamoxifen oder zu einem AI abfallen. Unter Tamoxifen alleine, welches die Standardtherapie darstellt, wurde keine vergleichbare Veränderung dieser Werte gesehen. Der beschriebene

Abfall von Östrogen und vor allem von Testosteron führt zu einer deutlichen sexuellen Dysfunktion mit Abnahme der Libido und der Erektionsfähigkeit und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität durch Veränderungen des physischen und psychischen Wohlbefindens. Der Anteil der Patienten mit berichteten Beschwerden nahm im Studienverlauf zu. Darüber hinaus konnte in der Male-Studie gezeigt werden, dass neben der sexuellen Dysfunktion die häufigsten berichteten Nebenwirkungen Hitzewallungen, Knochenschmerzen, Myalgie, Fatigue und Schlafstörungen waren (jeweils mit einer Inzidenz von > 10%). Diese Nebenwirkungen werden ebenfalls von Frauen unter antihormoneller Therapie beschrieben (156,157), auch mit Assoziation zur sexuellen Funktion und Lebensqualität (157,158). Die Nebenwirkungen bei Männern unter antihormoneller Therapie wurden bisher allerdings nicht in randomisierter Form erhoben, sondern nur in retrospektiven Analysen bzw. Fallberichten beschrieben (149,159).

Thromboembolische Ereignisse als Nebenwirkung unter einer Tamoxifen-Therapie beim Mann wurde von Eggemann et al. (117) aus Daten der Registerstudie der Universität aus Magdeburg mit einer Inzidenz von 11,9%, bei Einnahme von Tamoxifen in den ersten 18 Monaten berichtet im Vergleich zu 2,5% der Patienten, die kein Tamoxifen eingenommen haben. Danach zeigte die Analyse keine zusätzlichen thromboembolische Ereignisse mehr. Die Rate an Thrombosen oder Embolien in der Male-Studie war unter den Patienten, die Tamoxifen eingenommen haben, nicht erhöht. Zu bedenken ist allerdings, dass in der Male-Studie lediglich 32 Patienten mit Tamoxifen therapiert wurden und zudem die Beobachtungsdauer mit 6 Monaten sehr kurz war. Im Vergleich hierzu zeigt eine Analyse aus der prospektiv, randomisierten BIG1-98-Studie eine 2,1-fache Risikoerhöhung für thromboembolische Ereignisse für die Patientinnen, die Tamoxifen eingenommen haben (160).

Die Östrogen- und Testosteronproduktion bei Männern erfolgt bis ins hohe Alter nicht nur in der Nebenniere und im Fettgewebe, sondern direkt in den Testes. Damit ist die hormonelle Balance des Mannes vergleichbar zu der einer prämenopausalen Frau. Eine alleinige Therapie mit AI ist aus diesem Aspekt, in Analogie zur prämenopausalen Patientin, kontraindiziert. Diese Erkenntnis wird untermauert durch Studienergebnissen, die ein signifikant besseres Überleben bei männlichen Patienten mit Tamoxifen-Therapie zeigten, verglichen mit Patienten die AI oder keine endokrine Therapie erhielten (116,152), sowie durch Studien an gesunden Männern, die unter AI nur eine Senkung des Östrogenspiegels

von 40-50% aufweisen (161,162). Daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien Tamoxifen als Standardtherapie bei HR positivem Mammakarzinom des Mannes (7,14,19,163). Nach den Daten der Male-Studie sollte diese Empfehlung beibehalten werden. Die Male-Studie war nicht gepowert, um Unterschiede im Überleben zwischen den drei Behandlungsarmen nachzuweisen. Eine signifikante Verbesserung des DFS prämenopausaler Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko wird durch die ovarielle Suppression erreicht, welche parallel zur antihormonellen Therapie mit AI oder Tamoxifen gegeben wird (88). Im Falle einer Extrapolation dieser Erkenntnis auf den männlichen Patienten mit Mammakarzinom und erhöhtem Rückfallrisiko, sollten die verstärkten Nebenwirkungen dezidiert diskutiert werden, um eine gemeinsame Entscheidung bezüglich der optimalen antihormonellen Therapie zu treffen.

Chemotherapie-induzierte Toxizität bei älteren Patientinnen

Die Evaluation und Etablierung von prädiktiven Markern ist die Basis zur Anwendung zielgerichteter Medikamente, wodurch sich eine Therapieindividualisierung ermöglichen lässt (69,164–166). Die Definition der Patientenkohorte, die von diesem „mehr“ an Therapie profitiert, ist gerade im Hinblick auf die Toxizität bedeutend. Die Inhibition von PARP führt nur bei Patienten mit Nachweis einer *BRCA1/2* Mutation zu einer Verbesserung des DFS (69) und des progressionsfreien Überlebens (144,145). Checkpoint-Inhibitoren zeigen bei metastasierten Patienten mit einem TNBC in der Kombination mit Chemotherapie ein verbessertes progressionsfreies Überleben gegenüber der alleinigen Chemotherapie, allerdings nur bei Nachweis einer Immunogenität (PD-L1 Status auf Immunzellen oder darstellbar als Combined Positivity Score unter Evaluation der Tumorzellen) (166,167). Ca. 24% der Patienten waren ≥ 65 Jahre bei Einschluss in die IMpassion130-Studie (167). Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass auch die älteren Patienten von der Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor profitieren, eine dezidierte Analyse der Nebenwirkungsprofile der Patienten ≥ 65 Jahren gegenüber den jüngeren Patienten wurde nicht publiziert.

Trotz allem Fortschritt und der Therapieverbesserung dürfen verschiedene Überlegungen nicht außer Acht gelassen werden: die neuen Therapien sollten gut verträglich sein und Langzeittoxizitäten sollten vermieden werden. Insbesondere bei Patienten mit

eingeschränktem Allgemeinzustand und / oder präexistenten Komorbiditäten spielt die akut wie auch die Langzeittoxizität eine wichtige Rolle. Unsere Erkenntnisse zu den begleitenden Nebenwirkungen neuartiger Therapien werden aus den zugrundeliegenden Studien gewonnen. Allerdings sind Patienten, die in Studien aufgenommen werden zumeist überdurchschnittlich „gesund“ im Vergleich zur „Normalbevölkerung“. Sie sind meist jünger, haben weniger Komorbiditäten, kleinere Tumore, seltener den Nachweis eines inflammatorischen Mammakarzinoms (138,168) und meistens einseitige Mammakarzinome bzw. Karzinome mit identischer Tumorbilogie (66,68,138).

Die Folge dieses selektierten Einschlusses von Studienpatienten können mögliche Fehlinterpretationen der Ergebnisse und Wissenslücken sein, bezogen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz in der generellen Brustkrebs-Population (169). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Behandlung von älteren Patienten, welche oft herausfordernder ist als die der jüngeren Patienten. Nicht nur der im Alter veränderte Metabolismus, sondern auch eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion gepaart mit Komorbiditäten und assoziierte Medikamenteneinnahme, welche ggf. mit der Chemotherapie interagieren können, stellen große Herausforderungen dar. Zusätzlich zeigt die Myeloproliferation keine vergleichbare Erholung wie dieses bei jüngeren Patienten der Fall ist (122,169).

