

Behandlung des frühen Mammakarzinoms

18. Internationaler St.-Gallen-Konsens vor dem Hintergrund der aktuellen deutschen Therapieempfehlungen diskutiert

Treatment of Early Breast Cancer

The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations



Autoren

Michael Untch^{1*}, Maggie Banys-Paluchowski^{2*}, Sara Y. Brucker^{3***}, Wilfried Budach^{4**}, Carsten Denkert^{5***}, Nina Ditsch^{6*}, Peter A. Fasching^{7*}, Renate Haidinger^{8**}, Jörg Heil^{9,10***}, Christian Jackisch^{11*}, Wolfgang Janni^{12*}, Hans-Christian Kolberg^{13**}, David Krug^{14*}, Sibylle Loibl^{15,16***}, Diana Lüftner^{17,18*}, Marion van Mackelenbergh^{19**}, Julia C. Radosa^{20**}, Toralf Reimer^{21**}, Manfred Welslau^{22**}, Rachel Würstlein^{23**}, Nadia Harbeck^{23**}, Jens Huober^{24**}

Institute

- | | |
|--|--|
| 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin | 16 Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt am Main |
| 2 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Brustzentrum, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck | 17 Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow |
| 3 Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen | 18 Immanuel Klinik Rüdersdorf, Medizinische Hochschule Brandenburg, Rüdersdorf bei Berlin |
| 4 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf | 19 Gynäkologie und Geburtshilfe, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel |
| 5 Institut für Pathologie, Philipps-Universität Marburg und Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Marburg | 20 Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar |
| 6 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Brustzentrum, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg | 21 Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Rostock |
| 7 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen | 22 Onkologie Aschaffenburg, Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxis am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Aschaffenburg |
| 8 Brustkrebs Deutschland e.V., Hohenbrunn bei München | 23 Brustzentrum, Frauenklinik, LMU Klinikum München, München |
| 9 Brustzentrum Heidelberg, Klinik St. Elisabeth, Heidelberg | 24 Brustzentrum Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz |
| 10 Medizinische Fakultät Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg | |
| 11 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana-Klinikum Offenbach GmbH, Offenbach | Key words
St. Gallen Consensus 2023, early-onset breast cancer, genetics, pathology, surgery, radiotherapy, (neo)adjuvant systemic therapy |
| 12 Universitätsfrauenklinik Ulm, Ulm | |
| 13 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop gGmbH, Bottrop | Schlüsselwörter
St. Gallen Konsensus 2023, frühes Mammakarzinom, Genetik, Pathologie, Operation, Strahlentherapie, (neo)adjuvante Systemtherapie |
| 14 Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel | |
| 15 German Breast Group (GBG), Neu-Isenburg | |

* Writing Committee

** Steering Committee

St. Gallen Panel Expert

eingereicht 25.4.2023
angenommen 29.6.2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1102–1117

DOI 10.1055/a-2121-2495

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

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

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

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Untch

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres
Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Deutschland
michael.untch@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die diesjährige 18. St.-Gallen-(SG-)Konsensus-Konferenz zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms (SGBCC: St. Gallen International Breast Cancer Conference) fokussierte auf praxisorientierte Fragestellungen. Die individuelle Krankheits-situation und Nutzen-Risiko-Abwägung wurden sehr detailliert diskutiert. Wie schon in den vergangenen Jahren hat auch dieses Jahr eine deutsche Arbeitsgruppe führender Brustkrebsexpertinnen und -experten die Ergebnisse der interna-

tionalen SGBCC 2023 vor dem Hintergrund der deutschen Therapieempfehlungen – speziell der aktualisierten Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – für den Klinikalltag in Deutschland diskutiert. Die deutschen Therapieempfehlungen der AGO basieren auf der aktuellen Evidenz. Der Abgleich mit dem klinischen Vorgehen in Deutschland hat sich bewährt, da sich das SGBCC-Panel aus Expertinnen und Experten unterschiedlicher Länder und Fachdisziplinen zusammensetzt, weshalb länderspezifische Besonderheiten in die SGBCC-Empfehlungen einfließen können.

ABSTRACT

This year's 18th St. Gallen (SG) consensus conference on the treatment of early breast cancer (SGBCC: St. Gallen International Breast Cancer Conference) focused on practice-oriented questions. The individual situation and risk-benefit assessment were discussed in great detail. As in previous years, a German working group of leading breast cancer experts presented the results of the international SGBCC 2023 against the background of German treatment recommendations – especially the updated treatment recommendations of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – for everyday clinical practice in Germany. The German treatment recommendations of AGO are based on the current evidence. The comparison with the clinical approach in Germany has proven useful, as the SGBCC panel consists of experts from different countries and disciplines. That is why country-specific characteristics can be incorporated into the SGBCC recommendations.

Einleitung

Die diesjährige 18. St.-Gallen-(SG-)Konferenz zur „Primären Behandlung des frühen Mammakarzinoms“ (SGBCC: St. Gallen International Breast Cancer Conference) fokussierte auf praxisorientierte Fragestellungen und speziell auf kontroverse klinische Entscheidungssituationen. Unter anderem wurde anhand von Fallbeispielen mit unterschiedlichen klinischen Szenarien versucht, die Bedeutung der individuellen Therapieentscheidung in den Vordergrund zu rücken und die klinische Relevanz zu verdeutlichen. Das diesjährige Panel, das den SGBCC-Konsensus erarbeitete, bestand aus 71 Brustkrebsexperten aus insgesamt 27 Ländern, darunter 5 Panelmitglieder aus Deutschland (vgl. ► **Tab. 1**). Die SGBCC-Empfehlungen basieren auf einem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels. Ziel ist es, einen internationalen Konsens für den klinischen Alltag herzustellen. Dabei wird dann parallel auch herausgearbeitet, in welchen Bereichen noch ein geringer Konsens besteht, um neue Studienkonzepte zu entwerfen.

Die Panelmitglieder stammen aus unterschiedlichen Fachgebieten und Ländern mit verschiedenen Gesundheitssystemen und Ressourcen. Eine Arbeitsgruppe deutscher Brustkrebsexperten kommentiert daher bereits seit einigen Jahren die Abstimmungsergebnisse des SGBCC-Panels vor dem Hintergrund der aktuellen Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der „Ar-

beitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.“ (AGO Mamma) [1]. Die Empfehlungen der AGO Mamma basieren auf einem hohen Evidenzlevel und haben – da sie jedes Jahr überarbeitet werden – eine hohe Aktualität. Im vorliegenden Manuskript beziehen wir uns auf die Empfehlungen der AGO Mamma Version 2023.1D [1, 2]. Die Autorinnen und Autoren weisen zudem darauf hin, dass im Manuskript das „generische Femininum“ verwendet wird, da das Mammakarzinom in der überwiegenden Anzahl der Fälle Frauen betrifft. Die Ausführungen beziehen sich, so nichts anderes erwähnt ist, auch auf das männliche Mammakarzinom.

Nachsorge beim frühen Mammakarzinom

Hoher Body-Mass-Index

Patientinnen mit frühem invasivem Mammakarzinom haben die Chance auf Heilung bzw. Langzeitüberleben. Die Patientin kann durch ergänzende Maßnahmen, die unter anderem den Lebensstil betreffen, den langfristigen Therapieerfolg unterstützen. Es wurde diskutiert, ob bei Patientinnen mit einem Body-Mass-Index über 25 (BMI > 25) eine spezifische Diät dazu beitragen kann, das Rezidivrisiko zu senken. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen dem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels zu (73,21%), dass es keine *spezifische* Diät zur Senkung des Rezidivrisikos gibt.

► **Tab. 1** Internationales SGBCC-Panel 2023.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stephan Aebi (Schweiz) ▪ Meteb Al-Foheidi (Königreich Saudi-Arabien) ▪ Fabrice André (Frankreich) ▪ Mikola Anikusko (Ukraine) ▪ Rajendra Badwe (Indien) ▪ Andrea V. Barrio (USA) ▪ Carlos Barrios (Brasilien) ▪ Jonas Bergh (Schweden) ▪ Hervé Bonnefoi (Frankreich) ▪ Denisse Bretel Morales (Peru) ▪ Sara Y. Brucker (Deutschland) ▪ Harold J. Burstein (USA) ▪ Carlos Caldas (GB) ▪ David Cameron (GB) ▪ Fatima Cardoso (Portugal) ▪ Maria Joao Cardoso (Portugal) ▪ Lisa Carey (USA) ▪ Steven Chia (Kanada) ▪ Charlotte Coles (GB) ▪ Javier Cortes (Spanien) ▪ Giuseppe Curigliano (Italien) ▪ Jana de Boniface (Schweden) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suzette Delalogue (Frankreich) ▪ Angela DeMichele (USA) ▪ Carsten Denkert (Deutschland) ▪ Gerd Fastner (Österreich) ▪ Florian Fitzal (Österreich) ▪ Prudence Francis (Australien) ▪ Heba Gamal (Ägypten) ▪ Oreste Gentilini (Italien) ▪ Michael Gnant (Österreich) ▪ William J. Gradishar (USA) ▪ Bahadır Gulluoglu (Türkei) ▪ Nadia Harbeck (Deutschland) ▪ Jörg Heil (Deutschland) ▪ Chiun-Sheng Huang (Taiwan) ▪ Jens Huober (Schweiz) ▪ Zefei Jiang (China) ▪ Orit Kaidar-Person (Israel) ▪ Marleen Kok (Niederlande) ▪ Eun-Sook Lee (Korea) ▪ Sherene Loi (Australien) ▪ Sibylle Loibl (Deutschland) ▪ Miguel Martin (Spanien) ▪ Icro Meattini (Italien) ▪ Kathy D. Miller (USA) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monica Morrow (USA) ▪ Ann Patridge (USA) ▪ Frederique Penault-Llorca (Frankreich) ▪ Martine Piccart (Belgien) ▪ Lori Pierce (USA) ▪ Philip Poortmans (Belgien) ▪ Meredith Regan (USA) ▪ Jorge Reis-Filho (USA) ▪ Isabella Rubio (Spanien) ▪ Hope Rugo (USA) ▪ Emiel J. T. Rutgers (Niederlande) ▪ Cristina Saura (Spanien) ▪ Elzbieta Senkus (Polen) ▪ Zhiming Shao (VR China) ▪ Christian Singer (Österreich) ▪ Beat Thürlimann (Schweiz) ▪ Masakazu Toi (Japan) ▪ Sara Tolaney (USA) ▪ Nicholas Turner (GB) ▪ Andrew Tutt (GB) ▪ Marie-Jeanne Vrancken-Peeters (Niederlande) ▪ Toru Watanabe (Japan) ▪ Walter Weber (Schweiz) ▪ Hans Wildiers (Belgien) ▪ Binghe Xu (VR China)
---	--	--

Die AGO Mamma empfiehlt jedoch, die Patientinnen über modifizierbare Risikofaktoren aufzuklären, wie beispielsweise eine Gewichtsreduktion bei hohem BMI (AGO Kapitel 16, Dia 8: LoE [Level of Evidence] 2a, GR [Grade] B, Empfehlung +) [1, 2].

Entsprechend ist dem Mehrheitsvotum der SGBCC-Panelmitglieder (83,33%) zuzustimmen, stark übergewichtige Patientinnen (BMI > 30) zu einer Gewichtsreduktion zu motivieren, um unter anderem das Rezidivrisiko zu reduzieren [1, 2].

Stellenwert der Akupunktur

Um arthralgiebedingte Beschwerden unter Aromatasehemmer-(AI-)Therapie oder eine Neuropathie als Folge einer Chemotherapie zu lindern, ist laut SGBCC-Panel die Akupunktur eine Standardmethode und sollte vom jeweiligen Gesundheitssystem vergütet werden (Mehrheitsvotum: 69,64%).

Die AGO Mamma empfiehlt Akupunktur als komplementäre Maßnahme nicht nur bei AI-induzierten Arthralgien und chemotherapieinduzierter Polyneuropathie (Kapitel 23, Dia 10), sondern bei einer ganzen Reihe von Beschwerden, darunter Übelkeit/Erbrechen oder Depression sowie Hitzewallungen und Schlafstörungen (Kapitel 23, Dia 6 + 10; Kapitel 24, Dia 6). Eine Kostenerstattung ist aus Sicht der deutschen Expertinnen und Experten in diesen Fällen gerechtfertigt.

Therapieunterbrechung der endokrinen Behandlung für eine Schwangerschaft?

