

Erstbehandlung von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens

Meinungsbild deutscher Experten zur 15. Internationalen St. Gallen-Konsensuskonferenz (Wien 2017)

Initial Treatment of Patients with Primary Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus

Spectrum of Opinion of German Specialists at the 15th International St. Gallen Breast Cancer Conference (Vienna 2017)

Autoren

Michael Untch¹, Jens Huober^{2*}, Christian Jackisch³, Andreas Schneeweiss⁴, Sara Y. Brucker^{5*}, Peter Dall⁶, Carsten Denkert^{7*}, Peter A. Fasching⁸, Tanja Fehm⁹, Bernd Gerber¹⁰, Wolfgang Janni¹¹, Thorsten Kühn¹², Diana Lüftner¹³, Volker Möbus¹⁴, Volkmar Müller¹⁵, Achim Rody¹⁶, Peter Sinn¹⁷, Marc Thill¹⁸, Christoph Thomssen¹⁹, Nadia Harbeck^{20*}, Cornelia Liedtke²¹

Institute

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin 2 Universitätsfrauenklinik Ulm, Brustzentrum, Ulm 3 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana-Klinikum Offenbach, Offenbach 4 Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Universitätsklinikum, Heidelberg 5 Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen 6 Frauenklinik am Klinikum Lüneburg, Lüneburg 7 Pathologisches Institut und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin 8 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen 9 Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf 10 Universitätsfrauenklinik Rostock, Rostock 11 Universitätsfrauenklinik Ulm, Ulm 12 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen 13 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin 14 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Frankfurt-Höchst, Frankfurt/Main 15 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg 16 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck, Lübeck | <ol style="list-style-type: none"> 17 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg 18 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Interdisziplinäres Brustzentrum, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main 19 Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Halle (Saale) 20 Brustzentrum, Frauenklinik der Universität München (LMU), München 21 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck |
|---|--|

Schlüsselwörter

St. Gallen-Konsensus 2017, frühes Mammakarzinom, systemische Therapie, lokale Therapie, Multigenexpression, Pathologie, Schwangerschaft, Brustkrebs beim Mann

Key words

St. Gallen consensus 2017, early breast cancer, systemic therapy, local therapy, multigene expression, pathology, pregnancy, male breast cancer

eingereicht 25.4.2017

revidiert 2.5.2017

akzeptiert 16.5.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-111601>
 Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 633–645 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

* St. Gallen Panel Expert

Korrespondenzadresse

Prof. Michael Untch

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

ZUSAMMENFASSUNG

Seit über 30 Jahren findet regelmäßig (in den letzten 6 Jahren alle 2 Jahre) die internationale St. Gallen-Konsensuskonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom statt. Die Ergebnisse des internationalen St. Gallen-Konsensus-Panels wurden auch dieses Jahr wieder von einer deutschen Arbeitsgruppe führender Brustkrebsexperten für den Klinikalltag in Deutschland diskutiert. Fünf der Brustkrebsexperten aus Deutschland sind zugleich Mitglieder des diesjährigen St. Gallen-Panels. Der Vergleich der St. Gallen-Empfehlungen mit den jährlich aktualisierten Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Mamma 2017) und der aktuell im Jahre 2017 abgestimmten S3-Leitlinie ist sinnvoll. Die Empfehlungen des St. Gallen-Panels stellen ein Meinungsbild von Experten unterschiedlicher Länder und Fachdisziplinen dar, wohingegen S3-Leitlinie und AGO-Empfehlungen evidenzbasiert sind. Die diesjährige 15. St. Gallen-Konsensuskonferenz stand unter dem Motto „Escalating and De-Escalating“, das sich durch alle

Therapiebereiche zog, die zur Abstimmung standen. Ziel war es, Patientinnen individuellere Therapieoptionen anzubieten und das Risiko einer Über- bzw. Untertherapie zu vermeiden.

ABSTRACT

The St. Gallen International Consensus Conference on the treatment of patients with primary breast cancer has been held regularly (every second year in the last six years) for more than 30 years. This year, the findings of the International St. Gallen Consensus Panel and their implications for clinical practice were again discussed by a German working group of leading breast cancer specialists. Five of the breast cancer specialists from Germany were also members of this year's St. Gallen panel. A comparison between the St. Gallen recommendations and the annually updated treatment guidelines of the Gynecologic Oncology Group (AGO 2017) and the S3-guideline agreed upon in 2017 is useful. The recommendations of the St. Gallen panel represent an international cross-section of opinions of experts from different countries and different disciplines, while the S3-guideline and AGO guidelines are evidence-based. The motto of this year's 15th St. Gallen Conference was "Escalating and De-Escalating". The rationale behind this concept was to promote more individualized treatment and thereby reduce overtreatment as well as undertreatment.

Einleitung

Das Panel der diesjährigen 15. St. Gallen-Konsensuskonferenz zur „Primären Behandlung des frühen Mammakarzinoms“ bestand aus 72 Brustkrebsexperten aus 24 Ländern und war damit deutlich umfangreicher als in den vergangenen Jahren. Fünf Panelmitglieder sind aus Deutschland. Seit 30 Jahren finden die Empfehlungen der St. Gallen-Konsensuskonferenz weltweit große Beachtung. Das gilt auch in Zeiten, in denen evidenzbasierte Leitlinien immer mehr an Bedeutung gewonnen haben.

Die St. Gallen-Empfehlungen basieren auf einem Mehrheitsvotum der Panelisten. Diese stimmen über die gestellten Fragestellungen ab und beantworten diese mit „ja“ (Zustimmung), „nein“ (Ablehnung) oder „Enthaltung“ (keine ausreichende Datenlage, keine Stellungnahme möglich). Bei anderen Fragen geht es darum, sich zwischen mehreren, zur Wahl gestellten Optionen zu entscheiden. Die zur Abstimmung gestellten Fragen und Themengebiete wurden vom St. Gallen Committee ausgewählt. Ziel ist es, ein mehrheitsfähiges und praxisnahes Meinungsbild der Panelmitglieder zu erarbeiten, um im Idealfall einen internationalen Konsens für den klinischen Alltag herzustellen.

Da die St. Gallen-Panelisten unterschiedliche Fachgebiete und Länder mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen und Ressourcen repräsentieren, spiegelt der erzielte Konsens im Wesentlichen ein Meinungsbild dieser Experten wider, wobei die Abstimmungen des Panels durchaus unter Berücksichtigung der aktuell vorhandenen Evidenz erfolgen. Vor diesem Hintergrund kommen

tiert eine deutsche Arbeitsgruppe bereits seit einigen Jahren die Abstimmungsergebnisse der St. Gallen-Panelisten für den klinischen Alltag in Deutschland. Dies geschieht jeweils vor dem Hintergrund der aktuellen Therapieempfehlungen der Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [1] und in diesem Jahr auch vor der aktuellen, kurz vor der Fertigstellung stehenden Aktualisierung der S3-Leitlinie.

Grundlage des St. Gallen-Konsensus

Die 15. St. Gallen-Konsensuskonferenz stand unter dem Motto „Escalating and De-Escalating“. In Zeiten immer detaillierterer Erkenntnisse zur Tumorbilologie und den sich daraus ableitenden therapeutischen Möglichkeiten ging es darum, Strategien zu entwickeln, um aus den verfügbaren Therapieoptionen für die individuelle Patientin gezielt auswählen zu können, mit dem Ziel, das Risiko einer Über- bzw. Untertherapie zu vermeiden. Dies geschieht mit Blick auf die Frage, welche Patientinnen eine intensivere Therapie benötigen und bei welchen Patientinnen sich die Therapie reduzieren lässt, ohne dass dies mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht.

Operative Fragestellungen

Im Fokus der operativen Fragestellungen zur Behandlung des primären Mammakarzinoms standen der adäquate Resektionsrand sowie das operative Vorgehen in der Axilla.

Resektionsrand beim DCIS

Wird eine Patientin mit histologisch gesichertem alleinigem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) der Mamma brusterhaltend operiert (nicht begleitend zu einem invasiven Karzinom) und ist nachfolgend eine adjuvante Bestrahlung der Brust geplant, kann auf eine Nachresektion verzichtet werden, wenn der Tumor im Gesunden (R0) reseziert und der histologisch bestätigte tumorfreie Schnittrand mindestens 2 mm beträgt. Daraus folgt jedoch nicht, dass eine Nachresektion bei einem geringeren Schnittrand obligat ist, vielmehr sollte diese Entscheidung aufgrund der individuellen Situation im interdisziplinären Team erfolgen.

Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zu. Sie verweist auf die AGO-Empfehlung 2017 [1]: Hier wird bei einem tumorfreien Schnittrand von unter 2 mm empfohlen, eine Nachresektion mit der Patientin zu diskutieren. Patientinnen mit einem DCIS sollten laut AGO-Empfehlung nach brusterhaltender Operation (BEO) in der Mehrzahl der Fälle eine adjuvante Bestrahlung der Brust erhalten. Für jeden individuellen Fall sollte jedoch beachtet werden, dass die Strahlentherapie zwar zu einer Senkung des Lokalrezidivrisikos führt, das Gesamtüberleben jedoch nicht beeinflusst wird [1].