Unbestritten ist, dass der zusätzliche Nutzen einer Chemotherapie bei richtiger Indikation auf Basis des tumorbiologischen Rückfallrisikos unabhängig des Alters ist. Daher sollte grundsätzlich die Indikation hierzu anhand des biologischen Alters und nicht ausschließlich vom chronologischen Alter bestimmt werden (120). Studien zeigten eindeutig, dass eine Untertherapie auch für die komorbiden Patientengruppe mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist (120,170). In der Vergangenheit wurde in Studien das chronologisch Alter von ≥ 65 Jahren als ein Ausschlusskriterium gewertet, mit dem Effekt, dass sowohl Erkenntnisse über die Therapieeffektivität, als auch die Therapieverträglichkeit fehlten (31,169,171). Umso erfreulicher ist es, dass mittlerweile alle in relevante Phase III Studien auch ältere Patienten (≥ 65 Jahre) eingeschlossen werden können, so dass diese artifiziell geschaffene Altersbarriere abgebaut wird. Anthrazyklin- und taxanbasierte Chemotherapien gehören zu den Standardschemata in der Therapie des Mammakarzinoms. Bei der Anwendung von Anthrazyklinen sind insbesondere die Kardiotoxizität und Myelotoxizität bei älteren Patienten zu bedenken. Verschieden geriatrische Untersuchungsansätze wurden überprüft mit Empfehlung, diese bei Indikation zur Chemotherapie vor Start anzuwenden um die Verträglichkeit und Ausmaß der Toxizität abschätzen zu können (122,172).

Eine retrospektive Analyse der GBG aus vier prospektiven, randomisierten Studien fokussiert sich auf die altersspezifische Compliance (Alter ≥ 65 versus jünger) und Machbarkeit unter anthrazyklin- und taxanbasierter Chemotherapie (129). Es wurden die Daten von 4775 Patientinnen analysiert, von denen 10,6% (= 506) ≥ 65 Jahre waren. Dabei konnte bei Patienten ≥ 65 Jahren eine signifikant höhere Rate an Therapieabbrüchen und signifikant geringere Compliance im Vergleich zu den Patientinnen welche 64 Jahre und jünger waren, nachgewiesen werden. Ebenso war bei der Gruppe der älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre), die Rate der Hämatoxizitäten Grad 3 + 4 signifikant erhöht. Da Patientinnen ≥ 65 Jahren gemäß dem Standard in der Regel eine GCSF-Prophylaxe zur Chemotherapie erhielten, war die Rate der febrilen Neutropenie nicht signifikant different zwischen den Altersgruppen. Dosis-dichte Regime führten zu einer höheren Rate hämatologischer Toxizitäten in der gesamten Kohorte (z.B. Neutropenie Grad 3 + 4: 67,7% für FEC120 versus 43,0% für TAC), diese Inzidenz stieg mit zunehmendem Alter signifikant an. Taxanhaltige dosis-dichte Regime und das FE120C-Regime zeigten die höchste Inzidenz im Vergleich zu dreiwöchentlich applizierten Regimen.

In einer weiteren Analyse der GBG wurde die Machbarkeit taxanhaltiger Therapie-Regimen untersucht (173). Das Studienkollektiv setzte sich aus 4227 Patienten aus 4 prospektiv randomisierten (neo-)adjuvanten Studien zusammen, von denen 10% (n = 422) ≥ 65 Jahre alt waren. Diese Analyse zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Rate an hämatologischen und nicht-hämatoxischen Toxizitäten in der Gruppe der älteren Patientinnen ≥ 65 Jahre, erneut ohne Einfluss auf die Rate der febrilen Neutropenie. Eine weitere Analyse der GBG Meta-Datenbank aus 8 prospektiv, randomisierten Studien mit Einschluss von 8949 Patienten, analysierte das Überleben von Patienten ≥ 65 Jahren gegenüber der jüngeren Gruppe (127). 6,3% der Kohorte waren ≥ 65 Jahre alt. Die Population der älteren Patienten hatte häufiger Karzinome > 3 cm (40,4%), waren nodal positiv (55,5%) und hatten häufig ein HR positiven / HER2-negativen Rezeptorstatus (54,9%). Die Rate der pCR lag nur bei 11,7% nach NACT. Die älteren Patienten hatten, nach Adjustierung von Prognosefaktoren, eine signifikant geringere Rate an Lokalrezidiven (Hazard Ratio 2.82; $p > 0,001$ im Vergleich zu < 40 -jährigen Patienten), ein schlechteres OS in der Gesamtkohorte ($p = 0,003$; Hazard Ratio 0,73) und in der Subgruppe der HR positiven Patienten ($p = 0,005$; Hazard Ratio 0,6). Das OS bei Erreichen einer pCR nach NACT war vergleichbar mit den jüngeren Altersgruppen.

Die Meta-Datenbank der GBG ist Deutschlands größte Datenbank zur Überprüfung von Therapieeffekten in Subgruppen und ist damit wichtig zur Evaluation von Effektivität, Toxizität und Machbarkeit. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass, obwohl das mediane Erkrankungsalter des Mammakarzinoms bei 62 Jahren in der allgemeinen Population liegt, diese Patientengruppe prozentual unterrepräsentiert ist. Dieses liegt zum einen an der bereits beschriebenen höheren Wahrscheinlichkeit für Komorbiditäten und damit Ausschluss dieser älteren Patientengruppe aus Studien und zum anderen daran, dass diese Gruppe häufig kleinere und weniger aggressive Mammakarzinome aufweist und sich damit nicht für eine (Chemo-) Therapie im Rahmen von Studien qualifiziert.

Im Bestreben insbesondere für ältere Patienten eine effektive und gut verträglichere Chemotherapie zu etablieren wurden diverse vergleichende Studien durchgeführt. Die prospektiv randomisierte CALGB49907-Studie von Muss et al. untersuchte, ob die Monotherapie mit Capecitabine eine Alternative zu Kombinationschemotherapie bestehend aus AC oder CMF ist (123). Auch nach einer 10-jährigen Nachbeobachtung war die Monotherapie mit Capecitabine der Kombinationschemotherapie (AC oder CMF) unterlegen bei Patienten ≥ 65 Jahren, so dass dieses keine alternative Therapieoption darstellte (123). Die GBG hat mit den beiden ICE-Studien explizit Studien für ältere Patienten aufgelegt um die Evidenz für Patienten mit einem Mammakarzinom ≥ 65 Jahre zu stärken.

Die erste der beiden Studien, die Phase III- ICE-Studie untersuchte, ob die Kombination aus Ibandronat und Capecitabine versus Ibandronat alleine eine Verbesserung des invasiven DFS (iDFS) bewirkt. Es wurden 1358 Patienten randomisiert mit einem medianen Alter von 71 Jahren wovon ca. ein Viertel > 75 Jahren waren (125). Die Kombinationstherapie mit Capecitabine zeigte deutlich mehr Grad 3 und 4 Nebenwirkungen von 31,0% versus 8,7%, wobei vor allem die Hauttoxizität und die gastrointestinale Toxizität durch das Capecitabine diese Differenz bedingt ($p =$ nicht berichtet). Die Hinzunahme von Capecitabine hat nach 5 Jahren Nachbeobachtung weder in der Gesamtpopulation noch in Subgruppen zu einer Verbesserung des iDFS (Ibandronat + Capecitabine 78,8% versus Capecitabine 75,0%; $p = 0,701$) geführt. Auch das OS konnte durch die Kombination nicht verbessert werden (entsprechend 90,1% versus 87,6%; $p = 0,383$), so dass auch diese Kombination keine Alternative für die älteren Patienten darstellt.