Die ersten Ergebnisse der POSITIVE-Studie [3] weisen darauf hin, dass junge Frauen mit einem frühen hormonrezeptorpositiven (HR+) Mammakarzinom die Behandlung nach mindestens 18-monatiger adjuvanter endokriner Therapie unter bestimmten Bedingungen vorübergehend unterbrechen können, um schwanger zu werden. Das SGBCC-Panel rät einer Frau mit HR+ Mammakarzinom und mindestens 4 befallenen Lymphknoten in der Axilla, die seit 2 Jahren Tamoxifen plus OFS (ovarielle Funktionssuppression) erhält, von einer Unterbrechung der endokrinen Therapie ab (Mehrheitsvotum: 78,57%).

Die deutschen Expertinnen und Experten verweisen auf das hohe Rückfallrisiko in dieser Situation mit initial mindestens 4 befallenen Lymphknoten und stimmen dem SGBCC-Mehrheitsvotum zu. Zudem wurden in der POSITIVE-Studie [3] primär „Low-Risk“-Patientinnen aufgenommen – nur 6% (n = 31/516) hatten ein Mammakarzinom im Stadium III. Die oben genannte Situation wird durch die Studienergebnisse nicht (adäquat) abgebildet.

Aus deutscher Sicht ist es wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht ratsam, in dieser Hochrisikosituation die endokrine Therapie nach 2 Jahren zu unterbrechen. Gerade beim HR+ Mammakarzinom werden je nach initialer Risikosituation, so eine Metaanalyse der „Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group“ (EBCTCG), jährliche Rezidiv- und Metastasenraten von bis zu 6% in einem Zeitraum bis zu 20 Jahren beobachtet [4, 5]. Das

noch kurze Follow-up der POSITIVE-Studie (Median 41 Monate) macht noch keine evidenzbasierte Aussage zum Langzeitverlauf möglich. Grundsätzlich ist dies jedoch eine individuelle Entscheidung, die mit der Patientin besprochen werden muss.

Das gilt auch für junge Patientinnen, die aus medizinischer Sicht noch etwas mehr Zeit haben, ihren Kinderwunsch zu erfüllen. Auch hier stimmen die deutschen Expertinnen und Experten dem SGBCC-Mehrheitsvotum (77,78%) zu.

Intravaginale Östrogen-Gabe

Eine postmenopausale Frau, die wegen eines Östrogenrezeptor-(ER-)positiven (ER+) Mammakarzinoms adjuvant mit einem AI behandelt wird, kann bei Bedarf, zum Beispiel bei Schleimhaut- oder Scheidentrockenheit, intravaginal (topisch) mit Östrogenen behandelt werden (Mehrheitsvotum: 57,58%). Die deutschen Expertinnen und Experten ergänzen, dass vaginale applizierte Östrogene beim ER+ Mammakarzinom sehr wahrscheinlich als sicher gelten können. Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass systemisch leicht erhöhte Östrogen-Spiegel einen ungünstigen Einfluss auf die Wirksamkeit der adjuvanten AI-Therapie haben. Wichtig ist, nicht Östradiol, sondern Östriol einzusetzen [1, 2].

Die AGO Mamma empfiehlt die topische Behandlung mit Östriol als Einzelfallentscheidung (2b B +/-), insbesondere dann, wenn nichthormonelle Maßnahmen nicht ausreichen (Kapitel 24, Dia 3; Kapitel 24, Dia 13) [1, 2]. Ob Scheidentrockenheit ein Problem ist, sollte proaktiv angesprochen werden. Die deutschen Expertinnen und Experten bevorzugen die intermittierende Östriol-Gabe.

Pathologie

Tumorinfiltrierende Lymphozyten nutzen?

Der Nachweis tumorinfiltrierender Lymphozyten im Stroma (sTILs) kann laut SGBCC-Panel beim tripel-negativen Mammakarzinom (TNBC) als Entscheidungskriterium zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie herangezogen werden. Die SGBCC-Panelmitglieder votierten bei einer 43-jährigen Patientin mit TNBC (Primärtumor 1,6 cm; N0, Grad 3, sTIL-Score 75%) nach Tumorexzision mehrheitlich für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie (87,93%). Bei kleinerem Primärtumor (T1b, 0,8 cm, sTIL-Score > 50%) votierte eine geringere Mehrheit (58,18%) für eine adjuvante Chemotherapie.

Aus deutscher Sicht ist beiden Voten zuzustimmen. Laut AGO Mamma sollte bei einem TNBC ab einem Primärtumor mit einer Größe von mindestens 0,5 cm eine Chemotherapie erwogen werden (Kapitel 11, Dia 6) [1, 2]. Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass ein hoher TIL-Score kein alleiniges Kriterium für den Verzicht auf eine Chemotherapie beim TNBC ist (Kapitel 5, Dia 15: 2b B +/-) [1, 2]. Der Nachweis von TILs im Stroma kann einen prognostischen Hinweis und damit im Einzelfall Informationen zur Therapieplanung geben. Wie hoch die genaue prädiktive Bedeutung, zum Beispiel für eine Immuntherapie oder eine deeskalierende Strategie ist, muss in randomisierten Studien erst evaluiert werden. Eine wichtige Voraussetzung ist dabei, dass der Parameter TILs im Rahmen der histologischen Untersuchung standardisiert bestimmt wird.

Genetik

Genetische Beratung und Testung

Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen dem SGBCC-Panel zu, dass Patientinnen mit Mammakarzinom Zugang zu einer genetischen Beratung haben müssen (Mehrheitsvotum: 98,48%). Das SGBCC-Panel stimmte zu verschiedenen klinischen Szenarien ab, ob und wann eine genetische Testung im Routinealltag indiziert ist. Die Ergebnisse ergaben jeweils keine klare Empfehlung für oder gegen die genetische Testung in der klinischen Routine. Immerhin stimmten fast 40% für ein Testangebot für alle Patientinnen, also auch für jene ohne familiäre Belastung bzw. positiven Stammbaum. Fast 48% stimmten für eine routinemäßige Testung im klinischen Alltag auf die therapie relevanten Mutationen in den *BRCA1/2*- und den *PALB2*-Genen. Dieses Abstimmungsergebnis spiegelt die internationale Meinungsvielfalt zu diesem Thema wider. Die deutschen Expertinnen und Experten verweisen daher – ohne die einzelnen Abstimmungsergebnisse zu kommentieren – auf die Empfehlungen der AGO Mamma, in denen die diagnostischen und therapeutischen („Companion Diagnostic“) Indikationen für eine genetische Testung exakt dargelegt sind (Kapitel 2, Dia 4 + 6; Kapitel 2, Dia 5) [1, 2].

Vorgehen bei Mutationsnachweis

Anhand unterschiedlicher Genmutationen (*BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*) stimmte das SGBCC-Panel in Abhängigkeit vom Menopausenstatus ab, ob bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und Nachweis einer das Brustkrebsrisiko erhöhenden, pathogenen Mutation eine prophylaktische bzw. risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie (CRRM) oder eine intensiviertere Nachsorge (Mammografie und MRT-[Magnetresonanztomografie-]basiert) empfohlen werden sollte.

Zwei Drittel der Panelmitglieder votierten bei Nachweis von *BRCA1*-Mutationen sowohl in der Prä- als auch der Postmenopause für eine CRRM und bei Nachweis von *BRCA2*-Mutationen nur bei prämenopausalen Patientinnen für eine CRRM. Mit etwa 42% votierten weniger Panelmitglieder für eine CRRM, wenn die *BRCA2*-Mutation in der Postmenopause diagnostiziert wird. Unterschiede in Abhängigkeit vom Menopausenstatus gab es auch bei Nachweis einer *PALB2*-Mutation: Wurde die *PALB2*-Mutation in der Prämenopause diagnostiziert, votierten 42% der Panelmitglieder für eine CRRM. Handelte es sich um eine postmenopausale Patientin, votierten 19% für eine CRRM. Die verbliebenen Panelmitglieder stimmten für eine intensiviertere bildgebende Diagnostik (► **Tab. 2**).

Die Abstimmungsergebnisse und unterschiedlichen Empfehlungen in Abhängigkeit von der vorliegenden Genmutation wurden im deutschen Expertenkreis intensiv diskutiert. Sie spiegeln die bekannten Risiken für ein kontralaterales Mammakarzinom wider. Auch in Deutschland ist das Meinungsbild zu diesem Thema heterogen. Die Entscheidung über einen solchen Eingriff sollte nach klarer Darstellung und ausführlicher Information zur aktuellen Datenlage unter Berücksichtigung von Vor- und Nachteilen in einem „Shared Decision“-Prozess (partizipative Entscheidungsfindung) getroffen werden (AGO: Kapitel 2, Dia 25) [1, 2].

► **Tab. 2** Risikoreduzierende Mastektomie oder intensivierete Nachsorge – Abstimmungsergebnisse des SGBCC-Panels (2023) in Abhängigkeit vom Menopausenstatus und unterschiedlicher Genmutationen.

	Operation	intensives Screening	Enthaltungen
Gen: BRCA1, Menopausenstatus: Prä	66,67%	13,63%	19,70%
Gen: BRCA1, Menopausenstatus: Post	60,61%	16,67%	22,72%
Gen: BRCA2, Menopausenstatus: Prä	63,64%	13,64%	22,72%
Gen: BRCA2 Menopausenstatus: Post	42,42%	31,82%	25,76%
Gen: PALB2, Menopausenstatus: Prä	42,42%	31,82%	25,76%
Gen: PALB2, Menopausenstatus: Post	19,70%	53,03%	27,27%
Gen: ATM, Menopausenstatus: Prä	9,09%	72,73%	18,18%
Gen: ATM, Menopausenstatus: Post	1,52%	78,78%	19,70%
Gen: CHEK2, Menopausenstatus: Prä	7,58%	71,21%	21,21%
Gen: CHEK2, Menopausenstatus: Post	1,52%	78,78%	19,70%

Das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom (CBC) ist bei Vorliegen einer pathogenen Variante (PV) in *BRCA1*, *BRCA2* und *CHEK2* signifikant erhöht. Für eine PV in *PALB2* gilt ein erhöhtes Risiko nur für die Gruppe der ER-negativen Population. Im Gegensatz dazu weisen die *ATM*-PV-Trägerinnen kein signifikant erhöhtes kontralaterales Brustkrebsrisiko auf [6, 7].

Verwiesen sei auf aktuelle Daten: Bei prämenopausalen Frauen wurde die kumulative 10-Jahres-Inzidenz eines CBC auf 33% für *BRCA1*-, 27% für *BRCA2*- und 13% für *CHEK2*-PV-Trägerinnen mit Brustkrebs und 35% für *PALB2*-PV-Trägerinnen mit ER-negativem Brustkrebs geschätzt. Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz von CBC unter postmenopausalen PV-Trägerinnen betrug 12% für *BRCA1*, 9% für *BRCA2* und 4% für *CHEK2* [7]. Mit Ausnahme der *BRCA1/2*-Mutationen gibt es aufgrund der limitierten Datenlage bisher keine ausreichende Evidenz zugunsten einer CRRM für eine tatsächliche Risikoreduktion bei Nachweis anderer pathogener Genvarianten.

Aus deutscher Sicht bleibt festzuhalten, dass eine CRRM bei Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation nachvollziehbar sein kann. Bei pathogenen Mutationen im *ATM*- und *CHEK2*-Gen ist aktuell zur intensivierten bildgebenden Nachsorge zu raten. Im Rahmen einer partizipatorischen Entscheidungsfindung wird empfohlen, die Patientinnen über den potenziellen Nutzen und die jeweiligen Risiken aufzuklären und beide Optionen – prophylaktische Mastektomie bzw. intensivierete Nachsorge – zu besprechen. Unsere Patientinnenvertreterin im deutschen Expertenkomitee weist ausdrücklich auf die Notwendigkeit hin, die CRRM in diesen Fällen, wenn sie von der Patientin gewünscht wird, als Kassenleistung abrechnen zu können.

Olaparib bei *PALB2*-Mutation?

Ein geteiltes Meinungsbild gab es auch bei der Frage, ob Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und *PALB2*-Mutationen adjuvant mit Olaparib behandelt werden sollten – entsprechend den Kriterien für den adjuvanten Einsatz von Olaparib bei *BRCA1/2*-Mutationsnachweis in der Keimbahn (*gBRCA1/2mut*); dies vor dem Hintergrund, dass entsprechende Studiendaten zu *PALB2* fehlen. Eine knappe Mehrheit der Panelmitglieder (53,45%) lehnte dies ab, während 37,93% dafür stimmten.