Multifokales bzw. multizentrisches Mammakarzinom

Einigkeit besteht, dass Patientinnen mit einem invasiven frühen Mammakarzinom und multifokalen (mehr als 2 Läsionen in einem Quadranten) bzw. multizentrischen Läsionen (in mehr als einem Quadranten) brusterhaltend operiert werden können, wenn der Tumor im Gesunden entfernt werden kann (tumorfreie Schnittränder) und nachfolgend eine adjuvante Bestrahlung der Brust nach Standard durchgeführt wird. Laut AGO-Empfehlung 2017 [1] ist die BEO bei Patientinnen mit multizentrischem Mammakarzinom allerdings eine Einzelfallentscheidung und sollte davon abhängig gemacht werden, wie viele Läsionen vorliegen.

Die deutsche Arbeitsgruppe stimmt darüber hinaus dem St. Gallen-Votum zu, dass die geforderte Breite des tumorfreien Resektionsrandes nicht von der Tumorbilologie abhängt.

Postoperativer Resektionsrand nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT)

Bildet sich der Tumor bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter NACT komplett zurück (ycT0), können die Patientinnen nachfolgend brusterhaltend operiert werden und dabei nach entsprechender bildgebender Kontrolle und präoperativer Markierung in den „neuen Grenzen“ operiert werden, ohne dass das gesamte initiale Tumorbett des Primärtumors entfernt werden muss. Voraussetzung ist, dass die Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie der operierten Brust erhalten.

Laut Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten kann bei diesen Patientinnen auf eine Nachresektion verzichtet werden, wenn der Tumor komplett im Gesunden entfernt wurde (keine Tumorzellen im Resektionsrand reicht aus). Dies gilt laut Mehrheitsvotum auch für Patientinnen mit multifokalem Resttumor im Operationspräparat. Die deutschen Experten ergänzen, dass diese Minimalanforderung auf jeden Fall eingehalten werden sollte und im Einzelfall auch bei mikroskopisch freiem Resektionsrand eine Nachresektion bei Verdacht auf Tumorresiduen in Erwägung gezogen werden kann, wobei dies im interdisziplinären (klinisch-pathologi-

schen) Tumorboard festzulegen ist. Dies gilt auch für die Situation, wenn das Tumorbett nur partiell erfasst ist, aber pathologisch kein Residualtumor vorliegt. Auch hier sollte interdisziplinär entschieden werden, ob dies einer Komplettremission entspricht, oder ob eine Nachresektion des Tumorbetts erforderlich ist, um sicherzustellen, dass kein Residualtumor verblieben ist.

Nach neoadjuvanter systemischer Therapie kann auch eine Nipple-Areola-Sparing-Mastektomie durchgeführt werden. Die deutschen Experten stimmen diesbezüglich dem St. Gallen-Votum zu.

Verzicht auf die Axilladisektion – bei welchen Patientinnen?

Mit Einführung der Sentinel-Node-Biopsie (SNB) hat die Axilladisektion (ALND: axillary lymph node dissection) an Bedeutung verloren. Angesichts der nicht unerheblichen Nebenwirkungen dieses invasiven Eingriffs (Schmerzen, Hämatome, Bewegungseinschränkungen, chronisches Lymphödem) wird seither diskutiert, wann auf eine ALND verzichtet werden kann.

Die deutschen Experten stimmen der Mehrheit der St. Gallen-Panelisten zu, dass bei Patientinnen mit 1–2 makrometastatisch befallenen Sentinel-Lymphknoten (SLN) die ALND nicht empfohlen wird, wenn die Patientinnen postoperativ nach BEO eine Brustbestrahlung über Tangentialfelder und nach Mastektomie eine Bestrahlung der Thoraxwand erhalten, die auch tangential einen Teil der Axilla betrifft. Zusätzlich benötigen die Patientinnen jeweils eine adäquate Systemtherapie.

Bei brusterhaltend operierten Patientinnen machen die St. Gallen-Panelisten keinen Unterschied, ob die axilläre Bestrahlung der Lymphknoten entlang der Standardtangentialen oder mit hohen Tangentialen durchgeführt wird. In beiden Fällen kann laut St. Gallen-Votum auf eine ALND verzichtet werden. Die deutschen Experten stimmen dem zu [2]. Sie ergänzen, dass eine Reduktion operativer Maßnahmen nicht dazu führen darf, die strahlentherapeutischen Maßnahmen auszuweiten. Die deutschen Experten verweisen zudem auf die sehr differenzierten AGO-Empfehlungen 2017 (► **Abb. 1**) [1]. Bei 1–2 befallenen SLN und Verzicht auf die ALND sollte die konventionelle Strahlentherapie der Brust erfolgen. Da in Deutschland zunehmend die Hypofraktionierung erfolgt, sollten diese Patientinnen in die INSEMA-Studie eingeschlossen werden.

Einigkeit besteht zwischen den St. Gallen-Panelisten und den deutschen Experten, dass die Tumorbilologie (Lymphgefäßeinbruch, Hormonrezeptorstatus, Grading) bei Patientinnen mit 1–2 positiven SLN keinen Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung einer ALND hat.

Stellenwert der ALND nach NACT

Die deutschen Experten stimmen dem St. Gallen-Votum zu, dass für eine Patientin, die bei Erstdiagnose eine klinisch – palpatorisch und/oder sonografisch – unauffällige Axilla (cN0) aufweist, eine SNB nach neoadjuvanter Therapie empfohlen wird und keine Indikation zur ALND besteht. Die deutschen Experten empfehlen, dass zur prätherapeutischen Beurteilung der Axilla neben der Palpation die Sonografie integraler Bestandteil ist. Einigkeit besteht

Axilläre Lymphknotendisektion (ALND) I

	Oxford/AGO LoE/GR		
▶ axilläre Lymphknotendisektion			
▶ Endpunkt: Überleben (bei adäquater, multimodaler Therapie)	3	D	–
▶ Endpunkt: Staging	3	A	–
▶ Endpunkt: Lokoregionale Tumorkontrolle	2a	A	+/-
▶ axilläre Lymphknotendisektion bei			
▶ DCIS	2b	B	--
▶ wenn SLN-Exzision möglich	1a	A	--
▶ SN positiv (cT1/2 cN0*, <3 SN+, BET + tangentialer Radiatio, adäquate Systemtherapie)	1b	B	+/-
▶ SN+ (mic)	1b	A	–
▶ SN (i+)	2b	B	--
▶ SN + Mastektomie (keine Radiotherapie der Thoraxwand)	1b	B	+
▶ SN + Mastektomie (Radiotherapie der Thoraxwand)			
▶ nur wenn T1, T2 und 1–2 positive SLN	5	D	+/-
▶ Axilladisektion indiziert, aber nicht möglich			
▶ Radiatio analog AMAROS-Studie	1b	B	+

* Studienteilnahme empfohlen

▶ **Abb. 1** AGO-Empfehlung 2017 zum Stellenwert der axillären Lymphknotendisektion (ALND) beim primären invasiven Mammakarzinom [1]. Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma.

auch mit dem St. Gallen-Panel, dass die SNB bei klinisch negativer Axilla und geplanter NACT *nach* NACT und nicht davor durchgeführt werden sollte.

Somit kann vielen Patientinnen mit klinisch/sonografisch unauffälliger Axilla (ca. 30% haben einen positiven SLN *vor* NACT) eine ALND erspart werden, die ansonsten bei positivem SLN *vor* NACT nach NACT regelmäßig eine ALND erhalten hätten. Den Patientinnen, die *nach* NACT einen positiven SLN haben, wird gemäß AGO-Empfehlung [1] und St. Gallen-Abstimmung eine ALND empfohlen [3]. Auch die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie wird nicht nur allein von der Tumorausdehnung, sondern auch zunehmend von biologischen Faktoren bestimmt. Diese Empfehlung sollte unbedingt auch mit den Strahlentherapeuten im Tumorboard besprochen werden. Aus den deutschen Brustzentren wird immer wieder angeführt, dass die Evaluation des SLN *vor* NACT wichtig sei, um die postoperative Bestrahlung der Thoraxwand und der Lymphabflussgebiete im Falle eines befallenen SLN zu indizieren. Dies würde jedoch in 30% der Fälle eine Übertherapie bedeuten.

Ausführlich diskutiert wurde die Frage, ob bei einer Patientin mit palpatorisch und/oder sonografisch suspektem Lymphknoten (i/cN+) bei Erstdiagnose, die nach NACT klinisch/sonografisch unauffällig (ycN0) ist (sog. „down-staging“: axilläre Konversion unter NACT), eine SNB ausreicht oder ob bzw. wann eine komplette

ALND durchgeführt werden sollte. Die histologische Sicherung dieser suspekten Lymphknoten durch Stanzbiopsie sollte vor NACT angestrebt werden. Die deutschen Experten stimmen den 54% der St. Gallen-Panelisten zu, dass eine SNB nicht ausreicht bei Patientinnen mit 1–2 detektierten axillären Lymphknoten nach NACT. Auf eine ALND kann nicht verzichtet werden, wenn ein oder mehrere SLN nach NACT makrometastatisch befallen sind.