Das Ziel der ICE II-Studie war die Überprüfung der Toxizität, Compliance und Effektivität von CMF oder EC versus nabPaclitaxel-Capecitabine (nPX) bei Patienten ≥ 65 Jahren (126). Das

medianes Alter dieser Kohorte lag bei 72 Jahren. Die taxanhaltige Kombinationstherapie zeigte eine signifikant niedrigere Compliance (Therapieabbrüche: 6,6% für EC/CMF versus 35,8% für nPX; $p < 0,001$) und mehr Dosisreduktionen (4,5% versus 58,0%; $p < 0,001$). Das EC/CMF Regime zeigte insgesamt eine signifikant höhere Grad 3 bis 5 Toxizität im Vergleich zu nPX mit 90,9% versus 64,8% (hämatologisch entsprechend 8,4% versus 22,3%; $p < 0,001$; nicht-hämatologische entsprechend 58,5% versus 18,7%; $p < 0,001$). Die Effektivität der Regime war vergleichbar (DFS und OS).

Es kann also bis dato keine effektive Deeskalation der Therapieregime für ältere Patienten bewiesen werden, so dass die Therapie an die Empfehlungen für jüngere Patienten angeglichen ist. Auch anthrazyklin- und taxanhaltige Kombinationschemotherapien können trotz erhöhter Toxizität bei Patientinnen ≥ 65 Jahren eingesetzt werden (128,174). Zur Vermeidung einer Kardiotoxizität zeigt die Kombination aus 4 bis 6 Zyklen Docetaxel und Cyclophosphamid (TC) eine vergleichbare (175) bzw. signifikant bessere (176) Effektivität zu anthrazyklinhaltiger Vergleichsarmen bei Reduktion v.a. kardialer Nebenwirkungen. Aktuell wird in einer europaweiten, prospektiv randomisierten Phase II Studie (NCT03609047) die Effektivität (DFS) von Palbociclib und AI versus eine Standardchemotherapie nach Wahl des Arztes bei Patienten ≥ 70 Jahren mit einem HR positiven Mammakarzinom untersucht.

Eine adäquate Selektion der Patienten, Evaluation des Rezidivrisikos, Risikoabwägung mittels geriatrischen Assessments und Evaluation des biologischen Alters ist grundlegend und sollte jeder Entscheidung bezüglich einer Chemotherapie vorausgehen (120,128,169,172). Eine Chemotherapie kann insbesondere bei Patientinnen mit einer aggressiven Tumorbiologie (TNBC, HER2-positiv) oder hohen Tumorlast bei richtiger Selektion und Führung der Patienten auch bei Vorliegen von Komorbiditäten das OS verlängern (177)

Die Chemotherapie des frühen Mammakarzinoms

Zur Optimierung der Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom wurden in den letzten vier Dekaden verschiedene Therapieansätze verfolgt. Nach Einsatz der Anthrazykline und Taxane wurden zur Findung der optimalen Dosierung und Zeitintervalle neben dosis-dichten und dosis-intensivierten Ansätzen auch Hochdosischemotherapien mit Knochenmarkstransplantation (53,54) angewandt. Im Gegensatz zur dosis-dichten Chemotherapie konnte sich die Hochdosistherapie nicht als Standard etablieren.

Anthrazykline und Taxane stellen heutzutage also die wichtigsten Komponenten in der Standardchemotherapie da, die häufig dosis-dicht appliziert wird (30,31,134,178), bei Patienten mit einem frühen TNBC zeigt die Hinzunahme von Carboplatin eine höhere pCR Rate mit Verbesserung des DFS (66,179), Checkpointinhibitoren beim frühen TNBC führen einer Verbesserung der pCR und des ereignisfreien Überlebens (EFS) (42,66,76) und bei Patienten mit einem HER2-positiven Mammakarzinom wird die Therapie um anti-HER2 Antikörper ergänzt (48,65).

Doch bevor es soweit war, die Hinzunahme von Taxanen für nodal positive Patienten als Standard zu betrachten, wurden weitere Studien durchgeführt. Wir haben in unserer Studie den Vergleich eines dosis-dichten anthrazyklin-taxanhaltigen Therapiearms (dosis-dicht EC q2w/ CMF alle 2 Wochen) mit einer anthrazyklinhaltigen, taxanfreien Alternative untersucht (EC q3w/ CMF alle 3 Wochen) (136,137). Die Rekrutierung erfolgte von 1996 bis 2000. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 2 Jahren zeigte sich eine numerische Verbesserung des DFS von 81% im dosis-dichten, taxanhaltigen Arm versus 72% Kontrollarm ($p = 0,12$), nach 4 Jahren entsprechend 64% versus 58% und nach einer medianen Nachbeobachtung von > 12 Jahren zeigte sich, dass die Therapie mit der dosis-dichten anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie bei dem untersuchten Hochrisikokollektiv mit mindestens 4 positiven Lymphknoten einen signifikanten DFS Vorteil aufwies (53,1% versus 42,5%, adjustiert $p = 0,027$), jedoch ohne dass dieses zu einem signifikanten OS Vorteil führte (54,9% versus 48,7%; adjustiert $p = 0,058$). Das primäre Zielkriterium der Studie wurde somit erreicht, mit einer Fallzahl von insgesamt 231 Patienten war sie nicht gepowered einen OS-Vorteil nachzuweisen.

Der Stellenwert der Anthrazyklin-taxanbasierten Therapie wurde in weiteren Studien untersucht. So waren die Adebar- und die WSG-AGO-Studie in Deutschland durchgeführte Folgestudien, welche mit der Rekrutierung erst um die Jahrtausendwende begonnen haben. Auch sie überprüfen, ob die anthrazyklin-taxanhaltigen Therapie gegenüber einer taxanfreien Therapie eine höhere Wirksamkeit aufwies. Die primären Endpunkte waren vergleichbar: DFS in der WSG-AGO-Studie und die Zeit bis zum Progress (time-to-progression) in der Adebar- Studie. Beide Therapiearme wurden in den konventionellen dreiwöchentlichen Intervallen appliziert, anders als in unserer Studie (136), in der der experimentelle Arm neben einem Taxan auch dosis-dicht alle 2 Wochen verabreicht wurde.

Die Adebar-Studie (180) untersuchte die Therapieeffektivität von einem taxanhaltigen (EC-Docetaxel) konventionell alle 3 Wochen appliziert versus eines taxanfreien, dosis-dichten (F120EC) Therapiearms und hat 1364 Patienten mit mindestens 4 positiven Lymphknoten eingeschlossen. In den Hochrisikokollektiv (pN2a) führte die Hinzunahme der Taxane zu EC in der zur konventionellen, dreiwöchentlichen Dosierung zu keiner signifikanten Verbesserung des DFS oder OS gegenüber F120EC (180).