Die deutschen Experten verweisen auf die fehlende Datenlage. Daten zur Effektivität von Olaparib bei *PALB2*-Mutationen gibt es nur beim metastasierten TNBC [8] mit einer „Plus/Minus“-Empfehlung der AGO Mamma für die metastasierte Situation (Kapitel 2, Dia 27) [1, 2]. Adjuvante Daten gibt es zu dieser Fragestellung nicht. Da es sich um eine seltene Mutation handelt, ist eine randomisierte Studie vor dem Hintergrund der bisherigen Daten unwahrscheinlich. Eine Mehrheit der deutschen Expertinnen und Experten würde einen Analogieschluss zugunsten der adjuvanten Olaparib-Gabe ziehen. Einigkeit besteht, dass dies eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos und der Therapiealternativen ist. Anders als in der metastasierten Situation ist im adjuvanten Setting ein Kostenübernahmeantrag notwendig.

Olaparib bei somatischer *BRCA*-Mutation?

Kontrovers wurde auch die Frage diskutiert, ob Olaparib adjuvant bei Nachweis einer somatischen Mutation im *BRCA1*-Gen (*sBRCA1*-Mutation) eingesetzt werden sollte: Knapp die Hälfte der Panelmitglieder (48,28%) befürworten dies, während es fast genauso viele (46,55%) ablehnen.

Auch die deutschen Expertinnen und Experten sind unterschiedlicher Meinung. Sie weisen darauf hin, dass die Konstellation eines in der Keimbahn *BRCA*-negativen (*gBRCA*), aber *sBRCA1*-positiven Mammakarzinoms sehr selten ist. Da sich die Zulassung von Olaparib auf *gBRCA1/2*-Mutationen bezieht, besteht formal keine Indikation für die adjuvante Olaparib-Gabe. Unklar ist, ob aufgrund von „biologischen Kriterien“ ein Analogieschluss vertretbar ist. Einigkeit besteht, dass eine fokussierte Testung auf *sBRCA*-Mutationen beim Mammakarzinom derzeit nicht empfohlen wird. Allerdings kann es sinnvoll sein, im Kontext von umfassenden Analysen in molekularen Tumorboards auch die *sBRCA*-Mutationen mitzubestimmen.

Ebenfalls selten ist eine *BRCA2*-Mutation bei einem ER+ und HER2-positiven (HER2+) Mammakarzinom. Sind bezüglich des Tumorstadiums die Einschlusskriterien der OlympiA-Studie [9, 10] erfüllt, würde eine knappe Mehrheit der Panelmitglieder (45,61% vs. 43,86%) zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie Olaparib einsetzen. Dies ist aus deutscher Sicht *nicht* evidenzbasiert. Die

adjuvante Zulassung von Olaparib umfasst nicht das HER2+ Mammakarzinom, sondern bezieht sich auf das HR+/HER2-negative (HER2-) Mammakarzinom unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie OlympiA [9, 10].

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Votum für die Hypofraktionierung

Die zur Abstimmung gestellten Fragen beim duktalem „Carcinoma in situ“ (DCIS) fokussierten auf den Stellenwert der adjuvanten Radiatio nach brusterhaltender Operation (BEO).

Bei brusterhaltend operierten Patientinnen mit DCIS und niedrigem Risiko gab das SGBCC-Panel ein klares Votum zugunsten der moderat hypofraktionierten Bestrahlung unabhängig vom Menopausenstatus ab. Bei den prämenopausalen Frauen war das Votum noch deutlicher als bei den postmenopausalen Frauen (Mehrheitsvotum: 50% bzw. 33,85%). Dies mag eine Folge dessen sein, dass in der Postmenopause die Strahlentherapie-Indikation in dieser Konstellation eher selten ist und 20% der SGBCC-Panelmitglieder für postmenopausale Patientinnen nach BEO eine Teilbrust-Bestrahlung (5 Fraktionen) empfehlen, aber nur für knapp 5% der prämenopausalen Patientinnen. Unabhängig vom Menopausenstatus votierte kein Panelmitglied für eine konventionell fraktionierte Bestrahlung.

Die deutschen Expertinnen und Experten begrüßen das klare Votum zugunsten der moderaten Hypofraktionierung. Bislang vergibt die AGO Mamma sowohl für die moderat hypofraktionierte als auch die konventionell fraktionierte Bestrahlung besagter Patientinnen eine „Plus“-Empfehlung (jeweils 1a A +). Die Teilbrust-Bestrahlung ist auch in Deutschland eine Alternative für postmenopausale Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-DCIS (AGO: Kapitel 7, Dia 13) [1, 2].

Indikation für die adjuvante Radiatio

Anhand verschiedener klinischer Szenarien – in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter (<50 Jahre, 50–65 Jahre, >70 Jahre), dem Tumordurchmesser (</> 2 cm) und/oder dem Nachweis von Komedonekrosen (ja/nein) – stimmte das SGBCC-Panel darüber ab, welche DCIS-Patientinnen nach BEO und einem freien Schnittrand (> 2 mm) eine adjuvante Radiatio erhalten sollten.

Die deutschen Expertinnen und Experten verzichten auf eine Kommentierung der einzelnen – sehr detaillierten – Szenarien und verweisen darauf, dass eine postoperative Bestrahlung nach BEO das ipsilaterale Lokalrezidivrisiko senkt, aber keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat. Sie ist daher indiziert, wenn die lokale Kontrolle im Vordergrund steht (AGO: Kapitel 7, Dia 12). Fixe Kriterien für oder gegen die adjuvante Radiatio gibt es nicht, weshalb die Entscheidung individuell in der Diskussion mit den Patientinnen getroffen werden sollte. Dies gilt auch für Patientinnen, die wegen eines ER+ DCIS postoperativ eine adjuvante endokrine Therapie erhalten. Der Grund dafür ist, dass das Zeitfenster der adjuvanten Bestrahlung verstrichen ist, sollte die adjuvante endokrine Therapie wegen Nebenwirkungen im Verlauf abgebrochen werden.

Die Entscheidung für bzw. gegen die Bestrahlung nach BEO kann nicht auf einen Faktor heruntergebrochen werden kann, sondern sollte die Gesamtkonstellation (Nutzen-Risiko) berücksichtigen. Grundsätzlich gilt: Je günstiger die Risikokonstellation und je geringer die geschätzte Lebenserwartung, desto eher kann aus deutscher Sicht auf die postoperative Radiatio nach BEO verzichtet werden.

Eine postmenopausale gesunde Frau, die nach Diagnose eines ER+ DCIS und brusterhaltender Operation eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hat, denkt über eine zusätzliche adjuvante endokrine Therapie nach, um das Risiko für ein „In-Brust“-Rezidiv zu senken. Mit Blick auf potenzielle Nebenwirkungen und den geringen Effekt der endokrinen Therapie empfehlen fast 40% (39,29%) der SGBCC-Panelmitglieder niedrig dosiertes Tamoxifen (5 mg/d). Knapp 30% (28,57%) würden von einer endokrinen Therapie abraten.

Laut AGO Mamma ist die endokrine Therapie als Zusatz zur adjuvanten Bestrahlung eine Option für den Einzelfall (Kapitel 7, Dia 15) [1, 2]. Für postmenopausale Frauen mit ER+ DCIS sind Tamoxifen (Tamoxifen 20 mg/d, Tamoxifen 5 mg/d) oder der Einsatz eines AI mögliche Optionen [1]. Die Indikation für eine endokrine Therapie sollte in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren, potenziellen Nebenwirkungen und dem Patientinnenwunsch gestellt werden. Die Patientinnen sollten darüber aufgeklärt sein, dass die zusätzliche endokrine Therapie nicht mit einem Gesamtüberlebensvorteil einhergeht und der Effekt auf die lokale Kontrolle in der ipsilateralen Brust gering ist [1]. Der präventive Effekt betrifft die kontralaterale Seite. Dafür gibt es in Deutschland keine Zulassung. Die Evidenz für den Nutzen von niedrig dosiertem Tamoxifen (5 mg/d) ist aus deutscher Sicht limitiert. Allerdings scheint niedrig dosiertes Tamoxifen besser verträglich zu sein als die Standarddosierung mit Tamoxifen 20 mg/d [11].

Mammakarzinom beim Mann

Ein Mann mit frühem invasivem Mammakarzinom ohne Nachweis einer *gBRCA1/2*-Mutation sollte laut Mehrheit der SGBCC-Panelmitglieder (41,82%) eine konventionelle Mastektomie erhalten. Für eine BEO plus Bestrahlung sprachen sich 36,36% der Panelmitglieder aus. Da Männer genauso wie Frauen brusterhaltend operiert werden können, ist aus deutscher Sicht dem Mehrheitsvotum (Mastektomie) nicht zuzustimmen. Für Männer mit frühem Mammakarzinom gelten die gleichen operativen Richtlinien wie für Frauen, jeweils unter Wahrung der ästhetischen/kosmetischen Gesichtspunkte. Die Möglichkeit der BEO besteht unabhängig vom *gBRCA1/2*-Status.

Die zu bevorzugende endokrine Therapie ist beim frühen Mammakarzinom des Mannes unabhängig vom Stadium (I–III) Tamoxifen [1, 2]. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen dem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels (Stadium I: 80%; Stadium III: 50,77%) für Tamoxifen zu. Unter der endokrinen Therapie kann es zum Libidoverlust kommen [12]. Wird ein AI eingesetzt, muss dieser beim Mann immer mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRHa) kombiniert werden. Immerhin knapp 30% der SGBCC-Panelmitglieder würden die Kombination AI/GnRHa im Stadium III einsetzen.

Adjuvante Strahlentherapie

Votum für die moderate Hypofraktionierung

Zum Einsatz der adjuvanten Radiatio beim frühen invasiven Mammakarzinom stimmten das SGBCC-Panel über verschiedene klinische Szenarien ab. Insgesamt sprachen sie sich mit deutlicher Mehrheit für die moderate hypofraktionierte Strahlentherapie (15–16 Fraktionen über 3 Wochen) aus. Die ultra-hypofraktionierte Bestrahlung (5 Fraktionen in 1 Woche) konnte sich nicht durchsetzen:

- Thoraxwand-Bestrahlung nach Mastektomie unabhängig von der Bestrahlung der Lymphabflusswege: moderate Hypofraktionierung 64,06% (vs. 10,94% für ultra-hypofraktionierte Radiatio [5 Sitzungen/Woche])
- Ganzbrust-Bestrahlung (WBRT) nach BEO unabhängig von der Bestrahlung der Lymphabflusswege: 60,94% (vs. 15,65% für ultra-hypofraktionierte Radiatio [5 Sitzungen/Woche])

Die Abstimmungsergebnisse entsprechen den Empfehlungen der AGO Mamma [1,2]: Die moderate Hypofraktionierung ist in Deutschland klarer Standard nach BEO, wohingegen die Ultra-Hypofraktionierung aktuell eine Option für Einzelfälle darstellt (AGO 1b B +/-). Die deutschen Expertinnen und Experten weisen darauf hin, dass die AGO Mamma die moderate Hypofraktionierung dieses Jahr erstmals auch für die lokoregionale Bestrahlung der Lymphabflusswege mit einer „Plus“-Empfehlung bewertet hat (1b B +) (Kapitel 13, Dia 26). Allerdings wird weiterhin auch *noch* die konventionelle Fraktionierung empfohlen (AGO 1a A ++ [1,2]. Hintergrund ist, dass die Evidenz der moderaten Hypofraktionierung für die Lymphabflusswege etwas schwächer ist, da relevante Studiendaten noch nicht als Vollpublikation vorliegen [13]. Unklar ist derzeit, ob die Tumorbiologie einen Einfluss auf die Entscheidung der Fraktionierung haben sollte.

Indikation zur „Boost“-Bestrahlung

Aus deutscher Sicht ist dem Mehrheitsvotum (35,94%) des SGBCC-Panels (bei 34,38% Enthaltungen) zuzustimmen, dass nach BEO eines primären invasiven Mammakarzinoms eine Indikation für eine „Boost“-Bestrahlung auf das primäre Tumorbett besteht, wenn einer der folgenden prognostischen Faktoren vorliegt: ein gering differenzierter Tumor (G 3), ein ausgedehnter intraduktaler Anteil (EIC: Extensive Intraductal Component), ein TNBC oder ein HER2+ Subtyp sowie ein Alter < 50 Jahren. Die genannten „Boost“-Kriterien entsprechen weitgehend den deutschen Empfehlungen der AGO Mamma [1,2].

Die deutschen Expertinnen und Experten empfehlen bei Indikation zur „Boost“-Bestrahlung eine intraoperative Clip-Markierung des Tumorbettes [1,2]. Sie weisen darauf hin, dass in Deutschland im internationalen Vergleich die „Boost“-Bestrahlung sehr großzügig eingesetzt wird. Die erhöhte Nebenwirkungsrate und das erhöhte Fibrosiserisiko sollten bei der Therapieentscheidung beachtet werden [14,15].