Einigkeit besteht aber auch, dass in bestimmten Situationen eine alleinige SNB bei Patientinnen (i/cN+) mit Konversion in der Axilla zu ycN0 nach NACT in Betracht gezogen werden kann. Mit bestimmten Methoden wie z. B. Clipmarkierung der vor NACT befallenen Lymphknoten kann die Falsch-Negativ-Rate gesenkt werden. Die Option „plus/minus“ in der AGO-Empfehlung 2017 [1] kann in Einzelfällen angewandt werden, um in dieser Situation auf eine ALND zu verzichten. Die deutschen Experten betonen, dass diese Methoden unter Studienbedingungen weiter untersucht werden müssen, z. B. im Rahmen der in Kürze beginnenden prospektiven multizentrischen Registerstudie SenTa der AGO und GBG (German Breast Group).

Adjuvante Bestrahlung im Fokus

Hypofraktionierte Brustbestrahlung nach BEO ein Standard

Bei der adjuvanten Strahlentherapie fokussierten die auf der St. Gallen-Konsensuskonferenz zur Abstimmung gestellten Fragen darauf, ob bzw. in welchen klinischen Situationen sich das Ausmaß der Bestrahlung für die Patientin mit gleicher Effektivität reduzieren lässt. Nach BEO ist laut Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten die hypofraktionierte Bestrahlung der gesamten Brust die Standardoption. Das gilt laut Abstimmung insbesondere für die Patientinnen über 50 Jahre. Die deutschen Experten stimmen jeweils mit Verweis auf die aktuelle AGO-Empfehlung 2017 [1] zu.

Die hypofraktionierte Bestrahlung wurde von der AGO mit Doppelplus bewertet (LoE: 1a A, GR: ++) und wird wie folgt definiert (ohne Boost) [1]: Gesamtdosis ca. 40 Gy in 15 bis 16 Fraktionen über 3–4 Wochen. Die konventionelle Bestrahlung umfasst dagegen eine Gesamtdosis von ca. 50 Gy in 25–28 Fraktionen über 5–6 Wochen. Sie erhielt in der AGO-Empfehlung 2017 nur noch eine einfache Plus-Bewertung [1]. Insbesondere diese deutlich kürzere Bestrahlungsdauer sollte ab dem Jahr 2017 den Patientinnen mitgeteilt und in den Brustzentren umgesetzt werden.

Teilbrustbestrahlung nach BEO – eine Option?

Die Teilbrustbestrahlung nach BEO (ohne Ganzbrustbestrahlung) ist gemäß den St. Gallen-Panelisten mehrheitlich nur dann eine definitive Bestrahlungsform, wenn die Patientinnen nach den Kriterien der ASTRO (American Society of Radiation-Oncology) oder der ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) als geeignet („suitable“) eingestuft werden können [4,5]. Die deutschen Experten begrenzen ihre Zustimmung mit Verweis auf die AGO-Empfehlung auf die Patientinnen jenseits des 70. Lebensjahres [1]. Bei den Patientinnen im Alter von 50 bis 70 Jahren besteht aus deutscher Sicht eine klar definierte Indikationsstellung. Die Entscheidung zugunsten der Teilbrustbestrahlung sollte bei die-

Boost und Teilbrustbestrahlung nach BEO beim invasiven Karzinom

	Oxford/AGO LoE/GR		
▶ Boost-RT des Tumorbettes (verbesserte lokale Kontrolle, kein Überlebensvorteil)			
▶ prämenopausal	1b	B	++
▶ postmenopausal, sofern >T1, G3, HER2-positiv, triple-negativ, EIC (mindestens 1 Faktor)	2b	B	+
▶ intraoperative Radiotherapie (intraoperative APBI)			
▶ als Boost-Bestrahlung vor Ganzbrust-RT	2a	B	+
▶ als alleinige Radiotherapie-Maßnahme (IORT 50 kV, IOERT)**			
▶ > 50 Jahre**	1a	A	+/-*
▶ > 70 Jahre**	1a	A	+
▶ postoperative Teilbrustbestrahlung als alleinige Radiotherapie-Maßnahme bei ausgewählten Patientinnen (APBI)			
▶ interstitielle Brachytherapie	1b	B	+/-*
▶ > 70 Jahre**	1b	B	+
▶ intrakavitäre Ballontechnik	2b	B	-*
▶ IMRT***	2b	B	-*
* Studienteilnahme empfohlen			
** nur bei pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht lobulär, > 50 Jahre, kein extensives DCIS, IORT während des 1. Eingriffs			
*** keine Langzeitdaten			

▶ **Abb. 2** AGO-Empfehlung 2017 zum Stellenwert der Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation (BEO) beim primären invasiven Mammakarzinom [1]. Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma.

sen Patientinnen jeweils individuell gestellt und mit der Patientin besprochen werden (▶ **Abb. 2**) [1].

Die ASTRO stuft folgende Patientinnen als „suitable“ ein: ≥ 60 Jahre, fehlende BRCA 1/2-Mutation, ER+, Tumor ≤ 2 cm (T1), freier Resektionsrand ≥ 2 mm, N0, fehlende Lymphgefäßinvasion, unizentrisch/-fokal, invasiv-duktral oder sonstige günstige Histologie (muzinös, tubulär, kolloid), fehlende extensive intraduktale Komponente. Die ESTRO hat bei der Auswahl der Kriterien nur geringfügige Unterschiede beim Alter (≥ 50 Jahre) und beim T-Stadium (pT1-2) [4-7].

Keine Indikation für eine Teilbrustbestrahlung als alleinige Bestrahlungsbehandlung sieht eine knappe Mehrheit der St. Gallen-Panelisten nach BEO für Patientinnen, welche die ESTRO als „intermediate“ und die ASTRO als „cautionary“ bewertet [4,5]. Die deutsche Expertengruppe stimmt der Empfehlung zu.

Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass die alleinige Teilbrustbestrahlung in Deutschland derzeit kein allgemeiner Standard ist. Sie kann im Einzelfall als alleinige Radiotherapie-Maßnahme bei Patientinnen mit günstiger Tumorbiologie und niedrigem Rezidivrisiko (pT1 pN0 R0 G1-2, HR+, nicht lobulär,

Radiotherapie (RT) anderer lokoregionärer Lymphabflussregionen (SCG/ICG)

	Oxford/AGO LoE/GR		
RT der supra-/infraklavikulären Lymphregion			
▶ ≥ pN2a oder Level III befallen	1a	A	++
▶ pN1a hohes Risiko*	2a	B	+
* zentraler oder medialer Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)			
* prämenopausal, lateraler Sitz und (G2-3 oder ER/PgR-negativ)			
▶ pN0 prämenopausal, hohes Risiko**	2a	B	+/-
** zentraler oder medialer Sitz und G2-3 und ER/PgR-negativ			
▶ nach NACT/NAT (Indikationen wie für eine PMRT)	AGO ¹	2b	B
▶ nach NACT/NAT bei cN+ (CNB/FNA) (Indikationen gemäß PMRT)	DEGRO ¹	2b	A
¹ unterschiedliche Bewertung der publizierten Daten durch AGO und DEGRO			

▶ **Abb. 3** AGO-Empfehlung 2017 zur adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege beim primären invasiven Mammakarzinom [1]. Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma.

> 50 Jahre, kein extensives DCIS) als interstitielle Brachytherapie oder als intraoperative Bestrahlung eingesetzt werden [1].

Auf eine Boost-Bestrahlung des Tumorbettes nach Resektion des Primärtumors kann dann verzichtet werden, wenn die Patientin über 60 Jahre alt ist und keine erhöhte Risikosituation vorliegt (niedriges Grading, günstige Biologie, inklusive niedriger Multigen-score). Die deutschen Experten stimmen dem St. Gallen-Votum zu.

Welche Patientinnen benötigen ein ausgedehnteres Bestrahlungsvolumen?

Die deutschen Experten stimmen dem St. Gallen-Votum zu, wonach Patientinnen nach BEO bei 4 und mehr befallenen Lymphknoten eine adjuvante Bestrahlung der nicht axillären Lymphabflussgebiete benötigen und zusätzlich die supra- und infraklavikulären Lymphknoten bestrahlt werden sollten. Sind 1-3 Lymphknoten befallen, sehen 54% der St. Gallen-Panelisten nur bei erhöhtem Risiko, wie z. B. einer ungünstigen Tumorbiologie eine Indikation für die adjuvante Bestrahlung der nicht axillären Lymphabflusswege. Die deutsche Arbeitsgruppe stimmt dem mit Verweis auf die aktuelle AGO-Empfehlung zu (▶ **Abb. 3**) [1].