Anders hingegen waren die Ergebnisse der Westdeutsche Studiengruppe aus der WSG-AGO-Studie, die 2011 Patienten mit 1 bis 3 positiven axillären Lymphknoten eingeschlossen wurden (pN1a). Es erfolgte der Vergleich der taxanhaltigen, konventionell dosierten Therapie mit 4x EC-Docetaxel alle 3 Wochen appliziert mit dem taxanfreien, konventionell dosierten Standardarm 6x CMF oder FEC. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 59 Monaten war das EFS und OS signifikant verbessert in der EC-Docetaxel Gruppe (5-Jahres DFS: 89,8% versus 87,3%; $p = 0,038$; 5-Jahres OS: 94,5% versus 92,8%; $p = 0,034$) (181). Die Verbesserung des Therapieansprechens durch die Verkürzung der Therapieintervalle wurde auch von der MA.21-Studie untersucht (58). Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des DFS durch F120EC dosis-dicht und 6x EC alle 2 Wochen gefolgt von 4x Paclitaxel alle 3 Wochen gegenüber 4x AC gefolgt von 4x Paclitaxel alle 3 Wochen appliziert. Auch die GIM2-Studie (182) untermauert die Evidenz für die dosis-dichte Therapie, welche alle 2 Wochen appliziert wurde, gegenüber der standarddosierten Therapie.

Somit reihen sich die Daten unserer Studie in die Untersuchungen ein, die die Wirksamkeit der heutigen dosis-dichten Therapie begründen und schlussendlich auch in einer Metanalyse der EBCTCG bestätigt wurden (61). Die bessere Effektivität zeigt sich abschließend nicht nur bei nodal positiven Patienten, wie es noch mit den oben genannten Studien begründet war, sondern für alle Patienten mit einem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko, die eine Chemotherapie benötigen.

Erkenntnisse aus neoadjuvanten Studien konnten mit der pCR einen der wichtigsten Prognosefaktoren für das Überleben von Mammakarzinom Patienten generieren, insbesondere für solche mit einem TNBC oder einem HER2-positiven Mammakarzinom (Hazard Ratio 0,25) (73). Allerdings ist wenig bekannt zum Ansprechen bilateraler, synchroner Mammakarzinome unter NACT und das assoziierte Überleben in Abhängigkeit der pCR (183). Aus den meisten Studien werden Patienten mit bilateralen

Mammakarzinomen und ggf. noch divergenter Tumorbilologie ausgeschlossen. Die GBG hat diese Patientengruppe traditionell nicht aus ihren Studienprotokollen exkludiert, so dass mittels der prospektiven Metadatenbank eine Evidenzlage für diese Patientengruppe geschaffen werden konnte. In der Datenbank der GBG wurden zwischen 2002 und 2012 6710 Patienten eingeschlossen (183) und nur bei 119 Patienten (1,8%) lag ein bilaterales Karzinom vor. Das mediane Erkrankungsalter war 51 Jahren. Bei den Patienten mit einem synchronen bilateralen Mammakarzinom lag häufiger ein lobuläres Karzinom mit Beteiligung der axillären Lymphknoten und häufiger HR positive Mammakarzinome vor, mit einem größeren Tumordurchmesser als bei unilateralen Karzinomen. Die Tumorbilologie (lobuläres Karzinom) erklärt die geringere pCR Rate im Vergleich zum unilateralen Mammakarzinom. Das DFS war signifikant, das OS nur numerisch schlechter für Patienten mit bilateralen im Vergleich zu unilateralen Mammakarzinomen.

Insgesamt ist die Datenlage zu dieser Patientengruppe sehr eingeschränkt. Unsere Arbeit (183) zeigt ähnliche Ergebnisse wie in den bereits publizierten Arbeiten (39,184–186). Zusätzlich wird diskutiert, ob es sich bei dem kontralateralen Befund um eine Metastase handeln könne. Hierzu wurden molekular-genetische Analysen durchgeführt ohne eine eindeutige Beantwortung dieser Fragestellung (187). Die Arbeiten sind ebenfalls retrospektiver Natur. Zusammenfassend kann man auch bezüglich des bilateralen Karzinoms festhalten, dass eine adäquate Berücksichtigung dieser Subgruppe zur differenzierten Beratung und Therapieplanung wichtig ist. Sie sollten auch zukünftig nicht aus Studien ausgeschlossen werden, sondern sich anhand der Indikatorläsion entsprechend der Einschlusskriterien qualifizieren können.

Die operative Therapie des nodal positiven frühen Mammakarzinoms

Im Zuge der Verbesserung des Verständnisses um die Tumorbilologie und der Systemtherapie wurde sukzessive die operative Radikalität bei gleicher Sicherheit reduziert. Einhergehend damit ist die Verbesserung der OP-assoziierten Morbidität. Ein Beispiel ist die Einführung der NACT, die eine vergleichbare Effektivität wie die die adjuvante Chemotherapie hat (188). Die Überprüfung der in-vivo Sensitivität und die Verringerung der Tumorlast führen zum einen zu einer individualisierten Therapieplanung durch Einführung von postneoadjuvanten Therapiekonzepten (68,69,72) und zum anderen zur Reduzierung der operativen Morbidität durch Senkung der Tumorlast. Bereits die Einführung des SLNB

anstelle der Axilladisektion war ein Meilenstein in der Deeskalation der operativen Radikalität bei Patienten mit unauffälligem LK-Status (94,95). Die SenSzi-Studie (189), eine randomisierte, Nicht-Unterlegenheits, Phase III Studie zeigte, dass auf die in Deutschland standardisiert durchgeführte Lymphszintigraphie nach Markierung des SLNs mittels Technetium ohne Einfluss auf die Sicherheit verzichtet werden kann. Die Detektion der SLN ist in gleicher Weise auch ohne Lymphszintigraphie sicher durchführbar ohne signifikant unterschiedliche Rate an resezierten SLN zwischen den Armen. Somit bietet diese Studie die wissenschaftliche Basis, neue Markierungswege wie Indocyaningrün auf den Weg zu bringen und die apparativen und personellen Ressourcen zu verschlanken. Ein weiterer wichtiger Schritt der Deeskalation des operativen Prozedere trifft für Patienten mit positiven Lymphknoten vor NACT zu. Bei diesen Patienten kommt es in > 50% zu einer Konversion von cN+ zu ycN0 nach NACT (101,102). Sie erhielten trotz guten klinischen Ansprechens nach gängigen Leitlinien die Empfehlung zur Axilladisektion, welche mit einer hohen und zum Teil lebenslangen Morbidität wie Schmerzen, Missempfindung und Bewegungseinschränkungen verbunden sein kann.