„Boost“-Bestrahlung nach neoadjuvanter Systemtherapie?

Ein gemischtes Abstimmungsergebnis gab es bei der Frage, ob auf die „Boost“-Bestrahlung verzichtet werden kann, wenn nach neoadjuvanter Systemtherapie (NAST) mit nachfolgender BEO eine pathologische Komplettremission (pCR) erzielt wurde. Die deutschen Expertinnen und Experten weisen darauf hin, dass es für diese Situation keine Daten gibt. Ausdruck dessen mag sein, dass sich viele SGBCC-Panelmitglieder (38,10%) bei der Abstimmung enthalten haben.

Die deutschen Expertinnen und Experten positionieren sich wie folgt: Besteht aufgrund der prognostischen Faktoren eine Indikation für eine „Boost“-Bestrahlung, wird diese – unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorbiologie – auch bei Patientinnen mit pCR empfohlen.

Indikation zur Ganzbrust-Bestrahlung

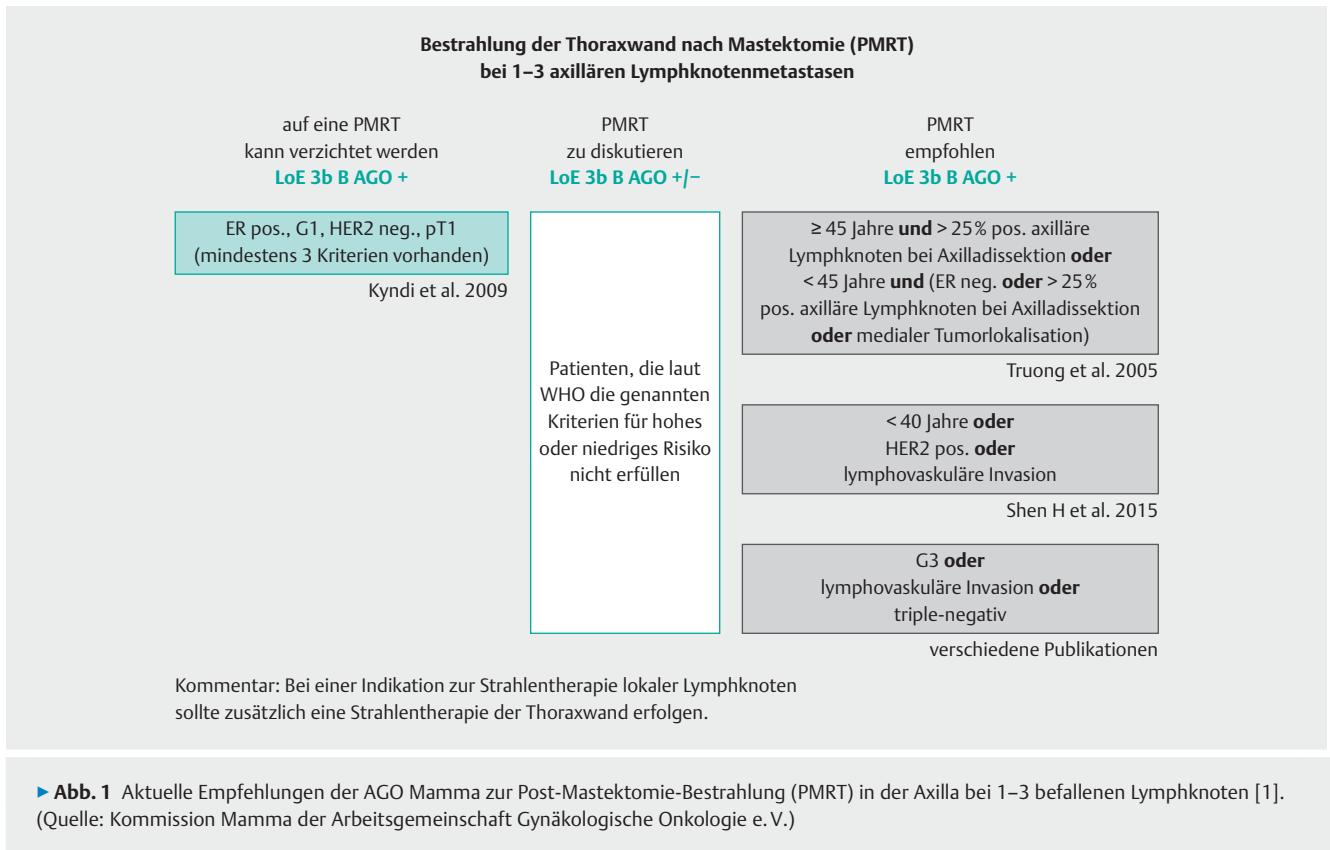
Die Indikation für eine adjuvante WBRT (nach BEO) bei einer postmenopausalen gesunden Frau mit einem frühen Luminal-A-Mammakarzinom (1,3 cm) ohne axillären Lymphknotenbefall würden die SGBCC-Panelmitglieder mehrheitlich (41,30%) anhand der Lebenserwartung und anhand des Alters der Patientinnen entscheiden. Eine WBRT-Indikation sehen die SGBCC-Panelmitglieder bei einer Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren. Ein fast deckungsgleiches Ergebnis ergab die Abstimmung vor Ort bei den Zuhörern (Mehrheitsvotum: 39%).

Aus deutscher Sicht ist dem zuzustimmen. Die Orientierung an der Lebenserwartung entspricht der Empfehlung der AGO Mamma, die allerdings 10 Jahre Lebenserwartung ansetzt [1,2]. In der PRIME-II-Studie war der Verzicht auf die WBRT (nach BEO) mit einem deutlich erhöhten lokalen ipsilateralen Rezidivrisiko nach 10 Jahren einhergegangen ($p < 0,001$), allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS; $p = 0,68$) [16,17]. Eingeschlossen waren ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) mit HR+ frühem invasivem Mammakarzinom und niedrigem Risiko ($pT1-2 < 3$ cm, $pN0$, $M0$), die brusterhaltend operiert wurden und eine adjuvante ET \pm WBRT erhielten [16,17]. Das Abstimmungsergebnis der SGBCC-Panelmitglieder deutet darauf hin, dass die Reduktion der Lokalrezidivrate ein guter Grund für die WBRT sein kann – insbesondere vor dem Hintergrund der abnehmenden Therapiedauer in Folge der Hypofraktionierung und der guten Verträglichkeit.

Die nachfolgende Abstimmung untermauert dies: Zwei Drittel (63,46%) der SGBCC-Panelmitglieder sehen das wichtigste klinische Ergebnis der PRIME-II-Studie in der Reduktion der „In-Brust“-Rezidivrate und nur 26,92% würden wegen des fehlenden Überlebensvorteils auf die adjuvante WBRT verzichten. Aus deutscher Sicht sollten die Ergebnisse der PRIME-II-Studie [16,17] im Sinne einer „Shared Decision“ mit den Patientinnen besprochen werden.

Indikation zur Post-Mastektomie-Bestrahlung

Über die Indikation zur Post-Mastektomie-Bestrahlung (PMRT) bei postmenopausalen Patientinnen stimmten die SGBCC-Panelmitglieder anhand verschiedener klinischer Szenarien ab – unter anderem in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall, dem Tumorstadium und der Tumorbiologie sowie der Frage, ob die Art der Rekonstruktion die Indikation verändert (hautsparende vs. konven-



tionelle Mastektomie). Erwähnenswert erscheint, dass 25% der Panelmitglieder bei einer postmenopausalen Patientin mit einem HR+ T2-Tumor und Mastektomie bei 1 befallenen Lymphknoten (LK) eine Thoraxwand-Bestrahlung empfehlen, wohingegen es bei 2 befallenen LK bereits 54% waren, und bei 3 befallenen LK 94%, die diese Maßnahme vorschlugen. Die deutschen Expertinnen und Experten verweisen auf die aktuellen Empfehlungen der AGO Mamma (▶ **Abb. 1**) [1, 2].

Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass die Entscheidung für/ gegen die PMRT im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden sollte. Die Art der Rekonstruktion hat keinen Einfluss auf die onkologische Behandlungsentscheidung. Die Operationstechnik allein ist bei korrekt gestellter Indikation zu einer mamillen- bzw. hautsparenden Mastektomie kein Grund für eine ausgedehntere Radiatio. Besteht umgekehrt aus onkologischen Gründen eine Indikation zur Radiatio, sollte auf diese nicht verzichtet werden – unabhängig von einer bereits stattgehabten implantatbasierten Rekonstruktion.

Nachweis einer heterozygoten *ATM*-Mutation

Der Nachweis einer heterozygoten pathogenen Mutation im *ATM*-Gen ist keine Kontraindikation für eine adjuvante Radiatio nach BEO (SGBCC-Mehrheitsvotum: 73,58%). Diese Patientinnen können brusterhaltend operiert werden und postoperativ eine Strahlentherapie erhalten. Dem ist aus deutscher Sicht zuzustimmen. Die deutschen Expertinnen und Experten ergänzen, dass dies nicht für Patientinnen mit homozygoter Mutation im *ATM*-Gen oder bei Nachweis einer *TP53*-Mutation gilt. In diesen beiden Fäl-

len ist die Radiatio aufgrund des erhöhten Sekundärmalignom-Risikos kritisch zu sehen und es sollte primär ein ablatives Vorgehen erwogen werden.

Operation in Brust und Axilla

Operation in der Axilla

Das Vorgehen in der Axilla nach NAST wird seit Jahren diskutiert. Ist die Axilla nach NAST nicht tumorfrei, stellt sich die Frage, wie die Patientinnen lokoregional weiterbehandelt werden. Bei Patientinnen mit TNBC und einem Tumorrest in der Axilla (Makrometastase in 1/3 Sentinel-Lymphknoten [SLN]) nach Anthrazyklin-/Taxan-basierter NAST stimmten die SGBCC-Panelmitglieder mehrheitlich (46,94%) für eine komplettierende axilläre Lymphknoten-Dissektion (ALND). Gut 20% (20,41%) votierten für eine Radiatio der Axilla, und 28,57% würden ALND und Radiatio empfehlen. Fast identische Ergebnisse ergab die Abstimmung im Publikum.

Das Mehrheitsvotum für die ALND entspricht der Empfehlung der AGO Mamma [1, 2]. Aus deutscher Sicht wird betont, dass bei makrometastatisch befallenen SLN nach NAST die Wahrscheinlichkeit für weitere befallene Nicht-SLNs über 60% liegt [18]. In Deutschland wird nach ALND keine voll-dosierte Axilla-Bestrahlung empfohlen, da das Lymphödem-Risiko deutlich ansteigt. Für die alleinige axilläre Radiatio gibt es derzeit keine ausreichende Datenlage. Hier sollten die Ergebnisse der AXSANA-[19] und der TAXIS-Studie (NCT03513614) abgewartet werden.

Wichtig erscheint aus deutscher Sicht, dass die AGO Mamma inzwischen bei Patientinnen mit klinischer Komplettremission (ycN0), die initial vor NAST eine nodal positive Erkrankung aufwiesen, eine „Targeted Axillary Dissection“ (TAD) als gleichwertige Alternative zur ALND empfiehlt – und so vielen Patientinnen mit gutem Ansprechen auf die NAST die ALND mit ihren Spätfolgen erspart werden kann.

Die deutschen Expertinnen und Experten ergänzen, dass die Entscheidung zum Vorgehen in der Axilla nach NAST im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden sollte – unter anderem in Abhängigkeit vom Ausmaß des axillären Lymphknotenbefalls. Zudem können Auswirkungen auf eine nachfolgende Systemtherapie bestehen, wie zum Beispiel den adjuvanten Einsatz von Olaparib [9, 10]. Das betrifft nicht nur das TNBC, sondern auch Patientinnen mit HR+ Mammakarzinom und CPS-EG-Score ≥ 3 .