Adjuvante Bestrahlung nach Mastektomie

Die adjuvante Bestrahlung nach Mastektomie umfasst die Bestrahlung der Thoraxwand sowie der Lymphabflussgebiete. Den beiden knappen Mehrheitsvoten der St. Gallen-Panelisten, dass die adjuvante Bestrahlung Standard sei

1. nach Mastektomie bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (pN0) ab einer Tumorgöße von 5 cm sowie
2. bei *allen* Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten

Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT) bei 1–3 axillären Lymphknotenmetastasen

auf PMRT kann verzichtet werden
LoE 3b B AGO +ER-positiv, G1, HER2-negativ, pT1
(wenn mindestens 3 der 4 Kriterien zutreffen)

Kyndi M et al. 2013

PMRT zu diskutieren
LoE 3b B AGO +/-Patientinnen,
für die die genannten
Risikokriterien
(high-risk/low-risk)
nicht zutreffenPMRT empfohlen
LoE 3b B AGO +≥ 45 Jahre **und** > 25% positive axilläre
Lymphknoten bei axillärer Dissektion **oder**
< 45 Jahre **und** (ER-negativ **oder** > 25% positive
axilläre Lymphknoten bei axillärer Dissektion
oder medialer Tumorsitz)

Truong PT et al. 2005

< 40 Jahre **oder** HER2-positiv **oder**
lymphovaskuläre Invasion

Shen H et al. 2015

G3 **oder**
lymphovaskuläre Invasion oder triple-negativ

verschiedene Publikationen

Anmerkung: „Besteht eine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege, sollte auch eine Bestrahlung der Brustwand erfolgen.“

► **Abb. 4** AGO-Empfehlung 2017 zur Indikation der Brustwandbestrahlung bei Patientinnen mit primärem invasivem Mammakarzinom und 1–3 befallenen axillären Lymphknotenmetastasen [1]. Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma.

stimmt die deutsche Expertengruppe *nicht* generell zu. Sie schränkt mit Verweis auf die AGO-Empfehlung [1] ein, dass dies jeweils nur für Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren bzw. erhöhtem Rezidivrisiko gilt (► **Abb. 4**).

Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass die adjuvante Bestrahlung (Thoraxwand und Lymphabflusswege) nach Mastektomie nur bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und zusätzlichen Risikofaktoren Standard ist, z. B. bei ungünstiger Tumorbiologie sowie bei jüngeren Patientinnen (< 40 Jahre) oder bei Patientinnen mit positiver SNB, wenn keine ALND durchgeführt wurde. Im letzteren Fall verweisen die deutschen Experten erneut auf die aktuelle AGO-Empfehlung [1], wonach bei diesen Patientinnen eine ALND – trotz des höheren Risikos für Komorbiditäten – zu präferieren ist. Die erneute Auswertung der AMAROS-Studie [8] wird weitere wichtige Hinweise geben können, ob der Verzicht auf die ALND bei Mastektomie und befallenen SLN mit anschließender Bestrahlung der Lymphabflusswege genauso sicher ist wie die ALND ohne Bestrahlung.

Strahlentherapie nach neoadjuvanter Systemtherapie

Die Indikation für eine adjuvante Bestrahlung nach neoadjuvanter Systemtherapie orientiert sich gemäß St. Gallen-Abstimmung am Erkrankungsstadium vor und nach neoadjuvanter Therapie (78%). Die deutschen Experten stimmen dem zu, schränken aber ein, dass prospektiv randomisierte Daten dazu fehlen. Mehrheitlich wird in Deutschland das klinische Stadium vor Beginn der neoadjuvanten Therapie für die Indikationsstellung der postoperativen Strahlentherapie herangezogen. Aus deutscher Sicht besteht hier ein zusätzlicher klinischer Forschungsbedarf. Die Ergebnisse der randomisierten NSABP B-51-Studie werden weiteren Input geben können, aber erst in einigen Jahren vorliegen.

Pathologie im Fokus

Traditionelle Pathologie ausreichend?

Multigen-Expressionsanalysen sollen in unklaren Fällen helfen, eine individuellere Behandlung der Patientinnen zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die traditionellen pathologischen Parameter wie Hormonrezeptor-(HR-)Status, HER2-Status, Grading oder Proliferationsindex (Ki-67) sowie grundsätzlich die Immunhistochemie heute noch exklusiv zur Therapieentscheidung für bestimmte Subtypen ausreichen.

Bezogen auf die immunhistochemisch basierte Unterscheidung zwischen den „luminal A-like“ und den „luminal B-like“ (HER2-negativen) Mammakarzinomen votierten die St. Gallen-Panelisten einstimmig dafür, dass diese Einteilung tumorbiologisch von Bedeutung ist. Laut Mehrheitsvotum lassen sich daraus klinisch relevante Informationen ableiten, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Die deutsche Expertengruppe stimmt jeweils zu, weist aber auf methodische Probleme bei der Subtypisierung mittels alleiniger Immunhistochemie hin [1]. Mit Verweis auf die AGO-Empfehlungen konstatieren die deutschen Experten, dass es derzeit keine allgemein akzeptierte Übertragung der durch Genexpression definierten intrinsischen Subtypen gibt. Dennoch kann die immunhistochemische Subtypisierung im klinischen Alltag eine Orientierungshilfe für die Therapieentscheidung bieten [1].

Die Unterscheidung in „luminal A-like“ bzw. „luminal B-like“ kann – so das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten – immunhistochemisch anhand des Estrogen- und Progesteronrezeptor-Status (ER und PR) sowie anhand des Differenzierungsgrades (Grading) getroffen werden. Die Mehrheit des St. Gallen-Panels votiert für die Bestimmung von Ki-67 zusätzlich zum HR-Status

als Kriterium für die Einteilung in „luminal A-like“ bzw. „luminal B-like“. Die deutschen Experten stimmen dem zu, verweisen aber auf die methodischen Probleme bei der Ki-67-Bestimmung [1]. Auf eine Abstimmung zum „cut-off“ für Ki-67 haben die St. Gallen-Panelisten 2017 verzichtet. Ein Teil der St. Gallen-Panelisten weist darauf hin, dass die Unterscheidung zwischen „luminal A-like“ und „luminal B-like“ auch mit Multigenexpressions-Analysen verifiziert werden kann. Die deutschen Experten unterstützen dies.

Bedeutung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs)

Beim triple-negativen bzw. HER2-positiven frühen Mammakarzinom wird seit Jahren die Bedeutung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) diskutiert. Da das Ausmaß der Lymphozyten-Infiltration keine klinischen Konsequenzen hat, muss der Nachweis von TILs derzeit noch nicht im Bericht des Pathologen enthalten sein. Die deutsche Expertengruppe stimmt hier dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zu, verweist aber auf die mögliche Bedeutung der TILs als Marker für die Immunogenität gewisser Mammakarzinom-Subtypen.

Multigenexpressions-Signaturen zur Prognose-Einschätzung

Bei Patientinnen mit hormonsensitivem primärem Mammakarzinom stellt sich im klinischen Alltag immer wieder die Frage, ob Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko („at risk“-Situation) zusätzlich zur endokrinen Behandlung eine Chemotherapie benötigen. Die St. Gallen-Panelisten bestätigten mit ihrem Votum, dass bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und ER-positivem, HER2-negativem, gut differenziertem pT1a/b-Karzinom mit niedrigem Ki-67-Proliferationsindex keine Indikation für den Einsatz einer Multigenexpressions-Analyse besteht. Die deutschen Experten ergänzen, dass eine Multigenexpressions-Testung nur gerechtfertigt ist, wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der klassischen histopathologischen Befunde nicht zweifelsfrei gestellt bzw. diese eine Übertherapie darstellen könnte.

Die weiteren Abstimmungen auf der St. Gallen-Konsensuskonferenz fokussierten auf die derzeit verfügbaren Multigenexpressions-Analysen: OncotypeDX® Recurrence Score (RS), MammaPrint 70® (MP), Prosigna® PAM 50 Risk of Recurrence Score (ROR), EndoPredict® (EP) und den in Deutschland nicht verfügbaren Breast Cancer Index (BCI). Fast alle Fragestellungen wurden für die genannten Assays separat abgestimmt, erzielten aber zumeist vergleichbare Ergebnisse.

Mit jeweils deutlicher Mehrheit sehen die St. Gallen-Panelisten mit den zitierten Multigenexpressions-Tests (RS, MP, ROR, EP, BCI) eine Möglichkeit, bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem frühem Mammakarzinom unabhängig vom Lymphknotenbefall prognostisch relevante Informationen für die nächsten 5 Jahre zu erhalten. Die deutschen Experten stimmen dem mit der Einschränkung zu, dass der BCI in Deutschland aufgrund fehlender Verfügbarkeit keine Relevanz im klinischen Alltag hat.

Multigenexpressions-Signaturen und Chemotherapie-Indikation

Bei Patientinnen mit nodal negativem Karzinom bzw. 1–3 befallenen Lymphknoten (pN0/1a) können die verfügbaren Multigenexpressions-Tests dazu beitragen, eine zuverlässigere Einschätzung der Prognose zu erhalten, so das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten, dem die deutsche Expertengruppe zustimmt. Ob sich daraus tatsächlich eine Indikation für bzw. gegen eine Chemotherapie ableiten lässt, wurde von 59% des St. Gallen-Panels für den RS, von 43% für den MP, von 47% für den ROR, und von 16% für den EP bejaht. Diese unterschiedliche Bewertung ist aus der aktuellen Datenlage [9, 10] nicht eindeutig ableitbar. Sie entspricht zudem nicht den AGO-Empfehlungen, die nicht zwischen dem klinischen Nutzen hinsichtlich der Entscheidung adjuvante Chemotherapie ja/nein der einzelnen Tests unterscheidet, sondern nur die Evidenzlage unterschiedlich bewertet hat [1].

Die Hälfte der St. Gallen-Panelisten würde bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall Multigenexpressions-Analysen anwenden für die Indikation einer verlängerten endokrinen Therapie (jenseits von 5 Jahren). Die andere Hälfte sieht in den verfügbaren Multigenexpressions-Signaturen keine Option, bei diesen Patientinnen die Therapieentscheidung für bzw. gegen eine verlängerte endokrine Therapie zu treffen. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu und verweist darauf, dass mit den Multigenexpressions-Analysen primär eine prognostische Aussage als Basis der Therapieentscheidung möglich ist. Eine Aussage dahingehend, ob im Falle eines erhöhten Spätrezidivrisikos (nach 5–10 Jahren und länger) auch ein Benefit durch eine verlängerte endokrine Therapie gegeben ist, kann momentan nicht durch Daten belegt werden.

Adjuvante endokrine Therapie

Stellenwert der ovariellen Suppression

Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage [11, 12] waren sich die St. Gallen-Panelisten und die deutsche Expertengruppe einig, dass die zusätzliche ovarielle Suppression (OFS [ovarian functional suppression]: GnRHa, bilaterale Ovarektomie) zu Tamoxifen oder einem AI eine Option für prämenopausale Patientinnen ist, die innerhalb von 8 Monaten nach (neo)adjuvanter Chemotherapie prämenopausale Östrogen-Serumwerte aufweisen und/oder wieder menstruieren. Die St. Gallen-Panelisten sehen darüber hinaus grundsätzlich bei sehr jungen Patientinnen (< 35 Jahre) eine Indikation für eine zusätzliche adjuvante OFS. Aus deutscher Sicht ist die alleinige Beschränkung auf das Alter kritisch zu bewerten, da es sich um retrospektive, explorative Analysen handelt.

Die deutschen Experten betonen, dass die entscheidende Voraussetzung für die Indikation zu einer OFS die persistierende Ovarialfunktion nach (neo)adjuvanter Chemotherapie sowie ein erhöhtes Rückfallrisiko (z. B. 4 und mehr befallene Lymphknoten) ist. Die zusätzliche OFS sollte nur bei erhöhtem Rückfallrisiko mit der prämenopausalen Patientin diskutiert werden.

Besteht die Indikation für eine zusätzliche OFS, stellt sich die Frage, ob diese zusätzlich zu Tamoxifen oder zu einem Aromatasehemmer eingesetzt wird. Die St. Gallen-Panelisten und die deutsche Expertengruppe stimmen überein, dass die Kombina-

tion OFS plus Aromatasehemmer für einige Patientinnen eine Option darstellt. Die St. Gallen-Abstimmung entspricht damit der aktuellen AGO-Empfehlung [1]. Die deutschen Experten empfehlen, die Entscheidung, ob eine OFS ergänzt wird und ob diese mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer kombiniert werden sollte, nach sorgfältiger Aufklärung der Patientin individuell unter Abwägung von Nutzen und Risiko zu treffen. Zu beachten ist, dass ein Aromatasehemmer in der Prämenopause immer mit einer OFS kombiniert werden muss.

Endokrine Behandlung der postmenopausalen Patientin

Bei den postmenopausalen Patientinnen stimmt die deutsche Expertengruppe den St. Gallen-Panelisten in allen zur Abstimmung gestellten Fragen zur adjuvanten endokrinen Behandlung zu: Danach kann die alleinige Behandlung mit Tamoxifen nach wie vor eine adäquate Therapieoption sein. Grundsätzlich und speziell bei erhöhtem Risiko ist jedoch eine Aromatasehemmer-basierte Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre zu bevorzugen. Die deutschen Experten verweisen auf die aktuelle AGO-Empfehlung [1].

Ein erhöhtes Risiko, das vorzugsweise für den „Upfront“-Einsatz eines Aromatasehemmers spricht, besteht z. B. bei Patientinnen mit Lymphknoten-Befall (pN+), bei Nachweis eines G3-Karzinoms oder eines hohen Ki-67-Werts. Weiterhin sollte auch bei invasiv lobulärer Histologie ein Aromatasehemmer „upfront“ eingesetzt werden [13, 14]. Im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie, ist ein Aromatasehemmer grundsätzlich zu erwägen, wenn sicher eine permanent postmenopausale Situation vorliegt.

Erweiterte adjuvante endokrine Therapie

Die erweiterte adjuvante endokrine Behandlung über 5 Jahre hinaus ist unabhängig vom Menopausenstatus eine wichtige Option für Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko. Für prämenopausale Patientinnen, die unter der Therapie prämenopausal bleiben, bedeutet dies, dass sie über insgesamt 10 Jahre mit Tamoxifen behandelt werden können, falls ein erhöhtes Rezidivrisiko bei Erstdiagnose bestand. Die deutsche Expertengruppe stimmt hier dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zu.

Postmenopausale Patientinnen, die in den ersten 5 Jahren Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer erhalten haben, sollten bei moderatem bis hohem Rezidivrisiko vorzugsweise über weitere 2–5 Jahre mit einem Aromatasehemmer weiterbehandelt werden, sodass sie nach Switch von Tamoxifen auf den Aromatasehemmer diesen insgesamt über mindestens 5 Jahre bis maximal 8 Jahre eingenommen haben. Die Weiterbehandlung mit Tamoxifen lehnt die Mehrheit der St. Gallen-Panelisten für Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko ab. Die deutsche Expertengruppe stimmt jeweils mit Verweis auf die aktuelle AGO-Empfehlung zu [1], sieht aber in der Weiterbehandlung mit Tamoxifen eine Option bei schlechter Verträglichkeit des Aromatasehemmers.

Patientinnen, die im Rahmen der adjuvanten endokrinen Behandlung von Anfang an über 5 Jahre einen Aromatasehemmer erhalten haben, sollten im Falle eines erhöhten Rezidivrisikos für weitere 3–5 Jahre einen Aromatasehemmer erhalten. Die Dauer der erweiterten endokrinen Therapie mit dem Aromatasehemmer sollte von der Verträglichkeit, dem individuellen Risikoprofil der

Patientin und dem zu erwartenden absoluten Nutzen abhängig gemacht werden.

Die Mehrheit der St. Gallen-Panelisten lehnt auch in dieser Situation den Switch auf Tamoxifen im Rahmen der erweiterten adjuvanten endokrinen Behandlung ab. Da die Upfront-Gabe des Aromatasehemmers primär bei Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko eine Option ist, empfiehlt das St. Gallen-Panel zudem, die endokrine adjuvante Therapie nicht nach 5 Jahren zu beenden. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu, betont aber erneut, dass die Weiterbehandlung mit Tamoxifen eine Option bei schlechter Verträglichkeit des Aromatasehemmers sein kann [1]. Generell gilt, dass bei Nebenwirkungen unter endokriner Therapie ein frühzeitiger Wechsel erfolgen sollte, da bei klarer Indikation nach Nutzen-Risiko-Abwägung jede Form der endokrinen Therapie besser ist als ein Therapieabbruch.

Adjuvante Chemotherapie im Fokus

Im Fokus der St. Gallen-Abstimmung zur adjuvanten Chemotherapie stand die Frage, welche Patientinnen einen potenziellen Vorteil von der postoperativen Chemotherapie haben und diese erhalten sollten.

Die Prognose der Patientin und die Entscheidung für bzw. gegen eine adjuvante Chemotherapie sollten sich bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (pN0) an der immunhistochemisch bestimmten Tumorbiologie orientieren, die im Zweifelsfall durch eine Multigenexpressions-Testung ergänzt werden kann. Relative Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind ein schlecht differenzierter G3-Tumor, befallene Lymphknoten (pN+), ein hoher Ki-67-Proliferationsindex, ein sehr junges Alter der Patientin (< 35 Jahre) sowie eine geringe Hormonrezeptor-(HR-)Expression (< 10%). Die deutschen Experten stimmen den St. Gallen-Panelisten zu und ergänzen, dass anhand dieser Kriterien das Nutzen-Risiko-Profil für die jeweilige Patientin ermittelt werden muss.

Die Mehrheit der St. Gallen-Panelisten sieht auch in der extensiven lymphovaskulären Tumordinvasion eine relative Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Die deutschen Experten verweisen auf die aktuelle AGO-Empfehlung, wonach die lymphovaskuläre Tumordinvasion kein isolierter Risikofaktor für eine Chemotherapie-Indikation ist [1]. Die deutsche Expertengruppe sieht hier ohne zusätzliche Risikofaktoren keine zwingende Indikation für eine adjuvante Chemotherapie.

„Luminal B-like“ Mammakarzinome ohne HER2-Überexpression

Bei Patientinnen mit einem „luminal B-like“ Mammakarzinom stellt sich im klinischen Alltag immer wieder die Frage, ob zusätzlich zur endokrinen Behandlung eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei erhöhtem Rezidivrisiko indiziert [1]. Entsprechend stimmen die deutschen Experten der Mehrheit der St. Gallen-Panelisten zu, dass bei Patientinnen mit einem frühen „luminal B-like“ Mammakarzinom und prognostisch ungünstiger, immunhistochemisch bestimmter Tumorbiologie eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom Nodalstatus empfohlen werden sollte. Die deutschen Experten schränken das Votum insofern ein, dass bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall die Tumorgöße in die Entscheidung mit

einfließen sollte. Bei sehr kleinem Primärtumor (pT1a pN0) ohne negative Zusatzkriterien besteht aus deutscher Sicht keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie.

Die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten bestätigen noch einmal, dass Multigenexpressions-Analysen bei Patientinnen mit einem „luminal-B-like“ Mammakarzinom eine probate Methode sein können, ein erhöhtes 10-Jahres-Metastasierungsrisiko zu ermitteln und damit eine Chemotherapie-Indikation zu stellen. Einen Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie sieht die Mehrheit der St. Gallen-Panelisten bei niedrigem RS als gerechtfertigt an, wenn bei diesen Patientinnen keine oder maximal 3 Lymphknoten befallen sind. Die deutschen Experten stimmen dem mit Verweis auf die prospektiven Daten der TAILORx-Studie mit einem Follow-up von 5 Jahren [15] zu. Letztere werden durch die aktuellen Daten der deutschen Plan B-Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG) untermauert, ebenfalls mit einem Follow-up von knapp 5 Jahren [16, 17].

Die Ergebnisse beziehen sich jeweils speziell auf die Niedrigrisiko-Patientinnen mit einem RS von unter 11 mit keinem bzw. maximal 3 befallenen Lymphknoten und einem Follow-up von 5 Jahren. Bei intermediärem RS sind sich die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten einig, dass ein Verzicht auf die adjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen nur im Einzelfall diskutiert werden kann. Es sollten die Daten der TAILORx-Studie [15] bei Patientinnen mit intermediärem Score abgewartet werden (adjuvante Chemotherapie-Indikation ja/nein).

Erste prospektive Daten mit einem Follow-up von knapp 5 Jahren liegen für Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten auch für den MP-Score vor [18]. Demnach kann bei niedrigem Risikoprofil nach MP bei diesen Patientinnen (1–3 befallene Lymphknoten) anhand dieser vorläufigen Daten auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Für ROR und EP liegen keine prospektiven Daten vor. Allerdings liegt nach retrospektiven Daten prospektiver Studien mit dem EP das kumulative Metastasenrisiko bei „low risk“ nodalpositiven Patientinnen (knapp 20% der Patientinnen) unter alleiniger endokriner Therapie bei 5%. Das bedeutet, dass bei diesem Kollektiv ebenfalls auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann [9, 10]. Die deutschen Experten weisen ergänzend darauf hin, dass die Abstimmungsergebnisse der St. Gallen-Panelisten nicht immer konsistent sind mit den vorausgegangenen Abstimmungen zu den Multigenexpressions-Signaturen.

Die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten stimmen überein, dass eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit „luminal B-like“ Mammakarzinom (HER2-negativ), Anthrazyklin- und Taxan-basiert sein sollte.

Triple-negatives Mammakarzinom

Für Patientinnen mit frühem invasiv-duktalem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC: ER-, PR-, HER2-) sind adjuvant die etablierten Anthrazyklin/Taxan-haltigen Regime Therapie der Wahl. Das gilt unabhängig vom zugrunde liegenden Phänotyp des Mammakarzinoms und dem Tumorstadium (I–III) und aus deutscher Sicht für Patientinnen mit und ohne Keimbahnmutation (*BRCA1/2*-Mutation).

Eine knappe Mehrheit der St. Gallen-Panelisten sieht zudem beim TNBC auch eine Indikation für eine Platin-haltige adjuvante

Chemotherapie. Die deutschen Experten stimmen diesem Votum *nicht* zu, da derzeit keine Daten vorliegen, die den adjuvanten Einsatz eines Platin-haltigen Regimes rechtfertigen. Sie lehnen daher eine *BRCA1/2*-Testung zur Indikationsstellung für Carboplatin in der adjuvanten Situation ab. Der adjuvante Einsatz von Carboplatin ist aus deutscher Sicht eine Einzelfallentscheidung.

Bei Patientinnen mit TNBC ohne Lymphknotenbefall und sehr kleinem Primärtumor (pT1a pN0) kann auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden. Die deutschen Experten stimmen hier dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten mit Verweis auf aktuelle Studiendaten zu [19–21], die für TNBC-Patientinnen mit pT1a-pN0-Karzinom eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 90% zeigen. Die deutschen Experten verweisen zudem auf die NCCN-Guidelines, die für Patientinnen mit pT1a-Karzinomen ebenfalls keine Chemotherapie empfehlen [22].

Dosisdichte Regime (mit G-CSF-Support) können bei Patientinnen mit frühem TNBC eingesetzt werden, sind aber für die Mehrheit der Panelisten nicht die bevorzugte Option. Die deutschen Experten stimmen auch hier dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zu. Grundsätzlich empfehlen die deutschen Experten, Patientinnen mit frühem TNBC primär nicht adjuvant, sondern im Rahmen eines neoadjuvanten Konzepts zu behandeln. Ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert, empfiehlt die AGO eindeutig diese Behandlung neoadjuvant durchzuführen [1]. Für die neoadjuvante Behandlung ist der Vorteil der Hinzunahme von Platin sowohl für die Remissionsrate als auch für die Überlebenszeit in der GeparSixto-Studie unabhängig vom *BRCA*-Status nachgewiesen worden [23].

HER2-positives Mammakarzinom

Patientinnen mit frühem HER2-positiven Mammakarzinom nach den Vorgaben der ASCO/CAP-Richtlinien [24] und *mit* Lymphknotenbefall (N+) benötigen zusätzlich zur anti-HER2-gerichteten Behandlung eine Chemotherapie. Laut Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten sollte diese Anthrazyklin- und Taxan-haltig sein. Die deutschen Experten stimmen zu mit Verweis auf das Anthrazyklinfreie TCH-Regime (Docetaxel, Cyclophosphamid, Trastuzumab). Das TCH-Regime ist eine wirksame Therapieoption mit Vorteilen bei der kardialen Verträglichkeit gegenüber den Anthrazyklin/Taxan-basierten Regimen. Die aktuellen 10-Jahres-Daten der BCIRG-006-Studie unterstreichen dies [25]. Die AGO Mamma empfiehlt das TCH-Regime daher als valide Therapieoption [1]. Einigkeit besteht, dass die adjuvante Chemotherapie ein Taxan enthalten sollte.

Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom *ohne* Lymphknotenbefall (N0) besteht in der Regel ab dem Tumorstadium pT1b eine Indikation für eine adjuvante anti-HER2-gerichtete Behandlung – so das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten, dem die deutsche Expertengruppe zustimmt. Bei Patientinnen mit pT1a-Karzinom kann bei der Mehrheit der Patientinnen auf eine anti-HER2-gerichtete Therapie verzichtet werden. Die deutschen Experten stimmen den St. Gallen-Panelisten zu und verweisen auf die aktuelle AGO-Empfehlung [1].

Besteht bei Patientinnen mit pN0-Karzinomen mit HER2-Überexpression eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie ist die Kombination wöchentliches Paclitaxel (12 Zyklen) plus Trastuzumab eine valide Option. Das gilt unter anderem bei Tumoren bis

zu 2 cm, so das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten, dem die deutschen Experten jeweils zustimmen. Bei einer Tumorgröße von 2–3 cm ist das Abstimmungsergebnis weniger eindeutig, was der geringen Datenlage entspricht. Eine Mehrheit der St. Gallen-Panelisten sieht zudem in der 2er-Kombination Docetaxel/Cyclophosphamid plus Trastuzumab eine sinnvolle Therapieoption. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem *nicht* zu, da für dieses Regime keine ausreichende Datenlage besteht und es nicht zu den von der AGO empfohlenen Schemata gehört.

Adjuvante anti-HER2-gerichtete Therapie

Nach neoadjuvanter Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab/Pertuzumab (duale Antikörperblockade) sollten Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Trastuzumab weiterbehandelt werden. Die Gesamtdauer der anti-HER2-gerichteten Behandlung sollte inklusive der neoadjuvanten Therapie ein Jahr betragen. Derzeit besteht noch keine Indikation für den adjuvanten Einsatz der doppelten Antikörperblockade mit Trastuzumab/Pertuzumab. Die deutschen Experten stimmen dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten jeweils zu – vorbehaltlich der vielversprechenden Daten der APHINITY-Studie, die auf dem ASCO 2017 vorgestellt und aktuell publiziert wurden [26].

Erstmals wurde über den potenziellen Einsatz von anti-HER2-gerichteten biosimilaren Antikörpern abgestimmt. Mehrheitlich sehen die St. Gallen-Panelisten in den Biosimilars – so sie zugelassen sind – eine akzeptable Option für den (neo)adjuvanten Einsatz beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom. Die deutschen Experten stimmen dem zu. Auch hier wird auf die aktuellen Daten von der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) verwiesen [27, 28].

Neoadjuvante Therapie beim HER2-positiven bzw. triple-negativen Mammakarzinom

Aus deutscher Sicht wird das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zum Stellenwert der neoadjuvanten systemischen Therapie sehr begrüßt. Sowohl für die Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom als auch für jene mit TNBC bestätigten die Panelisten mit überzeugender Mehrheit die neoadjuvante Therapie als das zu bevorzugende Therapiekonzept ab Stadium II, auch wenn eine brusterhaltende Operation möglich ist. Damit entspricht die St. Gallen-Abstimmung der AGO-Empfehlung [1], die dies schon vor 3 Jahren propagiert hat.

Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung sollten neoadjuvant eine Taxan-haltige Chemotherapie plus eine anti-HER2-gerichtete Behandlung erhalten. Über 80% der Panelisten sehen in der doppelten Antikörperblockade mit Pertuzumab/Trastuzumab eine empfohlene neoadjuvante Therapie in Kombination mit einem Taxan. Nur gut 30% würden Trastuzumab alleine zusätzlich zur Chemotherapie geben.

Für Patientinnen mit TNBC empfehlen die St. Gallen-Panelisten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Platin oder einem Alkylans bzw. eine sequenzielle Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen. Mehrheitlich sehen die St. Gallen-Panelisten auch im neoadjuvanten Einsatz des Albumin-gebundenen nab-Paclitaxel gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) ein mögliches, neoadjuvantes Regime für Patientinnen mit frühem TNBC. Das Regime hatte in der GeparSepto-Studie die Rate pathologischer

Komplettremissionen bei den TNBC-Patientinnen fast verdoppelt gegenüber dem Kontrollarm mit konventionellem Paclitaxel gefolgt von Epirubicin/Cyclophosphamid [29]. Die deutschen Experten stimmen den Abstimmungsergebnissen zur neoadjuvanten Behandlung des HER2-positiven bzw. triple-negativen Mammakarzinoms jeweils zu.

Post-neoadjuvante Therapiesituation

Sollte nach einer Anthrazyklin-/Taxan-haltigen NACT keine pCR resultieren, sondern noch invasiver Tumorrest in Brust und/oder Axilla verbleiben, werden derzeit Optionen einer „post-neoadjuvanten Therapie“ evaluiert. Für Patientinnen mit TNBC empfehlen 49% der St. Gallen-Panelisten in diesem Fall die adjuvante Weiterbehandlung mit Capecitabin. Die deutschen Experten stimmen diesem Votum, das auf den Daten der CREATE-X-Studie [30] basiert, *nicht* zu.

In der Studie [30] hatte sich zwar ein Vorteil für die adjuvant mit Capecitabin weiterbehandelten Patientinnen gezeigt, die Rahmenbedingungen der Studie sind jedoch nicht ausreichend transparent: So ist unter anderem nicht bekannt, wie die genaue Zusammensetzung der Studienpopulation war, mit welchen Dosen und welcher Zyklenzahl die Patientinnen behandelt wurden, wie viele Patientinnen eine Dosisreduktion oder Dosisverzögerung hatten und wie viele Patientinnen die neoadjuvante Behandlung abgebrochen hatten. Die deutschen Experten sehen daher im „post-neoadjuvanten“ Setting beim TNBC nur im Einzelfall und nach Absprache mit der aufgeklärten Hochrisiko-Patientin eine Option für den adjuvanten Einsatz von Capecitabin.

Das gilt aus deutscher Sicht nicht nur für den Einsatz von Capecitabin, sondern grundsätzlich für den Fall, dass eine Patientin mit TNBC keine pathologische Komplettremission (pCR) unter neoadjuvanter Therapie erzielt. Nur im Einzelfall sollten diese Patientinnen eine post-neoadjuvante Chemotherapie außerhalb von klinischen Studien erhalten. 55% der St. Gallen-Panelisten hatten hier für den Einsatz einer post-neoadjuvanten Chemotherapie gestimmt.

Angesichts der ungünstigeren Prognose von Patientinnen mit TNBC, die nicht oder nur wenig auf eine neoadjuvante Behandlung ansprechen, sollten diese – wenn möglich – im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Die deutschen Experten stimmen diesbezüglich dem St. Gallen-Votum zu.

Alopie vermeiden

Die Alopie ist eine häufige, von den Patientinnen gefürchtete Nebenwirkung der Chemotherapie. Aktuelle Studienergebnisse weisen darauf hin, dass sich durch konstantes Kühlen der Kopfhaut mit einer speziell entwickelten Kühlhaube der Haarausfall bei einem Teil der Patientinnen reduzieren bzw. sogar vermeiden lässt [31]. Die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten betrachten dies als eine interessante neue supportive Entwicklung.

Adjuvanter Einsatz einer „bone modifying“-Therapie

Der adjuvante Einsatz eines Bisphosphonats (Zoledronsäure alle 6 Monate oder orales Clodronat täglich) zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Patientinnen kann die krankheitsfreie Zeit (DFS) verlängern. Das gilt unabhängig von der Knochenmineraldichte der betroffenen Frau. In der Metaanalyse [32] zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate haben allerdings nur die Patientinnen mit Lymphknotenbefall von einer Bisphosphonat-Therapie profitiert.

Neu ist die Empfehlung, dass das auch für prämenopausale Patientinnen gilt, wenn diese im Rahmen der adjuvanten endokrinen Therapie zusätzlich ein GnRH-Analogon erhalten. Hintergrund dieser Empfehlung sind die Daten der österreichischen ABCSG-12-Studie [33]. In Ermangelung entsprechender Studiendaten besteht dagegen bisher keine Indikation für den adjuvanten Einsatz von Denosumab (60 mg, alle 6 Monate). Die deutschen Experten stimmen jeweils dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten zu.

Spezielle Situationen

Ältere Patientinnen

Die deutschen Experten stimmen dem St. Gallen-Votum zu, dass der Einsatz einer adjuvanten Standard(chemo)therapie nicht vom Alter der Patientin per se abhängig ist. Die Therapieentscheidung wird durch Komorbiditäten, die verbleibende Lebenserwartung, das Krankheitsstadium sowie die Präferenzen der Patientin beeinflusst. Entsprechend sehen die St. Gallen-Panelisten kein maximales Lebensalter für die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie.

Das gilt bei postmenopausalen Patientinnen auch für die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie, wenn die Patientin brusterhaltend operiert wurde, eine adjuvante endokrine Therapie geplant ist und eine Niedrigrisiko-Situation vorliegt mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall. Die Indikation für eine adjuvante Bestrahlung sollte sich an der Lebenserwartung (< 10 Jahre ja/nein) sowie an potenziellen Komorbiditäten orientieren.

Mammakarzinom und Schwangerschaft

Besteht nach abgeschlossener Primärtherapie der dringende Wunsch nach einer Schwangerschaft, kann eine adjuvante endokrine Behandlung – nach ausführlicher Aufklärung der Patientin – unterbrochen werden. Die aktuelle Datenlage empfiehlt, eine endokrine adjuvante Therapie zumindest für 18 Monate vor einer Schwangerschaft durchzuführen. Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass der Benefit der adjuvanten endokrinen Therapie mit der Therapiedauer korreliert. Auch für die Unterbrechung einer adjuvanten endokrinen Therapie gibt es bisher keine Daten zur onkologischen Sicherheit. Dies muss mit der Patientin explizit besprochen werden. Grundsätzlich sollte in die Beratung das individuelle Risiko eingehen. Bei bestehendem Kinderwunsch sollte

der Patientin im Rahmen der Therapieplanung eine Vorstellung in einem Kinderwunschzentrum ermöglicht werden.

Brustkrebs beim Mann

Mammakarzinome beim Mann sind in der Regel östrogenrezeptorpositiv und werden adjuvant mit Tamoxifen behandelt. Darüber hinaus ist die adjuvante Behandlung mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einem LHRH-Analogon eine Option, so das Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten, dem die deutschen Experten zustimmen. Keine Option ist dagegen die alleinige Behandlung mit einem Aromatasehemmer.

Genetische Testung auf Hochrisiko-Mutationen sinnvoll?

Die Frage, ob eine genetische Testung generell oder bei bestimmten Personengruppen zu empfehlen ist, wird immer wieder diskutiert. Grundsätzlich gilt, dass die Indikation zur genetischen Testung relativ ist, solange keine therapeutischen/prophylaktischen Konsequenzen daraus erfolgen. Die Abstimmungen der St. Gallen-Konsensuskonferenz fokussierten auf die genetische Testung von Hochrisiko-Mutationen, wie der *BRCA1/2*-Testung. Fast einstimmig votierten die Panelisten dafür, bei Frauen aus Hochrisiko-Familien (eindeutig positive Familienanamnese) eine genetische Testung zu empfehlen bzw. diese mit der Frau zu besprechen.

Die St. Gallen-Panelisten votierten mehrheitlich dafür, eine genetische Testung generell bei jungen Patientinnen mit einem Erst-erkrankungsalter unter 40 Jahren zu empfehlen. Die deutschen Experten sehen hier einen Unterschied zu den AGO-Empfehlungen [1]. Die AGO empfiehlt eine generelle Testung ohne positive Familienanamnese bei Patientinnen unter 36 Jahren [1]. Die niedrigere Altersgrenze basiert auf einer erhöhten *BRCA1/2*-Mutationswahrscheinlichkeit dieser Frauen von mindestens 10%.

Einigkeit besteht, dass ein Alters-Cut-off-Wert von unter 50 Jahren nicht geeignet ist, eine genetische Testung ohne Familienanamnese zu empfehlen. Eine generelle Indikation für eine Testung bei Patientinnen unter 50 Jahre besteht daher nicht. Anders sieht das bei Patientinnen mit TNBC aus. Hier empfehlen die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten eine genetische Testung, wenn die Patientin bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahre alt ist.

Die St. Gallen-Panelisten und die deutschen Experten stimmen überein, dass ein *BRCA1/2*-Mutationsnachweis die operative Therapieentscheidung sowie weitere prophylaktische Maßnahmen beeinflusst. Die St. Gallen-Panelisten sehen mehrheitlich auch einen Einfluss auf die systemische Therapie. Diesem Votum stimmen die deutschen Experten beim frühen Mammakarzinom *nicht* zu und verweisen auf die Empfehlungen der AGO zur neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie bei Patientinnen mit einem TNBC [1]. Die deutsche Expertengruppe ergänzt, dass neben der *BRCA1/2*-Testung auch eine Testung auf die Hochrisiko-Mutation *PALB2* eine Option bei positiver Familienanamnese und Patientinnen ≤ 35 Jahre ist.

Spezifische Interventionen hinsichtlich Ernährung und körperliche Aktivität?

Die deutschen Experten stimmen dem Mehrheitsvotum der St. Gallen-Panelisten *nicht* zu, dass Patientinnen mit Mammakarzinom eine spezielle Ernährungsdiät benötigen und verstärkt Sport treiben sollten. Grundsätzlich sollten deutliches Übergewicht vermieden und eine gesunde sportliche Aktivität sowie eine ausgewogene Ernährung unterstützt werden, um die Gesamtbefindlichkeit der Patientinnen zu verbessern. Über die normale Nachsorge hinausgehende Lebensstilinterventionen sind jedoch nicht zielführend, da keine Belege für eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos vorliegen noch ein positiver Effekt auf die brustkrebspezifische Überlebensrate belegt ist.

Danksagung

Das Post-St. Gallen-Treffen wurde von der Firma Aurikamed Institute GmbH organisiert und durchgeführt und durch einen inhaltlich nicht einschränkenden Grant der Firma Celgene GmbH, München, ermöglicht. Die Verantwortung für die Manuskripterstellung lag ausschließlich bei den Autoren des „writing committees“. Für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts danken die Autoren Frau Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen.

Interessenkonflikt

Prof. Michael Untch hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Jens Huber erhielt Honoraria von Celgene, Roche, Novartis, Hexal, Pfizer und TEVA. Prof. Christian Jackisch erhielt Travel Grant von Aurikamed. Prof. Andreas Schneeweiss erhielt Honoraria von Roche, Celgene, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, MCI Deutschland, Aurikamed und Georg Thieme Verlag. Prof. Nadia Harbeck erhielt Honoraria von Agendia, Amgen, Celgene, Genomic Health, Lilly, MSD, Nanostring, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz. PD Dr. med. Cornelia Liedtke erhielt Honoraria von Genomic Health, Roche, Celgene und führte Forschung durch mit Unterstützung von Eisai. Prof. Sara Brucker hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Peter Dall erhielt Honoraria von Roche, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, TEVA. Prof. Carsten Denkert erhielt Honoraria von AstraZeneca, Pfizer, Celgene, TEVA, Myriad und hat Aktien von Sividon Diagnostics, Cologne. Prof. Peter A. Fasching erhielt Honoraria von Amgen, Novartis, Roche, Pfizer und führte Forschung durch mit Unterstützung von Novartis. Prof. Tanja Fehm hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Bernd Gerber erhielt Honoraria von AstraZeneca, Novartis, Roche, Celgene. Prof. Wolfgang Janni hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Thorsten Kühn hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Diana Lüftner hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Volker Möbus erhielt Honoraria von Amgen, Roche, Celgene und führte Forschung durch mit Unterstützung von Amgen. Prof. Volkmar Müller erhielt Honoraria von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Nektar, Novartis, Roche, Teva und Janssen-Cilag. Prof. Achim Rody erhielt Honoraria von Roche, AstraZeneca, Pfizer, Celgene, Eisai, Novartis und Forschungsunterstützung von Eisai. Prof. Peter Sinn hat keinen Interessenkonflikt. PD Marc Thill

erhielt Honoraria von AstraZeneca, Celgene, Genomic Health, Novartis, Roche, Amgen, Teva, Myriad, pfmMedical, Pfizer, RTI Surgical, Boeinger Ingelheim und Forschungsunterstützung von Genomic Health. Prof. Christoph Thomssen erhielt Honoraria von AstraZeneca, Celgene, Genomic Health, Novartis, NanoString, Pfizer, Roche und Forschungsunterstützung von NanoString.

Literatur

- [1] Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs (Version 2017 1D). Online: www.ago-online.de; Stand: 23.03.2017
- [2] Jagsi R, Chadha M, Moni J et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3600–3606
- [3] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618
- [4] Online: www.astro.org; Stand: 24.04.2017
- [5] Online: www.estro.org; Stand: 24.04.2017
- [6] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Consensus Statement der ASTRO. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 2009; 74: 987–1001
- [7] Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264–273
- [8] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME 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. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–1310
- [9] Buus R, Sestak I, Kronenwett R et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX Recurrence Score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djw 149
- [10] Sestak I, Buus R, Cuzick J et al. Comprehensive comparison of prognostic signatures for breast cancer recurrence in TransATAC. *SABCS 2016*, S6-05
- [11] Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 436–446
- [12] Pagani O, Regan MM, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1358–1359
- [13] Cuzick J, Sestak J, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10 year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1135–1141
- [14] Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1101–1108
- [15] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–2014
- [16] Nitz U. Prospective WSG Phase III PlanB trial: Clinical outcome at 5-year follow up and impact of 21 Gene Recurrence Score result, central/local-pathological review of grade, ER, PR and Ki67 in HR+/HER2- high risk node-negative and -positive breast cancer. Vortrag ESMO/ECCO-Jahrestagung 2016, LBA 8

- [17] Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al. West German Study Group Phase III Plan B Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 24: 2341–2349
- [18] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729
- [19] Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2142–2150
- [20] Ignatov T, Eggemann H, Burger E et al. Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163: 111–118
- [21] Kolben T, Harbeck N, Wuerstlein R et al. Endocrine sensitivity is decisive for patient outcome in small node-negative breast cancers (BC) (pT1a,b) – results from the Munich Cancer Registry. *Breast* 2014; 24: 24–31
- [22] National Comprehensive Cancer Network. Online: www.nccn.org; Stand: 24.04.2017
- [23] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747–756
- [24] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997–4013
- [25] Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ et al. Ten-year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. *SABCS 2015, S5-04*
- [26] Von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
- [27] Pivot XB, Bondarenko I, Dvorkin M et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing SB3 with originator trastuzumab in patients treated by neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer. *ASCO 2017, Poster 509*
- [28] Stebbing J, Baranau YV, Baryash V et al. Double-blind, randomized phase III study to compare the efficacy and safety of CT-P6, trastuzumab biosimilar candidate versus trastuzumab as neoadjuvant treatment in HER2 positive early breast cancer. *ASCO 2017, Poster 510*
- [29] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 345–356
- [30] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2147–2159
- [31] Nangia J, Wang T, Niravath P et al. Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial. *SABCS 2016, S5-02*
- [32] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353–1361
- [33] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631–641