Eine Möglichkeit dieser Deeskalation wurde erstmalig 2016 vorgestellt: Caudle et al. haben die „targeted axillary dissection“ eingeführt. Die Resektion des vor Chemotherapie clipmarkierten Lymphknoten in Kombination mit den SLN kann den axillären Status mit einer FNR von < 5% verlässlich beschreiben (108,111–113). Da diese Art der axillären Deeskalation bei der Implementierung in die klinische Routine allerdings verschiedene Fragen hervorgerufen hat, haben wurde die Senta-Studie durchgeführt (140), eine prospektive, multizentrische Registerstudie. Ziel war die klinische Machbarkeit, Detektionsrate des TAD sowie die FNR in der klinischen Routine zu beschreiben. Wir haben 473 Patienten in die Studie eingeschlossen und konnten somit bis dato die größte Evidenzlage für diese Art der operativen Deeskalation schaffen. Die Patienten haben nach Stanzbiopsie eine Clipmarkierung des suspekten axillären Lymphknotens erhalten. Nach standardisierter NACT wurde neben der Mamma-OP auch die axilläre Operation durchgeführt. Dem behandelnden Arzt stand es frei, ob die klassische Axilladisektion inklusive Resektion des clipmarkierten Lymphknotens durchgeführt oder nur der TAD-Lymphknoten reseziert wird (clipmarkierter LK und SLN).

Die Senta-Studie (140) zeigte, dass die TAD-Entfernung durchführbar und sicher ist. Bei Resektion des TAD lag eine FNR von 4,3% und bei alleiniger Resektion des clipmarkierten

Lymphknotens eine FNR von 7,2% vor. Die Machbarkeit dieser Operation ist ebenfalls bewiesen, da im Rahmen der Studie der TAD in 199 von 229 Patienten (86,9%) sicher definiert und reseziert wurde. Somit bietet die Senta-Studie bis dato das größte Kollektiv, die diese OP-Methode untersucht und die Machbarkeit bestätigt hat.

Im Rahmen der Senta-Studie (140) erfolgte die Markierung des Lymphknotens mittels eines zugelassenen Clips in den meisten Fällen bestehend aus einer Nickeltitanlegierung. Andere Studien mit kleineren Kollektiven haben die Markierung mittels einer Tätowierung durch Kohlenstoff (109) oder einer Jod-Technetium-Markierung (108,112) durchgeführt und vergleichbare Detektionstraten darstellen können. Somit kann die TAD-OP auch mittels alternativer Markierungstechniken sicher durchgeführt werden. Die AGO hat die Empfehlung zur Durchführung der TAD nach Konversion der initial befallenen Lymphknoten zur ycN0 2021 in ihre Therapieempfehlungen mit aufgenommen (99). Die weltweit rekrutierende AXSANA-Studie der European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (NCT04373655) untersucht ebenfalls diesen Behandlungsansatz und wird die Datenlage hierzu in Zukunft noch detaillierter stärken können. Bis dahin ist die Evidenz dieses Ansatzes allerdings gegeben und diese operative Deeskalation sollte mit den passenden Patienten mit Konversion von nodal positiv zu nodal negativ nach NACT diskutiert werden.

Unter anderem haben die ACOSOG Z1071 (104) und die Sentina-Studie (103) gezeigt, dass bei alleiniger SLN-Entfernung nach Konversion zu ycN0 eine FNR von $> 10\%$ vorliegt bei Resektion von einem SLN. Diese FNR wurde als hoch eingestuft, um sie sicher den Patienten anzubieten. Aktuelle Arbeiten zeigen allerdings auch bei dieser Art der operativen Deeskalation trotz hoher FNR geringe Rezidivraten (190–192).

Dieses Prozedere wird in den amerikanischen Therapieempfehlungen als 2B Empfehlung für den Einsatz in ausgewählten Fällen beschrieben mit dem Hinweis, >1 SLN zu resezieren um die FNR $< 10\%$ zu halten (98).

Neben der Reduktion des operativen Prozedere ist bei der Behandlung onkologischer Patienten natürlich auch die onkologische Sicherheit ein oberstes Gebot. Aktuell hat keine der genannten Studien zur TAD-OP Daten zu der Rate axillärer Rezidive gezeigt. Im Rahmen der Senta-Studie erfolgt daher die Nachbeobachtung der Patienten um die lokale Rezidivrate und damit die onkologische Sicherheit über einen langen Zeitraum berichten zu können. Zusätzlich ist die Senta2-Studie in Planung, ebenfalls eine multizentrische, prospektive

Registerstudie, bei der die Sicherheit der TAD Prozedur bei Patienten untersucht wird, die vor NACT bildgebend > 3 positive Lymphknoten aufweisen.

4 Zusammenfassung

Wichtige Voraussetzungen für eine Therapie-Individualisierung beim Mammakarzinom sind neben der engmaschigen Verzahnung von molekularer und klinischer Forschung, die aktuell gängigen Therapieansätze jederzeit zu hinterfragen. Sowohl die Definition von neuen therapeutischen Ansätzen und Medikamenten, als auch die Vermeidung von Über- und Untertherapie stellen wichtige Ansatzpunkte dar. Ferner ist es unerlässlich kleine / seltene Subgruppen bezüglich ihrer Deeskalationspotentiale in den Fokus zu nehmen, um auch hier eine optimale Therapie etablieren zu können. Es müssen Prädiktionsfaktoren gefunden werden, die ein Ansprechen einer Subgruppe auf eine bestimmte Therapie wahrscheinlicher sein lässt. Zudem sollte aber auch ein größeres Augenmerk auf die Patientengruppe geworfen werden, die nicht dem „Standard-Patienten“ entspricht: Wegen des Alterns, des Geschlechtes oder der Tumorausbreitung. Die Erkenntnis der optimalen Behandlung für diese Patientengruppe erfolgt aus retrospektiven Analysen, die nicht der Evidenz entsprechen, die Standard in der Behandlung des Mammakarzinoms ist.

Erfreulicherweise gelangt es in den letzten Dekaden schrittweise mit innovativen Studienkonzepten anbieten zu können. So sind die Altersbeschränkungen größtenteils u.a. den Studienprotokollen entfernt worden und auch Männer können in viele der aktuell laufenden Studien eingeschlossen werden. Stratifikationsfaktoren bezüglich einiger Subgruppen wie zum Beispiel das Alter zu implementieren hat sich in vielen Studien bereits verankert. Dieses alles sind Möglichkeiten, das Wissen für die betroffenen Patienten zu verbessern und eine höhere Evidenz bezüglich der Therapieempfehlung anbieten zu können. Die Patienten vertrauen uns Ihre Gesundheit und manchmal auch ihr Leben an. Es ist unsere Aufgabe als klinisch tätige Gynäkoonkologen dieses Vertrauen mit der möglichst besten Medizin zu beantworten.

Mit den vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, mit welchen unterschiedlichen Studienansätzen die Evidenz der Therapie von Subgruppen verbessert werden kann. Wegen der Seltenheit einiger Subgruppen sind prospektive Studien kaum oder nur mit großer internationaler Zusammenarbeit realisierbar. Jede sorgsam durchgeführte wissenschaftliche Veröffentlichung zu diesem Thema hat daher einen großen Stellenwert.