Multifokales Karzinom

Vor dem Hintergrund der aktuellen Daten der ACOSOG-Z11 102-Studie [20] zum operativen Vorgehen bei multifokalen Karzinomen, empfahl das SGBCC-Panel bei 2 Tumorektomien in der ipsilateralen Brust und niedrigem Risiko 2 Tumorektomien als Standard, so dies technisch durchführbar ist (Mehrheitsvotum: 68,18%). Die Abstimmung erfolgte am Beispiel einer postmenopausalen Patientin mit HR+/HER2- Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall und 2 ipsilateralen Tumoren in 2 benachbarten Quadranten. Aus deutscher Sicht ist dem zuzustimmen. In der bisher als „Abstract“ publizierten und auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) im Dezember 2022 vorgestellten ACOSOG-Z11 102-Studie hatten die Patientinnen bis zu 3 ipsilaterale Tumoren mit einem Abstand von ≥ 2 cm in maximal 2 betroffenen Quadranten. In die Studie konnten Patientinnen mit bzw. ohne klinisch auffällige axilläre Lymphknoten (cN0/cN1) eingeschlossen werden. Die kumulative Inzidenz für ein Lokalrezidiv lag nach 5 Jahren bei 3,1% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,3–6,4) [20].

Lokoregionales Rezidiv

Indikation zur erneuten Radiatio

Aus deutscher Sicht ist dem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels (58,18%) zuzustimmen, einer postmenopausalen Patientin mit ipsilateralem Rezidiv (ER+/HER2-; cN0; Läsion < 2 cm) nach 9 Jahren erneut eine BEO mit adjuvanter Radiatio zu empfehlen. Bei Erstdiagnose lag ein Stadium II ohne LK-Befall vor. Nach Lumpektomie war eine Bestrahlung erfolgt. Daran schloss sich eine adjuvante Systemtherapie an. Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass präoperativ von strahlentherapeutischer Seite abzuklären ist, ob eine erneute Radiatio möglich ist, weil davon die Indikation zur BEO abhängt. Eine Teilbrust-Bestrahlung (PBR) ist zu bevorzugen.

Tritt das Rezidiv in der ipsilateralen Brust bereits nach 3 Jahren auf und wurde die adjuvante endokrine Therapie vor 2 Jahren beendet (zum Beispiel auf Wunsch der Patientin oder bei Nebenwirkungen), besteht laut SGBCC-Panel (Mehrheitsvotum: 74,07%) die Indikation zur Mastektomie. Auch diesem Votum ist aus deutscher Sicht zuzustimmen. Zwar gibt es keinen strengen Grenzwert für das rezidivfreie Intervall, aber je kürzer es ist, desto ungünsti-

ger ist in der Regel die Prognose und desto höher ist das kumulative Toxizitätsrisiko unter erneuter Radiatio. Zudem ist bei kurzem Rezidivintervall zu hinterfragen, wie effektiv die initiale Radiatio war.

Der Abstand von 3 Jahren ist aus deutscher Sicht keine absolute Kontraindikation für eine erneute BEO plus Radiatio, die Entscheidung sollte aber zurückhaltend gestellt werden. Mit der Mastektomie steht eine sichere Alternative zur BEO plus Radiatio zur Verfügung.

Isoliertes lokales Rezidiv unter endokriner Therapie

Entwickelt sich unter adjuvanter AI-Therapie ein isoliertes lokales Rezidiv, das komplett reseziert wurde und einer definitiven lokalen Therapie zugeführt wird, gaben die SGBCC-Panelmitglieder für die Fortführung der endokrinen Behandlung ein heterogenes Meinungsbild ab. Ein Teil (23,64%) entschied sich für den Wechsel auf Tamoxifen. Immerhin 20% der SGBCC-Panelmitglieder hatten für den Wechsel auf Fulvestrant plus CDK4/6-Inhibitor plädiert und 5,45% würden einen CDK4/-Inhibitor mit einem AI kombinieren.

Aus deutscher Sicht sind nur der Wechsel auf Tamoxifen oder der Wechsel von einem nicht steroidal AI auf Exemestan bzw. vice versa möglich – beide Optionen sind zugelassen. Keine Indikation besteht für den Wechsel auf einen CDK4/6-Inhibitor plus Fulvestrant bzw. AI oder auf Fulvestrant allein, die für diese Situation jeweils nicht untersucht und auch nicht zugelassen sind. Die deutschen Expertinnen und Experten würden – unter Berücksichtigung der Tumorgöße – ein präoperatives Konzept empfehlen, um das Therapieansprechen zu kontrollieren und die Therapie ggf. anzupassen zu können.

Weist das isolierte lokale Rezidiv unter AI-Therapie in besagter Situation eine hohe ER-Expression auf (ER+/HER2-) und wurde initial keine adjuvante Chemotherapie gegeben, würden die SGBCC-Panelmitglieder auch in der Rezidivsituation mehrheitlich (62,94%) keine adjuvante Chemotherapie empfehlen. Dem ist zuzustimmen. Die deutschen Expertinnen und Experten empfehlen den Wechsel der endokrinen Therapie [1, 2].

Die Entscheidung für bzw. gegen eine adjuvante Chemotherapie kann bei Rezidiv unter laufender adjuvanter ET nicht anhand einer Genexpressionsanalyse getroffen werden. Zu Recht verweist die Mehrheit der SGBCC-Panelmitglieder (52,73%) darauf, dass die klinische Entscheidung anhand anderer Faktoren wie dem Grading, der Ki67-Expression, dem HR-Status oder dem Alter der Patientinnen getroffen wird. Die Schwellenwerte der Gensignaturen sind nur für die Primärsituation und nicht für die Rezidivsituation bzw. die Situation unter laufender adjuvanter Therapie validiert [1, 2].

Adjuvante endokrine Therapie

Fragliche endokrine Sensitivität

Mammakarzinome mit einer Östrogenrezeptor-(ER-)Expression von 1–10% gelten grundsätzlich als endokrin positiv (ER-low), aber fraglich endokrin sensitiv. Laut den Empfehlungen der AGO Mamma ist bei fraglicher endokriner Sensitivität der Einsatz einer endokrinen Therapie eine Option [1, 2]. Gleichwohl ist bei sehr

niedriger ER-Expression und entsprechendem klinischem Bild bzw. entsprechender Tumorbiologie nicht auszuschließen, dass biologisch und funktionell ein TNBC vorliegt, das auf eine endokrine Therapie nicht anspricht, sodass analog zum TNBC eine Therapiestrategie mit einer Chemotherapie – ggf. mit Pembrolizumab – biologisch sinnvoll sein könnte. Dies sollte bei dieser speziellen Patientinnengruppe im Rahmen einer individualisierten Therapieplanung berücksichtigt werden. Dem Abstimmungsergebnis der SGBCC-Panelmitglieder, die ab einer ER-Expression von 1% bereits mehrheitlich (57,38%) eine endokrine Therapie empfehlen, kann daher aus deutscher Sicht nicht uneingeschränkt zugestimmt werden. Die deutschen Expertinnen und Experten ergänzen, dass es in besagter Situation – niedrige ER-Expression – keine evidenzbasierten Daten zum Einsatz von Pembrolizumab gibt.

Endokrine Therapiedauer

Unstrittig ist, dass Patientinnen mit ER+/HER2– invasivem Mammakarzinom im Stadium I eine endokrine Therapie über 5 Jahre erhalten sollten (Mehrheitsvotum: 88,24%). Das gilt auch im Stadium II bei Patientinnen ohne axillären Lymphknotenbefall (N0) (Votum: 44,90%).

Immerhin 36,73% der SGBCC-Panelmitglieder würden in dieser Situation (Stadium II, N0) die endokrine Therapiedauer auf 7–8 Jahre ausweiten. Diesem Votum ist aus deutscher Sicht nicht zuzustimmen. Eine verlängerte adjuvante ET im Sinne einer erweiterten endokrinen adjuvanten Therapie (EAT) ist laut Empfehlung der AGO Mamma [1, 2] unter anderem bei Nodalbefall (N+) indiziert.

Die Dauer der EAT hängt aus deutscher Sicht neben der initialen Tumorausdehnung (Nodalstatus, Tumorgroße) auch von der initial eingesetzten ET ab. Empfohlen werden bei der Mehrzahl der Patientinnen 7–8 Jahre bei AI-Therapie [21] und 10 Jahre bei Tamoxifen-Gabe [22–24]. In Einzelfällen kann auch bei Patientinnen mit sehr ausgedehnter primärer Tumorausdehnung eine 10-jährige Therapie als individuelle Entscheidung erwogen werden, wenn die Therapie gut vertragen wird und keine ossären Komplikationen vorliegen. Den weiteren Abstimmungen der SGBCC-Panelmitglieder ist zuzustimmen, die zu deutlich über 90% eine EAT bei Patientinnen mit ER+/HER2– invasivem Mammakarzinom im Stadium II/N+ und im Stadium III empfehlen.

Übereinstimmung besteht auch, dass die Entscheidung zugunsten einer EAT ab dem Stadium II unter Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren, wie dem Stadium, dem Grading, der Therapieverträglichkeit und der Präferenz der Patientinnen getroffen werden sollte (Mehrheitsvotum: 96,97%). Die deutschen Expertinnen und Experten empfehlen immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Individuelle Abweichungen sind im Einzelfall sinnvoll und möglich (AGO Kapitel 10, Dia 19) [1, 2].

Die SGBCC-Panelmitglieder (Mehrheitsvotum: 60,61%) lehnen den Einsatz von Genexpressionsanalysen zur Bestimmung der endokrinen Therapiedauer ab. Dem ist zuzustimmen, da sich die endokrine Therapiedauer anhand der etablierten klinischen Kriterien zuverlässig festlegen lässt.

Adjuvanter Einsatz von Abemaciclib

Die Entscheidung, Patientinnen mit ER+/HER2– invasivem Mammakarzinom adjuvant zusätzlich mit Abemaciclib zu behandeln,

orientiert sich am Tumorstadium und der Histologie und ist unabhängig von der Ki67-Expression (Mehrheitsvotum: 77,27%). Dies entspricht der Zulassung in Deutschland und den USA, die auf den Daten der Kohorte 1 aus der Zulassungsstudie monarchE basiert [25–27].

Im Folgenden wurde den Panelmitgliedern die Kasuistik einer Patientin mit ER+/HER2– invasivem Mammakarzinom im Stadium II (Primärtumor 2,3 cm) und einem makrometastatisch befallenen Sentinel-Lymphknoten (SLN) zur Abstimmung vorgestellt. Das Mehrheitsvotum (44,44%) lautete, dass in dieser Situation eine adjuvante Chemotherapie plus endokrine Therapie ausreicht. Gut 35% würden eine ALND durchführen, um zu prüfen, ob weitere Lymphknoten befallen sind und adjuvant eine Abemaciclib-Indikation besteht. Ein fast identisches Ergebnis ergab die Abstimmung im Publikum. Aus deutscher Sicht sollte im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, ob die Anzahl der befallenen Lymphknoten die Entscheidung zur adjuvanten Systemtherapie beeinflusst. Wenn dem so ist und die Wahrscheinlichkeit für weitere befallene LK hoch ist, sollte eine ALND unter Berücksichtigung der potenziellen Morbidität, die mit einer ALND einhergeht, diskutiert werden.

Neoadjuvante endokrine Therapie

Eine einfache Mehrheit der SGBCC-Panelmitglieder (37,88%) würde eine 70-jährige Patientin mit ER+/PR+ und HER2– invasivem Mammakarzinom (cT3N1) und niedrigem Risiko – definiert anhand einer Genexpressionsbestimmung sowie klinischer Kriterien – über etwa 6 Monate neoadjuvant endokrin behandeln, um sie danach brusterhaltend zu operieren. Weitere 34,85% würden die neoadjuvante ET bis zum maximalen Ansprechen geben.

Eine neoadjuvante ET wird in Deutschland sehr selten durchgeführt – ggf. als Option für alte und komorbide Patientinnen, aber nicht per se aufgrund eines erhöhten Lebensalters. Sie ist aber grundsätzlich eine Option, wenn beim ER+ invasivem Mammakarzinom eine Indikation für eine BEO besteht. Wird eine neoadjuvante ET eingesetzt, stimmen die deutschen Expertinnen und Experten zu, die ET relativ lange zu verabreichen. Die AGO Mamma empfiehlt, mindestens 6 Monate mit einem AI zu behandeln („Plus“-Empfehlung) [1, 2].

Chemotherapie beim ER-positiven Mammakarzinom

Therapie der Wahl beim HR+/HER2– invasivem Mammakarzinom ist die endokrine Behandlung [1, 2]. Bei hohem Rückfallrisiko ist zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Fraglich ist der Nutzen bei Patientinnen mit genomisch intermediärem Risiko. Die SGBCC-Panelmitglieder stimmten über verschiedene klinische Szenarien ab, wann eine Chemotherapie empfohlen werden sollte.

Kurze präoperative endokrine Therapie

Mit einem Mehrheitsvotum (69,70%) empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder präoperativ eine kurze ET über 2–4 Wochen, um bei Patientinnen mit HR+/HER2– frühem Mammakarzinom und genomisch intermediärem Risiko potenziell jene zu identifizieren,

die zusätzlich zur endokrinen Therapie keine Chemotherapie benötigen. Dieses Vorgehen, das auf dem POETIC-Trial [28] und dem deutschen ADAPT-Konzept basiert [29], erhielt von der AGO Mamma eine „Plus“-Bewertung [1, 2]. Langzeitdaten fehlen allerdings.

Wird präoperativ die endokrine Sensitivität überprüft, ergänzen die deutschen Expertinnen und Experten, dass postmenopausale Frauen präoperativ eine mindestens 2-wöchige Behandlung mit einem AI erhalten sollten und prämenopausale Frauen eine 4-wöchige ET plus OFS. Der *Ki67*-Abfall ist am effektivsten, wenn OFS und AI kombiniert werden. Allerdings ist die Meinung im deutschen Expertengremium heterogen bezüglich der klinischen Konsequenzen. Es fehlen Langzeitdaten bei prämenopausalen Patientinnen, ob mit diesem Vorgehen tatsächlich der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie gesichert ist. Anzumerken ist, dass der Genexpressionstest aus der Stanze am therapienaiven Tumor durchgeführt werden kann.

Adjuvante Therapieentscheidung und Genexpressionstests

Laut Subauswertungen der MINDACT-, TAILORx- und RxPONDER-Studien [30–32] profitieren prämenopausale Patientinnen mit LK-Befall von einer Chemotherapie und sind keine Kandidatinnen für eine alleinige ET. Die Frage, ob bei prämenopausalen Patientinnen im Stadium I oder II auf eine Genexpressionsbestimmung verzichtet werden kann, lehnte das SGBCC-Panel jedoch ab (Mehrheitsvotum: 76,60%).

Dem ist aus deutscher Sicht zuzustimmen. Der Genexpressionstest ermöglicht eine Vorselektion, bei welchen prämenopausalen Frauen mit ER+ invasivem Mammakarzinom im Stadium I oder II es eventuell sinnvoll sein kann, präoperativ die endokrine Sensitivität (dynamisches *Ki67*) zu überprüfen, um ihnen ggf. eine zusätzliche Chemotherapie zu ersparen. Anzumerken ist, dass die klinische Relevanz des „dynamischen *Ki67*“ bei prämenopausalen Patientinnen mit mittlerem genomischen Risiko und 1–3 befallenen axillären LK im deutschen Expertenkreis intensiv diskutiert wurde. Für einen Teil der Expertinnen und Experten sollte das weitere Follow-up der ADAPT-Studie abgewartet werden.

Die höchste endokrine Ansprechwahrscheinlichkeit haben die prämenopausalen Frauen unter AI/GnRHa (~ 70–80%). Unter Tamoxifen liegt sie nur bei etwa 40% [29, 33]. Bei Verzicht auf eine Chemotherapie verweisen die deutschen Expertinnen und Experten auf die Empfehlungen der AGO Mamma zum risikoadaptierten Einsatz der adjuvanten ET: Bei hohem Risiko empfiehlt die AGO Mamma (bei Verzicht auf eine Chemotherapie) den Einsatz eines AI plus GnRHa und bei niedrigerem Risiko Tamoxifen plus GnRHa (Kapitel 10, Dia 8) [1, 2].

Die nachfolgenden Abstimmungen des SGBCC-Panels bezogen sich auf verschiedene klinische Szenarien bei prä- und postmenopausalen Patientinnen mit einem ER+/PR+ und HER2- invasiven Mammakarzinom und unterschiedlichem genomischem Risiko mit der Frage, welche adjuvante Systemtherapie empfohlen werden sollte.

Die deutschen Expertinnen und Experten verzichteten darauf, jedes einzelne Abstimmungsergebnis zu kommentieren. Wichtig ist aus deutscher Sicht, dass das Tumorstadium, die Tumorbiologie, der *Ki67*-Wert, ggf. das endokrine Ansprechen und ggf. – wenn in-

diziert – eine Genexpressionsbestimmung, auch im Kontext des Menopausenstatus, wichtige Faktoren für eine optimale adjuvante Therapieentscheidung beim HR+/HER2- invasiven Mammakarzinom sind.

Aus deutscher Sicht dienen Genexpressionsanalysen (unabhängig vom Menopausenstatus) als Entscheidungshilfe bei Patientinnen (HR+/HER2-) mit intermediärem klinischem Risiko. Bei hohen Score-Werten im Rahmen einer Genexpressionsanalyse steigt die Wahrscheinlichkeit für den Nutzen einer Chemotherapie. Für die prämenopausalen Patientinnen (≤ 50 Jahre) wird darauf hingewiesen, dass analog zu den Daten der TAILORx- und der MINDACT-Studie der Nutzen einer Chemotherapie bei niedrigem genomischem Risiko und hohem klinischem Risiko nach 12 bzw. 8 Jahren (TAILORx bzw. MINDACT) gering ist, während er bei einem intermediären genomischen Risiko klinisch relevant ist [30, 32, 34]. Ob die adjuvante Therapieentscheidung bei diesem Kollektiv optimierbar ist (Chemotherapie „ja/nein“, CDK4/6-Inhibitor plus endokrine Therapie „ja/nein“), müssen laufende Studien klären.

Lobuläres Karzinom

Die Histologie des Mammakarzinoms hat keinen Einfluss darauf, ob eine Chemotherapie-Indikation besteht. Auch bei Patientinnen mit einem invasiven lobulären Mammakarzinom (Stadium I–III, Grad 1 oder 2, deutlich ER+ und HER2-, keine pleomorphen Eigenschaften) kann daher in Abhängigkeit vom individuellen Risiko eine Chemotherapie-Indikation bestehen. Aus deutscher Sicht ist dem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels (60,0%) zuzustimmen.

Liegt ein klassisches invasives lobuläres Mammakarzinom (Grad 1 oder 2, deutlich ER+/PR+, *Ki67* < 10%, HER2-negativ, keine pleomorphen Eigenschaften) vor und bestätigt die Genexpressionsbestimmung ein niedriges Risiko, empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder mehrheitlich (63,46%) für die Stadien I–III keine (neo)adjuvante Chemotherapie. Dem ist aus deutscher Sicht nur für die Stadien I/II (Patientinnen mit bis zu 3 befallenen LK) zuzustimmen. Ab Stadium III (≥ 4 befallene LK) empfehlen die deutschen Expertinnen und Experten eine Chemotherapie. Auch bei prämenopausalen Patientinnen mit 1–3 befallenen LK sollten die Tumorgroße sowie die Ergebnisse der *Ki67*-Bestimmung und eines Multigen-Assays in die Therapieentscheidung mit einfließen.

Beschwerden unter AI/GnRHa

Entwickelt eine amenorrhöische 38-jährige Patientin mit invasivem ER+ Mammakarzinom im Stadium II unter AI/GnRHa-Therapie menopausale Beschwerden, empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder mit knapper Mehrheit (44,23%), halbjährlich die Estradiol-Spiegel zu messen. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen nur zum Teil zu: Zwar können die menopausalen Beschwerden Folge des Östrogenentzugs sein, jedoch können trotz Amenorrhö erhöhte E2-Spiegel vorliegen. Erhöhte E2-Spiegel bedeuten, dass die GnRHa-Therapie die Ovarfunktion nicht ausreichend herunterreguliert. Dies hätte zur Konsequenz, ggf. ein anderes GnRHa zu nehmen und von einem 3-monatlichen Präparat auf eine monatliche Gabe umzusteigen bzw. vom AI auf Tamoxifen zu wechseln. Eine Kontrolle der peripheren Hormone kann also ggf. therapeutische Konsequenzen für die onkologische Therapie haben [35].

Die Umstellung auf eine monatliche GnRHa-Gabe empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder (Mehrheitsvotum: 64,62%) bei einer 39-jährigen Patientin (Stadium II, ER+/HER2-negativ), die unter AI plus 3-monatliche GnRHa-Gabe Durchbruchblutungen hat. Durch die stringentere monatliche Gabe können Escape-Phänomene, die unter 3-monatlicher Gabe auftreten können, vermieden werden. Die deutschen Expertinnen und Experten sind der gleichen Meinung.

Laut Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels (35,38%) sollte eine prämenopausale Patientin jenseits des 40. Lebensjahres mit einem invasivem ER+ Mammakarzinom im Stadium III nach 5-jähriger Behandlung mit AI/GnRHa eine erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) erhalten und auf Tamoxifen umgestellt werden. Die Patientin entwickelte unter der Behandlung nicht unerhebliche Arthralgien. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen jeweils zu. Das Stadium III rechtfertigt aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos die EAT. Da es keine Daten zu einer AI/GnRHa-Therapie über 5 Jahre hinaus gibt, ist im indirekten Analogieschluss auch der Wechsel auf Tamoxifen gerechtfertigt.

Tripel-negatives Mammakarzinom

Neoadjuvanter Stellenwert von Platin

Carboplatin ist beim frühen TNBC (Stadium II/III) integraler Bestandteil der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) mit Taxan/Anthrazyklin und Cyclophosphamid, wenn zusätzlich zur Chemotherapie Pembrolizumab eingesetzt wird. Dies entspricht der Pembrolizumab-Zulassungsstudie KEYNOTE-(KN-)522 (Mehrheitsvotum: 78,0%) [36, 37]. Hier war Pembrolizumab neoadjuvant in Kombination mit dem sequenziellen Regime aus Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) eingesetzt worden und wurde postoperativ als Monotherapie weiter gegeben.

Die SGBCC-Panelmitglieder empfehlen in dieser Situation den Einsatz von Carboplatin zusätzlich zur neoadjuvanten Taxan-/Anthrazyklin-basierten Chemotherapie auch dann, wenn die Patientinnen kein Pembrolizumab erhalten (Mehrheitsvotum: 72,0%). Dies entspricht der „Plus“-Empfehlung der AGO Mamma (Kapitel 12, Dia 12) [1, 2].

Dosisdichte Chemotherapie plus Pembrolizumab in der Diskussion

In der KN-522-Studie [37] wurde das AC-Regime ebenso wie Pembrolizumab 3-wöchentlich (q3W) gegeben. Die Mehrzahl der SGBCC-Panelmitglieder (38,46%) ist aufgrund der fehlenden Daten unsicher, ob die Chemotherapie mit AC in der Kombination mit Pembrolizumab auch 2-wöchentlich (q2W) gegeben werden kann. Knapp 30% (29,23%) sprachen sich dafür aus.

Auch die deutschen Expertinnen und Experten haben diese Frage intensiv diskutiert. In Deutschland wird beim TNBC grundsätzlich die dosisdichte Chemotherapie bevorzugt [1, 2]. Verwiesen wird zudem auf die GeparNuevo- und die GeparDouze-Studie, in denen jeweils dosisdichte Regime zusammen mit einer Immuntherapie eingesetzt wurden [38, 39].

Unklar ist, ob die 2-wöchentliche Gabe ungünstige Auswirkungen auf die Effektivität der Immuntherapie hat. Trotz der offenen

Fragen kann gemäß den deutschen Expertinnen und Experten die dosisdichte Gabe des AC-Regimes in Kombination mit Pembrolizumab in Abhängigkeit vom Risiko und der Verträglichkeit in Erwägung gezogen werden. Wichtig ist, dass Pembrolizumab auch in Kombination mit dem dosisdichten AC-Regime weiterhin 3-wöchentlich appliziert wird.

(Neo)adjuvanter Einsatz von Pembrolizumab

Eine prämenopausale Patientin mit TNBC, die unter neoadjuvanter Therapie mit Taxan/Carboplatin gefolgt von AC, jeweils plus Pembrolizumab, eine pathologische Komplettremission (pCR) erzielt, sollte trotz pCR adjuvant mit Pembrolizumab (Monotherapie) weiterbehandelt werden (Mehrheitsvotum: 58,49%). Dies entspricht der Zulassungsstudie [37]. Nur im Einzelfall, zum Beispiel bei sehr schlechter Verträglichkeit von Pembrolizumab, sollte aus deutscher Sicht auf die adjuvante Pembrolizumab-Gabe verzichtet werden. Der absolute Vorteil beim ereignisfreien Überleben (EFS) betrug nach 3 Jahren im Pembrolizumab-Arm 2% gegenüber dem Kontrollarm [36].

Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen dem Mehrheitsvotum des SGBCC-Panels zu, dass eine 60-jährige Patientin mit einem TNBC (cT2N0; 2–3 cm), die brusterhaltend operiert werden kann, neoadjuvant mit Chemotherapie plus Pembrolizumab behandelt werden sollte. Das neoadjuvante Konzept wird in Deutschland bevorzugt, und der neoadjuvante Einsatz von Pembrolizumab entspricht zulassungskonform der Empfehlung der AGO Mamma [1, 2].

Nicht der Zulassung entspricht dagegen der neoadjuvante Einsatz einer Pembrolizumab-basierten Chemotherapie bei einem TNBC im Stadium I (TNBC <2 cm; cT1 cN0) [37]. Die deutschen Expertinnen und Experten unterstützen das SGBCC-Mehrheitsvotum (46,15%), in dieser Situation auf Pembrolizumab zu verzichten.

Ebenfalls *nicht* von der Zulassung gedeckt ist der alleinige adjuvante Einsatz von Pembrolizumab bei einer primär operierten Patientin mit TNBC und befallenen Lymphknoten im Stadium II (Mehrheitsvotum: 62,0%). Der postoperative Einsatz von Pembrolizumab ist nur in Verbindung mit der neoadjuvanten Gabe (plus Chemotherapie) zugelassen. Aus deutscher Sicht wird nochmals darauf hingewiesen, dass beim TNBC ab einer Tumorgöße von mehr als 1 cm das neoadjuvante Therapiekonzept bevorzugt wird [1, 2].

HER2-positives Mammakarzinom

Adjuvante Trastuzumab-Gabe

Das bevorzugte adjuvante Regime für Patientinnen mit einem HER2-positiven (HER2+) Mammakarzinom im Stadium I ist die Kombination Paclitaxel/Trastuzumab (TH) (Mehrheitsvotum: 84,62%). Die 10-Jahres-Daten der APT-Studie, die dieses Jahr publiziert wurden, untermauern dies [40] ebenso wie die 5-Jahres-Daten der ATEMPT-Studie im TH-Arm [41].

Die adjuvante Gabe von Trastuzumab ist Therapie der Wahl für Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom ohne klinisch auffällige Lymphknoten (cN0), die unter neoadjuvanter Behandlung mit Docetaxel/Carboplatin plus Trastuzumab/Pertuzumab (TCHP)

eine pCR erzielen (Mehrheitsvotum: 63,27%). Dem ist aus deutscher Sicht zuzustimmen. Die 8-Jahres-Daten der APHINITY-Studie [42] ergaben keine Wirksamkeitsvorteile für die duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab gegenüber der adjuvanten Trastuzumab-Gabe bei pN0-Patientinnen.

Bleibt nach neoadjuvanter TCHP-Therapie ein Tumorrest zurück und ist dieser sowohl immunhistochemisch (IHC) als auch mittels FISH-Analyse HER2-negativ, empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder mehrheitlich die adjuvante Weiterbehandlung mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) [43]. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen zu. Es wird aber darauf hingewiesen, dass die erneute Testung des HER2-Status am Tumorrest von der AGO Mamma nicht empfohlen ist, sondern eine Einzelfallentscheidung ist [1, 2]. Derzeit gibt es keine Evidenz dafür, den Rezeptorstatus am Tumorresiduum erneut zu messen.

BRCA-assoziiertes Mammakarzinom

PARP-Inhibition und Checkpoint-Inhibition einsetzen?

Eine 43-jährige Patientin mit einer *gBRCA1*-Mutation und einem TNBC im Stadium II mit Lymphknotenbefall hat nach neoadjuvanter Therapie entsprechend der KN522-Studie (Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von AC, jeweils plus Pembrolizumab) [37] weiterhin einen Tumorrest. In dieser Situation empfiehlt das SGBCC-Panel mehrheitlich (62,0%), postoperativ Pembrolizumab und Olaparib einzusetzen. Knapp ein Viertel der SGBCC-Panelmitglieder (24,0%) würde beide Substanzen in Sequenz geben.

Dem ist zuzustimmen, da die PARP-Inhibition in dieser Hochrisiko-Situation ein zusätzlicher therapeutischer Ansatz mit einem potenziellen Wirksamkeitsvorteil ist. Allerdings wurde dieses Vorgehen in beiden Zulassungsstudien nicht evaluiert. Studiendaten zur Kombination aus Checkpoint- und PARP-Inhibition weisen aber darauf hin, dass keine Sicherheitsbedenken bestehen [44–46]. Der potenzielle Vorteil durch die zusätzliche Olaparib-Gabe sollte Hochrisiko-Patientinnen daher nicht vorenthalten werden, da diese Therapie einen Überlebensvorteil aufweist, weshalb das SGBCC-Mehrheitsvotum aus deutscher Sicht nachvollziehbar ist. Die aktuellen Empfehlungen der AGO Mamma lassen das zu.

PARP-Inhibition und CDK4/6-Inhibition?

Für eine *gBRCA2*-mutierte Patientin mit einem ER+/HER2- invasiven Mammakarzinom im Stadium III empfiehlt das SGBCC-Panel nach neoadjuvanter dosisdichter Gabe von AC/Paclitaxel, postneoadjuvant zusätzlich zu endokrinen Standardtherapie Olaparib und Abemaciclib in Sequenz zu geben (Mehrheitsvotum: 48,02%). Weitere 37,25% würden zusätzlich zur ET nur Olaparib einsetzen.

Die postneoadjuvante Gabe von Olaparib und Abemaciclib ist auch bei dieser Patientin aufgrund der Hochrisikosituation nachvollziehbar. Aufgrund überlappender Nebenwirkungen sollten beide Substanzen sequenziell eingesetzt werden. Die Zulassung beider Substanzen steht der sequenziellen Gabe nicht entgegen. Die deutschen Expertinnen und Experten weisen darauf hin, dass sich in der monarchE-Studie [25] auch einige Patientinnen befanden, die erst 12 Monate nach Primärdiagnose eingeschlossen wurden.

TNBC: Platin oder Olaparib?

Der Nachweis einer *gBRCA1/2*-Mutation ist nicht prädiktiv für den Einsatz von Platin im Rahmen einer (neo)adjuvanten Chemotherapie, weshalb auch *alle* Patientinnen mit einem *gBRCA1/2*-mutiertem invasivem Mammakarzinom eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten sollten. Dies gilt unabhängig von der Verfügbarkeit von Olaparib (Mehrheitsvotum: 50% bzw. 60,87% [Olaparib verfügbar]). Dem ist zuzustimmen. Die Indikation einer Platin-basierenden Chemotherapie ist beim TNBC unabhängig vom Nachweis einer *gBRCA1/2*-Mutation (AGO Kapitel 12, Dia 11) [1, 2]. Beim HR+ Mammakarzinom besteht in Ermangelung entsprechender Studiendaten keine Indikation für den Einsatz von Platin.

Osteoprotektive Therapie

Eine adjuvante (osteoprotektive) Bisphosphonat-Gabe sollte laut AGO Mamma allen postmenopausalen Patientinnen empfohlen werden [1, 2]. Wie bei jeder Therapie ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Dem Mehrheitsvotum der SGBCC-Panelmitglieder (32,0%), dass der Einsatz nur bei postmenopausalen Frauen mit ER+ invasivem Mammakarzinom im Stadium II/III eine Option ist, kann nicht zugestimmt werden. Die deutschen Expertinnen und Experten verweisen darauf, dass Bisphosphonate unabhängig vom Rezeptorstatus wirken. Für Denosumab gibt es nur für postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie adjuvante Studiendaten, die einen Benefit zeigen [47].

Oligometastasierte Erkrankung

Chance auf Langzeitüberleben?

Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung können noch eine Chance auf Heilung bzw. ein Langzeitüberleben haben. Vor diesem Hintergrund würden die SGBCC-Panelmitglieder (Mehrheitsvotum: 68,0%) eine Patientin mit ER-negativem/HER2-positivem Mammakarzinom (Primärtumor 4 cm) plus axillärem Lymphknotenbefall (N+) und einer isolierten Lungenmetastase, die unter der Induktionstherapie mit THP (Taxan, Trastuzumab, Pertuzumab) eine pCR erzielt hat, operieren und nachfolgend bestrahlen. Die Abstimmung im Publikum ergab ein fast identisches Votum. Das SGBCC-Panel empfahl dieses Vorgehen für besagte Patientin (4 cm, N+, isolierte Lungenmetastase) bei cCR nach Induktionstherapie unabhängig von der Tumorbiologie.

Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen jeweils zu, wenn eine kurative Situation angestrebt werden soll. Studiendaten für diese klinische Konstellation gibt es nicht. Die Daten zur Operation des Primärtumors in der metastasierten Situation unterstützen dieses Vorgehen nicht. Aus deutscher Sicht sind dies jeweils individuelle Entscheidungen [1, 2].

Hat eine Patientin mit invasivem Mammakarzinom im Stadium II in der kontralateralen Axilla eine isolierte Lymphknotenmetastase, empfehlen die SGBCC-Panelmitglieder (Mehrheitsvotum 75,0%) ein kuratives Therapiekonzept mit ALND auf der kontralateralen Seite plus Radiatio und adjuvante systemische Standardtherapie. Das multidisziplinäre Vorgehen entspricht der Empfehlung der AGO Mamma (Kapitel 21, Dia 15) [1, 2]. Brustkrebspatientinnen mit kontralateraler Axilla-Metastase haben in

der Regel eine gute Prognose mit der Chance auf ein Langzeitüberleben [48].

Molekulare Diagnostik

Zirkulierende Tumor-DNA noch kein Standard

Molekulare Diagnoseverfahren halten zunehmend Einzug in der Onkologie. Sie gehen unter anderem einher mit der Hoffnung, Rezidive frühzeitiger zu erkennen und durch eine gezieltere Intervention die Prognose zu verbessern. In zahlreichen Studien wird die Testung auf zirkulierende Tumorzell-DNA im Blut (ctDNA) untersucht, um das Rezidivrisiko von Tumorpatientinnen besser vorausszusehen. Derzeit ist die ctDNA-Testung keine Standardmethode und klinischen Studien vorbehalten, da sie noch keine therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht (Mehrheitsvotum: 89,3%).

Entsprechend lehnen die SGBCC-Panelmitglieder (Mehrheitsvotum: 86,0%) eine postoperative ctDNA-Testung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom im klinischen Alltag ab. Dem ist zuzustimmen. In Deutschland läuft derzeit die SURVIVE-Studie (Standard Surveillance versus Intensive Surveillance in Early Breast Cancer), deren Ergebnisse abgewartet werden müssen (<https://www.survive-studie.de/fuer-fachpersonal.html>).

ctDNA ohne klinische Konsequenzen

Uneins waren die SGBCC-Panelmitglieder, ob das Ergebnis einer ctDNA-Testung, die im Rahmen eines translationalen Forschungsprojektes einer Studie durchgeführt wurde, dem behandelnden Arzt und/oder der Patientin mitgeteilt werden sollte. Aus deutscher Sicht besteht keine Notwendigkeit, das Ergebnis mitzuteilen – weder dem Arzt noch der Patientin – da sich daraus keine therapeutischen Konsequenzen ableiten. Wird das Ergebnis dem Arzt mitgeteilt, muss es auch der Patientin gesagt werden.

Vor diesem Hintergrund ist auch ein Therapiewechsel abzulehnen, wenn eine Patientin im Rahmen einer klinischen Studie unter neoadjuvanter Systemtherapie eine pCR erreicht und die postoperative ctDNA-Testung im Rahmen der Studie ct-DNA im Blut nachweist. Die deutschen Expertinnen und Experten stimmen dem SGBCC-Panel (Mehrheitsvotum: 69,23%) zu.

Studienkonzept in der Diskussion

Eine postmenopausale Patientin mit ER+/HER2– invasivem Mammakarzinom im Stadium III, die über 5 Jahre erfolgreich mit einer endokrinen Standardtherapie behandelt wurde, soll in eine klinische Studie eingebracht werden, in der mittels ctDNA-Testung die weitere Behandlung festgelegt wird. Patientinnen, deren ctDNA-Befund auf eine *ESR1*-Mutation hinweist, werden randomisiert und alternativ mit einem AI weiterbehandelt oder auf Fulvestrant umgestellt. Die Frage, ob dies ein faires Studienangebot ist, bejahte eine knappe einfache Mehrheit der SGBCC-Panelmitglieder (43,08% vs. 38,46% bei 18,46% Enthaltungen).

Auch die deutschen Expertinnen und Experten haben keine einheitliche Meinung. Einigkeit bestand, dass das Stadium III für ein hohes Rezidivrisiko steht, weshalb eine adjuvante Weiterbehandlung sinnvoll ist. Unklar ist, ob die Daten zur endokrinen Resistenz bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation, die aus der metastasierten Situation stammen, auf die adjuvante Situation übertragbar sind. Da Fulvestrant nur in der metastasierten Situation zugelassen ist, bejaht ein Teil der deutschen Expertinnen und Experten eine Studienteilnahme, um den Patientinnen die Chance auf die adjuvante Fulvestrant-Gabe zu geben. Die anderen deutschen Expertinnen und Experten lehnen das Studienkonzept ab, um zu vermeiden, dass eine Patientin mit *ESR1*-Mutation möglicherweise mit einem AI weiter behandelt wird, und bevorzugen einen Kostenübernahmeantrag für Fulvestrant.

sierten Situation stammen, auf die adjuvante Situation übertragbar sind. Da Fulvestrant nur in der metastasierten Situation zugelassen ist, bejaht ein Teil der deutschen Expertinnen und Experten eine Studienteilnahme, um den Patientinnen die Chance auf die adjuvante Fulvestrant-Gabe zu geben. Die anderen deutschen Expertinnen und Experten lehnen das Studienkonzept ab, um zu vermeiden, dass eine Patientin mit *ESR1*-Mutation möglicherweise mit einem AI weiter behandelt wird, und bevorzugen einen Kostenübernahmeantrag für Fulvestrant.

Danksagung

Das Post-SGBCC-Treffen der deutschen Brustkrebs-Expertengruppe wurde von onkowissen.de organisiert und finanziell unterstützt. Die Verantwortung für die Manuskripterstellung liegt ausschließlich bei den Autoren. Für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts danken die Autoren Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen.

Interessenkonflikt

Prof. Dr. med. Michael Untch: Alle Honorare an den AG/Institution (Referenten- und Beratertätigkeit): Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD Merck, Myriad Genetics, Pfizer, Roche, Pierre Fabre, Novartis, Molecular Health, Agendia, GSK, Seagen, Gilead, Medac, Stemline Genzyme.
 PD Dr. med. Maggie Banys-Paluchowski erhielt Honorar von: Roche, Novartis, Pfizer, pfm, Eli Lilly, Onkowissen, Seagen, AstraZeneca, Eisai, Amgen, Samsung, Canon, MSD, GSK, Daiichi Sankyo, Gilead, Sirius Pintuition, Pierre Fabre, ExactSciences, Syantra, Stemline, und Studienunterstützung von: EndoMag, Mammotome, MeritMedical, Gilead, Hologic, ExactSciences, Sirius Medical.
 Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker erhielt Honorar von AstraZeneca, Roche, Novartis, Medtronic, Sanofi, Lilly, MSD und Hologic.
 Prof. Dr. med. Wilfried Budach erhielt Honorar von Merck, BMS, Jörg Eickeler Veranstaltungen, medpublico.
 Prof. Dr. med. Carsten Denkert erhielt Honorar von Novartis, Roche, MSD Oncology, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Merck, Molecular Health und Studienunterstützung von der Europäischen Kommission, der Deutschen Krebshilfe, dem BMBF, der GBC, Myriad und Roche. Er ist an Patenten zur digitalen Pathologie (VMscope digital pathology software) und zu Biomarkersignaturen beteiligt (Patent WO2015114146A1 und WO2010076322A1).
 Prof. Dr. med. Nina Ditsch erhielt Honorar AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead Sciences, Lilly, Merit Medical, Molecular Health, MSD, Novartis, Onkowissen, Pfizer, pfm medical, Roche, Seagen, Teva.
 Prof. Dr. med. Peter A. Fasching erhielt Zuschüsse von Biontech, Pfizer, Cepheid sowie Honorar von Novartis, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Esai, Merck Sharp & Dohme, Lilly, Pierre Fabre, SeaGen, Roche, Agendia, Sanofi Aventis, Gilead, Mylan und Menarini.
 Renate Haidinger hat keine Interessenkonflikte.
 Prof. Dr. med. Jörg Heil hat keine Interessenkonflikte.
 Prof. Dr. med. Christian Jackisch erhielt Honorar von AstraZeneca, Lilly, Celgene, MSD; Eisai, Novartis, Pfizer, Gilead, Daiichi Sankyo, Medupdate, Streamed Up, Roche und Forschungsunterstützung von Exact Sciences.
 Prof. Dr. med. Wolfgang Janni erhielt Honorar von AstraZeneca, Celgene, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, ExactScience, GSK, Janssen, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Roche, Pfizer, Seagen, Gilead, Inivata.
 PD Dr. med. Hans-Christian Kolberg erhielt Honorar von Pfizer, Novartis, Seagen, Roche, Genomic Health/Exact Sciences, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Lilly, SurgVision, Onkowissen, Gilead, Daiichi Sankyo und MSD sowie Reisekostenunterstützung von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo, Tesaro und besitzt Anteile von Theraclion SA and Phaon Scientific GmbH.

PD Dr. med. David Krug erhielt Honorar von Merck Sharp & Dohme, med update, onkowsissen und Pfizer sowie Forschungsunterstützung von Merck KGaA.

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl erhielt keine persönlichen Honorare. Unterstützung und Honorare an die GBG wurde von folgenden Firmen gewährt: Abbvie, Amgen; AZ; Celgene/BMS, Daiichi Sankyo, Gilead, GSK, Incyte, Lilly, MSD, Merck KG, Medupdate, Streamedup, Novartis, Olema, Pfizer; Relay, Sanofi, Seagen, Roche.

Prof. Dr. med. Diana Lüftner erhielt Honoraria von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Gilead, GSK, high5md, Loreal, Novartis, onkowsissen, Pfizer, Roche und Teva.

PD Dr. med. Marion van Mackelenbergh erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, GenomicHealth, Gilead, GSK, Lilly, Molecular Health, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Seagen sowie Reisekostenunterstützung von Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly.

Prof. Dr. med. Julia Radosa erhielt Honorar von Pfizer, Eisai, MSD, Medac GmbH, Roche, Novartis, Gedeon Richter, Lilly, Pierre Fabre, Daiichi Sankyo, Seagen, Theramex.

Prof. Toralf Reimer erhielt Honorar von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Gilead, Myriad, Novartis, Pfizer und Roche.

Dr. med. Manfred Welslau erhielt Honorar von Amgen, Astellas, AstraZeneca, Celgene, Gilead, Hexal, Janssen, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi und hat Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit bei Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Gilead, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, Novartis, Roche, Sanofi, AstraZeneca.

PD Dr. med. Rachel Würstlein erhielt Honorar von Agendia, Amgen, Aristo, AstraZeneca, Celgene, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, PINK, PumaBiotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Sanofi Genzyme, Seattle Genetics/Seagen, Stemline, Tesaro Bio, Teva, Veracyte, Viatrix, FOMF, Aurikamed, Clinsol, Pomme Med, medconcept, MCI.

Prof. D. med. Nadia Harbeck erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Seagen, Viatrix, Zuelligpharma.

Prof. Dr. med. Jens Huober erhielt Forschungsunterstützung von Celgene, Novartis, Hexal, Lilly. Honorar für Vortragstätigkeiten von Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Celgene, Eisai, Abbvie, Seagen, Gilead, Daiichi Sankyo. Honorar für Beratertätigkeit von Lilly, Novartis, Roche, Pfizer, Hexal, AstraZeneca, MSD, Celgene, Abbvie, Daiichi, Gilead. Reisekostenunterstützung von Roche, Pfizer, Novartis, Celgene, Daiichi Sankyo, Gilead.

Literatur

- AGO Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome (März 2023). Stand: 15.04.2023. Im Internet (Stand: 30.07.2023): <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
- Tjong-Won PS, Müller V, Jackisch C et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2023. *Breast Care* 2023. doi:10.1159/000531578
- Patridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 1645–1656. doi:10.1056/NEJMoa2212856
- Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 1836–1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830
- Nelson DR, Brown J, Morikawa A et al. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One* 2022; 17: e0264637. doi:10.1371/journal.pone.0264637
- Yadav S. Population-based Estimates of Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and PALB2. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; Abstract No. GS4-04
- Yadav S, Hu C, Hart SN et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1409–1418. doi:10.1200/JCO.19.02190
- Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4274–4282. doi:10.1200/JCO.20.02151
- Tutt A, Garber JE, Kaufman B et al. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39: LBA1. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
- de Censi A, Lazzaroni M, Puntoni M. 10-year results of a phase 3 trial of low-dose tamoxifen in non-invasive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; Abstract No. GS4-08
- Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T et al. Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 565–572. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7442
- Offerens B, Alsner J, Nielsen HM et al. OC-0102 DBCG phase III randomized trial of hypo- vs. standard fractionated RT in 2879 pN+ breast cancer pts. *Radiotherapy and Oncology* 2022; 170: S76–S77. doi:10.1016/s0167-8140(22)02478-1
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 47–56. doi:10.1016/s1470-2045(14)71156-8
- Chua BH, Link EK, Kunkler IH et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2022; 400: 431–440. doi:10.1016/s0140-6736(22)01246-6
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 266–273. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5
- Kunkler I, Williams LJ, Jack W et al. GS2-03. Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± whole breast irradiation in women ≥/65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2020*; Abstract No. GS2-03
- Moo T-A, Edelweiss M, Hajiyeva S et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1488–1494. doi:10.1245/s10434-018-6429-2
- Hartmann S, Kühn T, Hauptmann M et al. Axillary Staging after Neoadjuvant Chemotherapy for Initially Node-Positive Breast Carcinoma in Germany: Initial Data from the AXSANA study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82: 932–940. doi:10.1055/a-1889-7883
- Boughhey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV. Impact of breast conservation therapy on local recurrence in patients with multiple ipsilateral breast cancer – Results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; Abstract No. GS4-01
- Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 395–405. doi:10.1056/NEJMoa2104162

- [22] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–219. doi:10.1056/NEJMoa1604700
- [23] Gray RG, Rea D, Handley K et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 5. doi:10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5
- [24] Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
- [25] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38: 3987–3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
- [26] Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571–1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
- [27] O'Shaughnessy J, Rastogi P, Harbeck N. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy: Updated results from monarchE. ESMO Virtual Plenary Session, October 14, 2021
- [28] Smith I, Robertson J, Kilburn L et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1443–1454. doi:10.1016/S1470-2045(20)30458-7
- [29] Nitz UA, Gluz O, Kümmel S et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
- [30] Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22: 476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
- [31] Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 2395–2405. doi:10.1056/NEJMoa1904819
- [32] Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
- [33] Gluz O, Nitz U, Christgen M. Impact of age, recurrence score and ovarian function suppression on endocrine response to short preoperative endocrine therapy: Analysis of ADAPT and ADAPTCycle trials. *Ann Oncol* 2022; 33: S808–S869
- [34] Sparano J, Gray RJ, Makower D. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; Abstract No. GS1-05
- [35] Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446. doi:10.1056/NEJMoa1412379
- [36] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
- [37] Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
- [38] Loibl S, Schneeweiss A, Huober J et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022; 33: 1149–1158. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.1940
- [39] Loibl S, Jackisch C, Rastogi P et al. GeparDouze/NSABP B-59: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy with atezolizumab or placebo in patients with triple negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. *Ann Oncol* 2019; 30: iii38. doi:10.1093/annonc/mdz097.014
- [40] Tolaney SM, Tarantino P, Graham N et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 273–285. doi:10.1016/S1470-2045(23)00051-7
- [41] Tarantino P, Tayob N, Dang CT. Adjuvant Trastuzumab Emtansine versus Paclitaxel plus Trastuzumab for Stage I HER2+ breast cancer: 5-year results and correlative analyses from ATEMPT (TBCRC033). San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; Abstract No. PD18-01
- [42] Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 986–987. doi:10.1016/j.annonc.2022.06.009
- [43] Loibl S, Huang C-S, Mano MS et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 106. doi:10.1038/s41523-022-00477-z
- [44] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im S-A et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1155–1164. doi:10.1016/S1470-2045(20)30324-7
- [45] Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA et al. Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1141–1149. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1048
- [46] Rugo HS, Llombart-Cussac A, Andre F et al. KEYLYNK-009: A phase II/III, open-label, randomized study of pembrolizumab (pembro) plus olaparib vs. pembro plus chemotherapy after induction with first-line pembro plus chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2020; 38: TPS596. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS596
- [47] Gnani M, Pfeiler G, Steger GG et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 339–351. doi:10.1016/S1470-2045(18)30862-3
- [48] Díaz-Roldán J, Eguía-Larrea M, Rubio-Sánchez T et al. Systematic review of synchronous contralateral axillary metastases in breast cancer: really M1 disease? *Breast Cancer* 2022; 29: 9–18. doi:10.1007/s12282-021-01293-2