5 Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2021 May;71(3):209–49.
2. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2017 [cited 2021 Dec 19]; Available from: www.krebsdaten.de/brustkrebs
3. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Brustdrüse C50. [cited 2021 Sep 20]; Available from: www.krebsdaten.de/kid
4. Krebs - Breast cancer [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Breast_cancer/breast_cancer_node.html
5. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Brustdrüse C50. [cited 2022 Feb 14]; Available from: www.krebsdaten.de/kid
6. Giordano SH. Breast Cancer in Men. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jun 14;378(24):2311–20.
7. Hasset MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Feb 14;JCO.19.03120.
8. Eggemann H, Ignatov A, Stabenow R, von Minckwitz G, Röhl FW, Hass P, et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care* [Internet]. 2013 Aug;8(4):270–5.
9. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. In: *Lancet* [Internet]. *Lancet*; 2006 p. 595–604.
10. Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer: a critical review. *Medical oncology (Northwood, London, England)* [Internet]. 2008 Sep;25(3):294–8.
11. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Jan 10;28(2):232–9.
12. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2019 Jan 15;173(1):37–48.
13. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Feb 1;29(2):405–17.
14. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Apr 20;28(12):2114–22.
15. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S, et al. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005 Apr 20;97(8):603–5.
16. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic sex steroid hormones in relation to male breast cancer risk. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jun 20;33(18):2041–50.
17. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2011 Jun;100(6):814–8.
18. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Batstone PJ, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005 Aug;97(16):1204–10.
19. Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021 [Internet]. Vol. 16, *Breast Care*. *Breast Care (Basel)*; 2021; p.214–27.
20. Kruk J. Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: A case-control study. *Cancer Detection and Prevention*. 2007;31(1):18–28.

21. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:138-54.
22. Female Breast Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2021 Dec 19]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
23. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jul 8;113(12):1648–69.
24. Fostira F, Saloustros E, Apostolou P, Vagena A, Kalfakakou D, Mauri D, et al. Germline deleterious mutations in genes other than BRCA2 are infrequent in male breast cancer. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2018 May 1;169(1):105–13.
25. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2009 Aug;116(3):577–86.
26. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, et al. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24 Suppl 8:viii75-viii82.
27. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast cancer research : BCR* [Internet]. 2016 Feb 9 ;18(1).
28. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BAJ, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(1):R2.
29. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Castro Jr G, et al. 1 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
30. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ et al. : Ten-year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with 4 po. In *SABCS 2012;abstr S3–04.*; 2012.
31. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: Mature results of an AGO phase III study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Jun 10;28(17):2874–88.
32. Möbus V, Lück H-JJ, Ladda E, Klare P, Schmidt M, Schneeweiss A, et al. Phase III randomised trial comparing intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer (GAIN-2). *European Journal of Cancer* [Internet]. 2021 Oct 1;156:138–48.
33. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Oct 6;365(14).
34. Senkus EZ, Poortmans P., Senkus E, Thompson A, Zackrisson S. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 17];24(Suppl 6):vi7–23. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>
35. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* [Internet]. 2021 May 1;19(5):484–94.
36. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2017 Jul 8;67(4):290–303.
37. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines® insights breast cancer, version 1.2017: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 17];15(4):433–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404755>
38. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 Sep 20;25(27):4210–6.

39. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Riemersma S, Struikmans H. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2015 Sep;153(2):277–83.
40. Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rapiti E, Sappino AP, et al. Survival after bilateral breast cancer: Results from a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007 Nov;105(3):347–57.
41. Kheirleiseid EAH, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2011 Feb;126(1):131–40.
42. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090–100.
43. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC). https://doi.org/101200/JCO20193715_supplTPS597. 2019 May 26;37(15_suppl):TPS597–TPS597.
44. Desforges JF, McGuire WL, Clark GM. Prognostic Factors and Treatment Decisions in Axillary-Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 Jun 25;326(26):1756–61.
45. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* [Internet]. 1983 Nov 1;52(9):1551–7.
46. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017 Nov 9;377(19):1836–46.
47. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2005 May 14;365(9472):1687–717.
48. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
49. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):134–41.
50. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Dec 1;38(34):3987–98.
51. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, et al. L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) in the Management of Primary Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1975 Jan 16;292(3):117–22.
52. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968 Sep;168(3):337-56
53. Bearman SI, Overmoyer BA, Bolwell BJ, Taylor CW, Shpall EJ, Cagnoni PJ, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell support for primary breast cancer in patients with 4-9 involved axillary lymph nodes. *Bone Marrow Transplantation*. 1997 Dec 1;20(11):931–7.
54. Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG, et al. Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: A report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005;23(10):2191–200.

55. Simon R, Norton L. The Norton - Simon hypothesis: Designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens [Internet]. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006. p. 406–7.
56. del Mastro L, de Placido S, Bruzzi P, de Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 May 9;385(9980):1863–72.
57. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
58. Burnell M, Levine MN, Chapman J-AW, Bramwell V, Gelmon K, Walley B, et al. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Jan 1;28(1):77–82.
59. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson N-O, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T, et al. Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016 Nov 8[;316(18):1888–96.
60. Möbus V, Lück H-J, Ladda E, Klare P, Schmidt M, Schneeweiss A, et al. Phase III randomised trial comparing intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer (GAIN-2). *European Journal of Cancer* [Internet]. 2021 Oct;156:138–48.
61. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2019 Apr 6;393(10179):1440–52.
62. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 1997;15(7):2483–93.
63. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2008 Feb 2;26(5):778–85.
64. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): Follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):640–7.
65. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012 Jan;13(1):25–32.
66. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 27;382(9):810–21.
67. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2008 Apr 16;100(8):552–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398094>
68. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Feb 14;380(7):617–28.

69. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
70. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3).
71. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, 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. *The Lancet Oncology*. 2017 Dec 1;18(12):1688–700.
72. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2147–59.
73. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938).
74. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6).
75. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*. 2013;24(9):2278–84.
76. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2022 Feb 10;386(6):556–67.
77. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(21):2005–14.
78. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). 2021 Feb 15;GS3-00-GS3-00.
79. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Aug 25;375(8):717–29.
80. Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Abstract GS4-04: Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: Primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2- trial. 2021 Feb 15 [cited 2021 Dec 19];GS4-04-GS4-04. Available from: https://www.researchgate.net/publication/349322352_Abstract_GS4-04_Endocrine_therapy_alone_in_patients_with_intermediate_or_high-risk_luminal_early_breast_cancer_0-3_lymph_nodes_Recurrence_Score
81. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Nomura Y, et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 1998 May 16;351(9114):1451–67.
82. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 Oct 3;386(10001):1341–52.
83. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017 Nov 1;18(11):1502–11.

84. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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. *The Lancet*. 2013;381(9869):805–16.
85. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Oct 16;JCO1801967.
86. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, Human epidermal growth factor receptor 2-Negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2221–30.
87. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jan 29; 372(5):436–46.
88. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2022 Feb;
89. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
90. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Oct 17; 347(16):1227–32.
91. Palshof FK, Lanng C, Kroman N, Benian C, Vejborg I, Bak A, et al. Prediction of Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Comparing Magnetic Resonance Imaging with Ultrasound in Neoadjuvant Setting. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;
92. Heil J, Pfob A, Sinn H-P, Rauch G, Bach P, Thomas B, et al. Diagnosing Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Systemic Treatment of Breast Cancer Patients by Minimal Invasive Biopsy: Oral Presentation at the San Antonio Breast Cancer Symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Annals of surgery* [Internet]. 2022 Mar;275(3):576–81.
93. Pfob A, Sidey-Gibbons C, Rauch G, Thomas B, Schaeffgen B, Kuemmel S, et al. Intelligent Vacuum-Assisted Biopsy to Identify Breast Cancer Patients With Pathologic Complete Response (ypT0 and ypN0) After Neoadjuvant Systemic Treatment for Omission of Breast and Axillary Surgery. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 2:JCO2102439.
94. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery* [Internet]. 2010 Apr;251(4):595–600.
95. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2010 Oct;11(10):927–33.
96. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2014 Nov 1;15(12):1303–10.
97. Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.
98. Rashmi Kumar N, Burns J, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Breast Cancer. 2021 [cited 2022 Jan 23]; Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

99. Friedrich M, Kühn T, Janni W, Müller V, Banys-Pachulowski M, Kolberg-Liedtke C, et al. AGO Recommendations for the Surgical Therapy of the Axilla After Neoadjuvant Chemotherapy: 2021 Update. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* [Internet]. 2021 Oct 1;81(10):1112–20.
100. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (C/IT1-2) in the context of breast conserving therapy: First results following commencement of the intergroup-sentinel-mamma (INSEMA) trial. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017;77(2):149–57.
101. Gerber B, Schneeweiss A, Möbus V, Golatta M, Tesch H, Krug D, et al. Pathological Response in the Breast and Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Systemic Treatment in Patients with Initially Node-Positive Breast Cancer Correlates with Disease Free Survival: An Exploratory Analysis of the GeparOcto Trial. *Cancers* [Internet]. 2022 Feb 1;14(3).
102. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. 2017 Jul 1;152(7).
103. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2013 Jun;14(7):609–18.
104. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2013;310(14):1455–61.
105. Sanvido VM, Elias S, Facina G, Bromberg SE, Nazário ACP. Survival and recurrence with or without axillary dissection in patients with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Oct 6;11(1):1–12.
106. Martelli G, Miceli R, Folli S, Guzzetti E, Chifu C, Maugeri I, et al. Sentinel node biopsy after primary chemotherapy in cT2 N0/1 breast cancer patients: Long-term results of a retrospective study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* [Internet]. 2017 Nov 1;43(11):2012–20.
107. Garcia-Etienne CA, Mansel RE, Tomatis M, Heil J, Biganzoli L, Ferrari A, et al. Trends in axillary lymph node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. *Breast*. 2019;45:89–96.
108. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients the mari procedure. *Annals of Surgery*. 2015;261(2):378–82.
109. Allweis TM, Menes T, Rotbart N, Rapson Y, Cernik H, Bokov I, et al. Ultrasound guided tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Jun 1;46(6):1041–5.
110. Thill M, Kühn T, Schnitzbauer T, Banys-Paluchowski M. Targeted axillary dissection—standard or still experimental? *Gynakologe*. 2021 Mar 1;54(3):156–63.
111. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2018 Mar 1;25(3):784–91.
112. van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, Groen EJ, Stokkel M, Loo CE, et al. Major Reduction in Axillary Lymph Node Dissections After Neoadjuvant Systemic Therapy for Node-Positive Breast Cancer by combining PET/CT and the MARI Procedure. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Jun 1;25(6):1512–20.
113. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Apr 1;34(10):1072–8.

114. Gatek J, Petru V, Kosac P, Ratajsky M, Duben J, Dudesek B, et al. Targeted axillary dissection with preoperative tattooing of biopsied positive axillary lymph nodes in breast cancer. *Neoplasma*. 2020;67(6):1329–34.
115. S0511, Goserelin and Anastrozole in Treating Men With Recurrent or Metastatic Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Feb 26].
116. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Feb 2;144(2):337–41.
117. Eggemann H, Bernreiter A-L, Reinisch M, Loibl S, Taran F-A, Costa S-D, et al. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: prospective cohort analysis. *British Journal of Cancer*. 2019;120(3).
118. Streng M, Ignatov A, Reinisch M, Costa S-DS-D, Eggemann H. A comparison of tumour size measurements with palpation, ultrasound and mammography in male breast cancer: first results of the prospective register study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [Internet].;144(2):381–7.
119. Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Kamischke A, Schmatloch S, Strittmatter H-J, et al. Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* [Internet]. 2021 Apr 1;7(4):565–72.
120. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) [Internet]. Vol. 22, *The Lancet Oncology*. *Lancet Oncol*; 2021. p. e327–40.
121. Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Annals of Oncology*. 2008 May;19(5):1009–18.
122. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Aug 1;36(22):2326–47.
123. Muss HB, Polley MYC, Berry DA, Liu H, Cirrincione CT, Theodoulou M, et al. Randomized trial of standard adjuvant chemotherapy regimens versus capecitabine in older women with early breast cancer: 10-year update of the CALGB 49907 trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Sep 10;37(26):2338–48.
124. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 May 14;360(20):2055–65.
125. von Minckwitz G, Reimer T, Potenberg J, Conrad B, Schürer U, Eidtmann H, et al. Abstract S3-04: The phase III ICE study: Adjuvant Ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer. In: *Cancer Research* [Internet]. American Association for Cancer Research; 2015. p. S3-04-S3-04.
126. von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, Decker T, Eidtmann H, Eiermann W, et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). *Cancer* [Internet]. 2015 Oct 1;121(20):3639–48.
127. von Waldenfels G, Loibl S, Furlanetto J, Machleidt A, Lederer B, Denkert C, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients - A pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget* [Internet]. 2018; 9(20):15168–79.
128. Loibl S, Reinisch M. Present status of adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients. *Breast care (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2012 Dec;7(6):439–44.
129. Reinisch M, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Kümmel S, Kaufmann M, et al. Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2013 Mar;8(1):60–6.
130. Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1984;2(11):1281–8.

131. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1986;4(8):1162–70.
132. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 May 1;24(13):2019–27.
133. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
134. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Jun 20;27(18):2938–45.
135. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2012 Feb 4;379(9814):432–44.
136. Reinisch M, Gluz O, Ataseven B, Blohmer JU, Budner M, Dittmer-Grabowski C, et al. Updated Survival Analysis after a Median Follow-up of 12 Years of an Anthracycline-Containing Adjuvant Prospective Multicentre, Randomised Phase III Trial on Dose-Dense Chemotherapy in Primary Node-Positive, High-Risk Breast Cancer Patients. *Breast Care*. 2019;14(3):159–64.
137. Kümmel S, Krockner J, Kohls A, Breitbach G-P, Morack G, Budner M, et al. Randomised trial: survival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2006 May 8;94(9):1237–44.
138. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;
139. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, 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. *The Lancet*. 2017;389(10075).
140. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A prospective, multicenter registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. 2020;
141. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Resch CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
142. Cancer Genome Atlas Network DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012;490(7418):61–70.
143. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021 Feb 1;32(2):208–17.
144. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Aug 23;379(8):753–63.
145. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
146. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2019 May 16;380(20):1929–40.
147. Bradley KL, Tyldesley S, Speers CH, Woods R, Villa D. Contemporary systemic therapy for male breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2014 Feb;14(1):31–9.

148. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;149(1):269–75.
149. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015 May 1;151(1):141–7.
150. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research [Internet]*. 2020 Mar 15;26(6):1208–12.
151. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019 Jan 15;173(1):37–48.
152. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment [Internet]*. 2013 Jan 9;137(2):465–70.
153. Aquilina J, Neves JB, Tran MGB. An overview of study designs. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005) [Internet]*. 2020 May 2;81(5).
154. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health and quality of life outcomes [Internet]*. 2003 May 1;1:15.
155. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology [Internet]*. 1997 Jun;49(6):822–30.
156. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, et al. Treatment efficacy, adherence, and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Sep 20;35(27):3113–22.
157. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2016 May 10;34(14):1584–93.
158. Ribí K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: Patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 May 10;34(14):1601–10.
159. Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: Rates of toxicity and adherence. *Current Oncology [Internet]*. 2010 Oct;17(5):17–21.
160. Rabaglio M, Sun Z, Maibach R, Giobbie-Hurder A, Bent Ejlersen , Harvey VJ, et al. Cumulative incidence of cardiovascular events under tamoxifen and letrozole alone and in sequence: a report from the BIG 1-98 trial. 2021;185:697–707.
161. Murras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen Suppression in Males: Metabolic Effects¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]*. 2000 Jul;85(7):2370–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.85.7.6676>
162. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]*. 2004 Mar;89(3):1174–80.
163. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194–220.
164. Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hofer RA, Zheleva V, van Reesema LLS, et al. Perspectives on triple-negative breast cancer: Current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies. *Cancers*. 2020 Sep 1;12(9):1–33.
165. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, et al. Atezolizumab and nab - Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]*. 2021 Aug 2;113(8):1005–16.

166. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
167. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
168. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Oct 20;353(16):1659–72.
169. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, et al. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.630319>. 2015 Jul 20;33(32):3826–33.
170. Kumar A, Soares HP, Balducci L, Djulbegovic B. Treatment tolerance and efficacy in geriatric oncology: A systematic review of phase III randomized trials conducted by five National Cancer Institute-sponsored cooperative groups [Internet]. Vol. 25, *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*; 2007. p. 1272–6.
171. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, Jukkola-Vuorinen A, Tanner M, Kokko R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: Final analysis of the randomized FinXX trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jan 1;30(1):11–8.
172. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Jul 10;34(20):2366–71.
173. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Elling D, Kaufmann M, et al. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast cancer research : BCR* [Internet]. 2008 Sep 16;10(5).
174. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer treatment reviews* [Internet]. 2016; 43:19–26.
175. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2019;37(10):799–808.
176. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 Dec 1;24(34):5381–7.
177. Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Sri Karuturi M, Giordano SH, et al. Association of Chemotherapy with Survival in Elderly Patients with Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology* [Internet]. 2020 Oct 1;6(10):1548–54.
178. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Davies C, Pan H, Peto R, Bliss J, Cameron D, Mackey J, Del Mastro L, Swain S, Untch M, Bergh J, Pritchard K NL. 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 ... In *SABCS 2017 GS 1-01*; 2017.
179. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O’Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase 3 trial. 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022 Apr;33(4):384-394.
180. Janni W, Harbeck N, Rack B, Augustin D, Jueckstock J, Wischnik A, et al. Randomised phase III trial of FEC120 vs EC-docetaxel in patients with high-risk node-positive primary breast cancer: Final survival analysis of the ADEBAR study. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2016;114(8):863–71.

181. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, et al. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: Efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Annals of Oncology* [Internet]. 2014;25(8):1551–7.
182. del Mastro L, de Placido S, Bruzzi P, de Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: An open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1863–72.
183. Reinisch M, Huober J, von Minckwitz G, Blohmer JU, Denkert C, Hanusch C, et al. pCR rates in patients with bilateral breast cancer after neoadjuvant anthracycline-taxane based-chemotherapy – A retrospective pooled analysis of individual patients data of four German neoadjuvant trials. *Breast*. 2017;32:73–8.
184. Pak LM, Gaither R, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Peppercorn J, et al. Tumor phenotype and concordance in synchronous bilateral breast cancer in young women. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2021 Apr 1;186(3):815–21.
185. Sandberg MEC, Hartman M, Klevebring D, Eloranta S, Ploner A, Hall P, et al. Prognostic implications of estrogen receptor pattern of both tumors in contralateral breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012 134:2 [Internet]. 2012 May 24;134(2):793–800.
186. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast (Edinburgh, Scotland)* [Internet]. 2003 Apr;12(2):83–8.
187. Begg CB, Ostrovnaya I, Geyer FC, Papanastasiou AD, Ng CKY, Sakr RA, et al. Contralateral breast cancers: Independent cancers or metastases? *International Journal of Cancer* [Internet]. 2018 Jan 15;142(2):347–56.
188. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2018 Jan 1;19(1):27–39.
189. Kuemmel S, Holtschmidt J, Gerber B, von der Assen A, Heil J, Thill M, et al. Prospective, multicenter, randomized phase III trial evaluating the impact of lymphoscintigraphy as part of sentinel node biopsy in early breast cancer: Senszi (GBG80) trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(17):1490–8.
190. Barrio A v., Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. *JAMA oncology* [Internet]. 2021 Dec 1;7(12):1851–5.
191. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J, Boughey JC. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2020 Nov 1;27(12):4795–801.
192. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019 Jan 30;173(2):343–52.
193. Registerstudie Mammakarzinom-des-Mannes – Startseite 2022 [cited 2022 Mar 30]; Available from: <http://www.mammakarzinom-des-mannes.de/>

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer, der mir die Möglichkeit gegeben hat als externe Habilitandin, meine Habilitation unter seiner Supervision durchzuführen, der mich in meinem Vorhaben bestärkt und unterstützt hat. Das ganze Team von Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer an der Charité Campus Mitte, insbesondere Frau PD Dr. Speiser haben mich sowohl inhaltlich als auch logistisch in Lehre und Forschung unterstützt und geleitet, wofür ich mich hiermit recht herzlich bedanken möchte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Sherko Kümmel für seine dauerhafte Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, bei der Arbeit in der Klinik, bei seiner Förderung und Weiterbildung meines Weges als Arztes. Ich bin zutiefst dankbar, für sein Vertrauen, seine Unterstützung und seine Visionen in mich und seine Begleitung meiner wissenschaftlichen und klinischen Laufbahn. Ohne ihn wäre meine Habilitation nicht erfolgt.

Bedanken möchte ich mich außerdem sehr herzlich bei Frau Professor Dr. med. Sibylle Loibl und Herrn Prof. Dr. med. Gunter von Minckwitz, die mich in meinen frühen Jahren als Arzt zu dem Thema der klinischen Forschung inspiriert haben, mich begleitet haben und mich stets geformt und gefördert haben. Durch sie bin ich zum Thema Mammakarzinom als mein beruflicher und wissenschaftlicher Schwerpunkt und Leidenschaft gekommen bin. Ohne ihre Unterstützung und die des gesamten Teams der German Breast Group wären einige der Publikationen nicht entstanden.

Allen Ko-Autoren sowie meinen Kolleginnen und Kollegen des Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte danke ich für die inspirierende klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung in allen Belangen. Nicht zuletzt möchte ich mich bei unseren Patienten für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an unseren Studien bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und allem voran meinem Ehemann Jan Reinisch, ohne deren Zuspruch, Motivation und Begleitung diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charite

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charite - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift