

Onkologie 2021 · 27:820–830
<https://doi.org/10.1007/s00761-021-00976-x>
 Angenommen: 21. Mai 2021
 Online publiziert: 25. Juni 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Andreas Schneeweiss^{1,2} · Jens Huober³ · Sara Y. Brucker⁴ · Wilfried Budach⁵ · Carsten Denkert⁶ · Peter A. Fasching⁷ · Renate Haidinger⁸ · Nadia Harbeck⁹ · Christian Jackisch¹⁰ · Wolfgang Janni¹¹ · David Krug¹² · Thorsten Kühn¹³ · Sibylle Loibl^{14,15} · Volkmar Müller¹⁶ · Marc Thill¹⁷ · Christoph Thomssen¹⁸ · Michael Untch¹⁹ · Cornelia Kolberg-Liedtke²⁰ · Diana Lüftner²¹

¹ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), Heidelberg, Deutschland; ² Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ³ Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz; ⁴ Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶ Pathologisches Institut, Philipps-Universität Marburg und Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Marburg, Deutschland; ⁷ Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁸ Brustkrebs Deutschland e. V., Hohenbrunn, Deutschland; ⁹ Brustzentrum, Frauenklinik, LMU Klinikum, München, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana-Klinikum Offenbach, Offenbach, Deutschland; ¹¹ Universitätsfrauenklinik Ulm, Ulm, Deutschland; ¹² Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ¹³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen, Deutschland; ¹⁴ German Breast Group, Neu-Isenburg, Deutschland; ¹⁵ Centrum für Hämatologie und Onkologie, Bethanien, Frankfurt/Main, Deutschland; ¹⁶ Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Deutschland; ¹⁷ Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Interdisziplinäres Brustzentrum, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main, Deutschland; ¹⁸ Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland; ¹⁹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin, Deutschland; ²⁰ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ²¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

Frühes Mammakarzinom: Aktuelle Strategien in der System- und Radiotherapie

17. Internationale St.-Gallen-Konsensuskonferenz vor dem Hintergrund deutscher Therapieempfehlungen diskutiert

Die mittlerweile 17. St.-Gallen(SG)-Konsensuskonferenz zur „Behandlung des frühen Mammakarzinoms“ (SG-BCC) stand unter dem Motto „Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer“. Sie griff damit ein Thema auf, das im klinischen Alltag eine immer größere Herausforderung darstellt, aber auch wichtige neue Perspektiven eröffnet. Der Konsensus basiert auf dem Mehrheitsvotum eines international zusammengesetzten Experten-Panels. Da die SG-BCC-Panelisten aus Ländern mit unterschiedlichen

Gesundheitssystemen und Ressourcen kommen, kommentiert eine deutsche Arbeitsgruppe die Abstimmungsergebnisse schon seit einigen Jahren vor dem Hintergrund der Therapieempfehlungen der Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO; [1]) sowie der deutschen S3-Leitlinie [22].

Die Behandlung des frühen Mammakarzinoms lässt sich dank neuer zielgerichtet wirkender Substanzen immer individueller auf die jeweilige Krankheitssituation abstimmen. Die diesjährige SG-

Anmerkung

Das Post-St.-Gallen-Treffen wurde von der Firma Aurikamed Institute GmbH organisiert und durchgeführt und durch einen inhaltlich unabhängigen Grant der Firmen AstraZeneca GmbH, Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH, Exact Sciences Deutschland GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Mylan Germany GmbH, Pierre Fabre Pharma GmbH, Veracyte, Inc. 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 Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen.

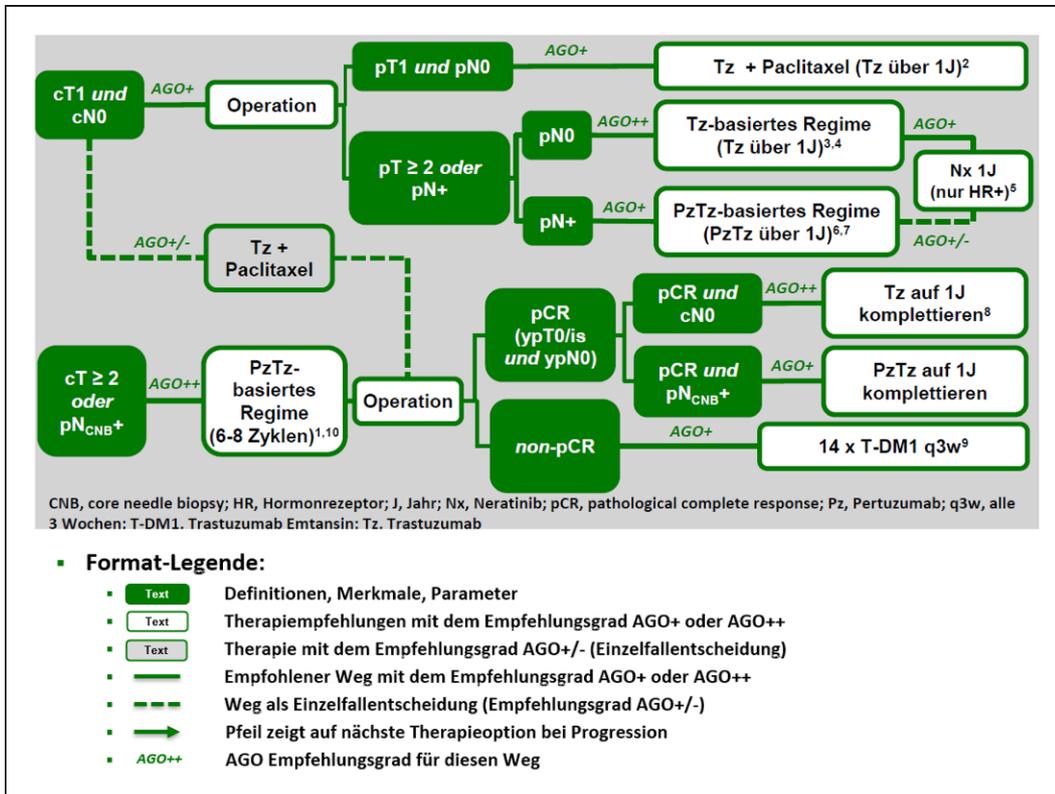


Abb. 1 ◀ Empfehlungen der AGO Mamma zur (neo-)adjuvanten Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom. (Mod. nach [1], Dia 635, Foto-Hinweis: Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma)

BCC griff diese Herausforderung auf und fokussierte auf diese Entwicklung. Ziel war es, einen internationalen Konsens zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms für den klinischen Alltag herzustellen. Das diesjährige SG-BCC-Panel umfasste 60 Brustkrebsexperten aus 25 Ländern, darunter 5 Panelmitglieder aus Deutschland (vgl. Kasten). Eine deutsche Arbeitsgruppe kommentiert die Abstimmungsergebnisse des SG-BCC-Panels mit Blick auf die Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO Mamma; [1]), die jedes Jahr aktualisiert werden. Thematisch umfasst der SG-BCC-Konsensus das gesamte Behandlungsspektrum des frühen Mammakarzinoms. Die vorliegende Publikation fokussiert auf die klinisch relevanten Herausforderungen im Rahmen der Systemtherapie sowie auf wegweisende Entwicklungen bei der Radiotherapie.

Neoadjuvante Systemtherapie

Allgemeine Überlegungen

Besteht eine Chemotherapieindikation ist das neoadjuvante Therapiekonzept in Deutschland das favorisierte Standardvorgehen beim frühen Mammakarzinom [1]. Die deutschen Expert*Innen stimmen daher dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten (60%) *nicht* zu, die gegen eine Favorisierung des neoadjuvanten Therapiekonzepts stimmten. Einigkeit besteht jedoch darin, dass das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Systemtherapie (NAST) nicht als alleiniger Surrogatendpunkt für die Zulassung eines Medikaments beim frühen Mammakarzinom dienen sollte. Das Erreichen einer pCR ist vielversprechend, aber eine Standardtherapie kann nur anhand von Überlebensdaten neu definiert werden.

Neoadjuvante Systemtherapie beim ER+-Mammakarzinom

Wird bei einer postmenopausalen Patientin mit Östrogenrezeptor-positivem und HER2-negativem (ER+/HER2-) Mammakarzinom und niedrigem Risiko, definiert anhand klinisch-pathologischer Kriterien plus ggf. einer Genexpressionsanalyse, ein neoadjuvantes Therapiekonzept verfolgt, votierten die SG-BCC-Panelisten fast einstimmig (98%) dafür, vorzugsweise eine endokrine Therapie und keine Chemotherapie einzusetzen. Auch die deutsche Expertengruppe sieht bei dieser Patientin keine Chemotherapieindikation. Die neoadjuvante endokrine Therapie (NET) ist jedoch in Deutschland kein Standard und nur Ausnahmesituationen vorbehalten [1].

Aus deutscher Sicht hat daher die weitere SG-BCC-Abstimmung keine Relevanz für den Klinikalltag in Deutschland. Hier befürworteten 74% der Panelisten, dass beim frühen ER+/HER2--Mammakarzinom eine Genexpressionsanalyse an Stanzbiopsien erfolgen sollte, um zu entscheiden, ob eine NET oder eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) eingesetzt

wird. Die deutschen Expert*Innen weisen darauf hin, dass eine Multigenignatur nur sinnvoll ist, wenn fraglich ist, ob eine Chemotherapieindikation besteht. Sie kann dann auch an der Stanzbiopsie erfolgen. Allerdings sollte im Vorfeld die Kostenübernahme geklärt werden.

Neoadjuvante Systemtherapie beim HER2+-Mammakarzinom

Mit deutlicher Mehrheit (85 %) lehnten es die SG-BCC-Panelisten ab, bei Patientinnen mit HER2+-Mammakarzinom im Stadium II ohne Lymphknoten(LK)-Befall (cN0) zusätzlich zur neoadjuvanten Taxan-/anti-HER2-basierten Therapie ein Anthrazyklin einzusetzen. Bei LK-Befall (c/pN+) befürworteten dagegen 54 % der SG-BCC-Panelisten neoadjuvant eine Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie zuzüglich einer Anti-HER2-Therapie. Im modifizierten Fall einer cN0-Patientin im Stadium II/III würden 35 % der Panelisten zusätzlich zum neoadjuvanten Taxan/Trastuzumab-Regime Anthrazyklin *plus* Pertuzumab geben. Knapp ein Viertel (24 %) entschied sich, nur Pertuzumab zu ergänzen und 27 % wollten Pertuzumab/Platin einsetzen.

Die AGO Mamma [1] stuft Anthrazyklin-freie und Anthrazyklin-haltige Standardregime in Kombination mit Trastuzumab plus Pertuzumab als äquieffektiv ein. Unterschiede bestehen bezüglich potenzieller Langzeitfolgen. Diese müssen mit der Patientin besprochen werden. Wird ein Anthrazyklin-freies Standardregime eingesetzt, kann aus deutscher Sicht ohne Nachteil für die Patientin auf den Einsatz von Anthrazyklinen verzichtet werden (Abb. 1; [1]). Bei LK-Befall bieten sich beispielsweise 6 Zyklen Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab plus Pertuzumab (TCHP) als Anthrazyklin-freies Standardregime an. Ein Teil der deutschen Expert*Innen bevorzugt bei höherem Risiko, zum Beispiel LK-Befall, immer noch eine Anthrazyklin-haltige Therapie.

Onkologe 2021 · 27:820–830 <https://doi.org/10.1007/s00761-021-00976-x>
© Der/die Autor(en) 2021

A. Schneeweiss · J. Huober · S. Y. Brucker · W. Budach · C. Denkert · P. A. Fasching · R. Haidinger · N. Harbeck · C. Jackisch · W. Janni · D. Krug · T. Kühn · S. Loibl · V. Müller · M. Thill · C. Thomssen · M. Untch · C. Kolberg-Liedtke · D. Lüftner

Frühes Mammakarzinom: Aktuelle Strategien in der System- und Radiotherapie. 17. Internationale St.-Gallen-Konsensuskonferenz vor dem Hintergrund deutscher Therapieempfehlungen diskutiert

Zusammenfassung

Hintergrund. Seit über 30 Jahren findet regelmäßig die internationale St.-Gallen(SG)-Konsensuskonferenz zur Behandlung des primären Mammakarzinoms (SG-BCC) statt. Bei diesem Konsens handelt es sich um ein Meinungsbild von Experten unterschiedlicher Länder und Fachdisziplinen.

Rationale. Vor diesem Hintergrund werden die Abstimmungsergebnisse des St.-Gallen-Konsensus-Panels bereits seit einigen Jahren 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.

Grundlage. Grundlage der Diskussion für den deutschen Klinikalltag sind die jährlich aktualisierten Therapieempfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemein-

schaft Gynäkologische Onkologie (AGO Mamma 2021) sowie die deutsche S3-Leitlinie.

Ergebnis. Die diesjährige 17. SG-BCC stand unter dem Motto „Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer“ und fokussierte auf die Herausforderung, die Behandlung des frühen Mammakarzinoms zielgerichteter an die individuelle Krankheitssituation zu adaptieren. Die vorliegende Publikation diskutiert die wichtigsten Ergebnisse der SG-BCC zur System- und Radiotherapie.

Schlüsselwörter

Konsensusempfehlungen 2021 · Behandlung des frühen Mammakarzinoms · Therapie-Deeskalation · Lokale Therapie · Systemtherapie

Early breast cancer: current strategies in systemic treatment and radiotherapy. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference discussed against the background of German recommendations

Abstract

Background. The St. Gallen (SG) International Consensus Conference on the treatment of patients with primary breast cancer (SG-BCC) has been held regularly for more than 30 years. As the international panel of the St. Gallen conference consists of experts from different countries and different disciplines, the consensus voting that results from these meetings represents an international cross-section of opinions.

Rationale. From the German perspective it is considered useful to discuss the results of the consensus voting with respect to the clinical routine in Germany.

Basis. The discussion is based on the German treatment guidelines of the Working Group of Gynecologic Oncology of the German

Cancer Society (AGO 2021) which are updated annually and the German S3 guideline.

Results. The topic of this year's 17th St. Gallen Consensus Conference was "Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer". The rationale behind this is that each treatment decision must also consider the cancer-specific situation of the individual patient. In this article, the most important results of the SG-BCC in systemic treatment and radiotherapy are discussed.

Keywords

Consensus recommendations 2021 · Treatment of early breast cancer · Treatment de-escalation · Local treatment · Systemic treatment

Neoadjuvante Therapie beim tripelnegativen Mammakarzinom (TNBC)

Beim frühen TNBC lehnten gut 60 % der SG-BCC-Panelisten den neoadjuvanten Einsatz von Carboplatin zusätzlich zu einem Anthrazyklin/Cyclophosphamid/Taxan-basierten Schema ab. Dies entspricht nicht den deutschen Empfehlungen. Laut AGO Mamma [1] ist eine neoadjuvante Platin/Taxan-haltige Chemotherapie eine wirksame Option beim frühen TNBC, die in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patientin und möglichen Nebenwirkungen eingesetzt werden kann („level of evidence“ [LoE] 1a, Grading [GR] A, AGO+).

Einigkeit besteht, dass Checkpointinhibitoren derzeit beim frühen TNBC außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden sollten [1]. Die deutsche Expertengruppe empfiehlt die Studienteilnahme (Alexandra, NeoMono; [10, 13]).

Postneoadjuvante Systemtherapie

Postneoadjuvante Therapie bei HER2-Positivität

Die SG-BCC-Panelisten und die deutsche Expertengruppe sind sich einig, dass eine Patientin mit HER2+-Mammakarzinom und klinisch suspekten Lymphknoten bei Erstdiagnose (cN+), die unter neoadjuvanter Chemotherapie plus Trastuzumab/Pertuzumab eine pCR erreicht, postneoadjuvant mit Trastuzumab und Pertuzumab weiterbehandelt werden sollte. War die Patientin bei Erstdiagnose cN0, kann dagegen postneoadjuvant auf die zusätzliche Pertuzumabgabe verzichtet werden. Die AGO Mamma empfiehlt die postneoadjuvante Trastuzumabgabe (komplettiert auf 12 Monate) mit Doppelplus (LoE 2a, GR C, AGO++) bei niedrigem Rezidivrisiko und die zusätzliche Gabe von Pertuzumab bei hohem Risiko (cN+: LoE 2b, GR C, AGO+; **Abb. 1**; [1]).

Die SG-BCC-Panelisten (89 %) und die deutschen Expert*Innen sind sich einig, dass für eine Patientin, die nach Standard-NAST *keine* pCR erreicht, die postneoadjuvante Weiterbehandlung mit

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) Standard ist (LoE 1b, GR B, AGO+; **Abb. 1**; [1]). Die Indikation für den postneoadjuvanten Einsatz von T-DM1 besteht auch bei kleinem Tumorrest (<5 mm; [25]).

Postneoadjuvante Therapie beim TNBC

Bei Patientinnen mit frühem TNBC und pCR nach NACT plus Immuntherapie sehen weder die SG-BCC-Panelisten (85 %) noch die deutschen Expert*Innen eine Indikation für den postneoadjuvanten Einsatz eines Checkpointinhibitors. Derzeit liegen keine Überlebensdaten aus klinischen Studien dazu vor. Erreicht die Patientin *keine* pCR, ist die postneoadjuvante Weiterbehandlung mit Capecitabin eine Option. Die deutschen Expert*Innen stimmen dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten (88 %) zu. Die AGO Mamma empfiehlt bis zu 8 Zyklen Capecitabin (LoE 1b, GR B, AGO+). Die Studienteilnahme wird empfohlen (LoE 5, GR D AGO+; [1]), zum Beispiel an der SASCIA-Studie [14].

Postneoadjuvante Therapie beim ER+/HER2--Mammakarzinom

Einstimmig (100 %) votierten die SG-BCC-Panelisten dafür, dass eine Patientin mit einem frühen, hormonsensiblen (ER+/HER2-) Mammakarzinom, die unter NET *keine* pCR in der Brust, aber ein gutes Ansprechen in der Axilla (pN0) erreicht hat, postneoadjuvant eine Chemotherapie erhalten sollte. – Die deutsche Expertengruppe betont, dass eine klassische (4- bis 6-monatige) NET in Deutschland kein Standard ist und primär älteren oder komorbiden Patientinnen vorbehalten sein sollte. Über die Indikation zur Chemotherapie entscheiden klassisch-pathologische Faktoren ggf. in Kombination mit einer Genexpressionsanalyse.

Radiotherapie im Fokus

Trend zur Deeskalation

Bei den Fragestellungen zur Radiotherapie deutete sich bei den SG-BCC-Ab-

stimmungen ein Trend zur Deeskalation an.

Einer routinemäßigen Boost-Bestrahlung nach brusterhaltender Operation (BEO) und Ganzbrustbestrahlung (WBRT) stimmten die SG-BCC-Panelisten mehrheitlich nur bei jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren zu sowie unabhängig vom Alter bei zusätzlichen Risikofaktoren. Dies entspricht den Empfehlungen der AGO Mamma, die den Boost für prämenopausale Patientinnen empfiehlt (LoE 1b, GR B, AGO++) und bei postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Risiko (LoE 2b GR B AGO+; [1]).

Die SG-BCC-Panelisten sahen die Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflussgebiete („regional nodal irradiation“ [RNI]) nach NAST beim TNBC bzw. HER2+-Mammakarzinom ab Stadium II nur bei erhöhtem Risiko: So besteht keine RNI-Indikation bei einer initialen cN0-Situation vor NAST und einer pCR unter NAST. Bei initialer cN1-Situation mit initialem Stadium III besteht dagegen unabhängig vom Therapieansprechen eine Indikation zur RNI. Im klinischen Stadium II mit folgender pCR sollte die Indikation zur RNI in Abhängigkeit weiterer Risikofaktoren mit der Patientin besprochen werden.

Moderate Hypofraktionierung: neue Perspektive beim invasiven Karzinom

Benötigt eine Patientin nach Mastektomie und sofortigem Brustaufbau eine Thoraxwandbestrahlung („post-mastectomy radiotherapy“ [PMRT]), sehen die SG-BCC-Panelisten (64 %) in der moderaten Hypofraktionierung ohne Einschränkungen eine geeignete Option. Die deutsche Expertengruppe verweist auf die deutlich eingeschränkte Datenlage. Die AGO Mamma hat sich zur Fraktionierung der PMRT nicht geäußert [1].

Beim ER+/HER2--Mammakarzinom im Stadium I/II votierten die SG-BCC-Panelisten nach brusterhaltender Operation (BEO) mit negativen Schnitträndern unabhängig vom Alter der Patientin mehrheitlich (72 %) für die moderat hypofraktionierte WBRT (15–16 Fraktionen) als bevorzugtes Fraktionierungs-

schema. Das entspricht der S3-Leitlinie und der Empfehlung der AGO Mamma [1, 22]. Die ultrahypofraktionierte WBRT mit nur 5 Fraktionen („ultra-short course WBRT“) analog den FAST- bzw. FAST-Forward-Studien [4, 5] favorisierten 9 % der SG-BCC-Panelisten. Laut AGO Mamma ist die ultrahypofraktionierte WBRT eine Option für individuelle Fälle (LoE 1b, GR B, AGO+/-), wenn eine hypofraktionierte Standard-WBRT nicht infrage kommt [1]. Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) unterstützt dies [20].

Die moderate Hypofraktionierung ist laut SG-BCC-Konsensus nicht nur eine geeignete Bestrahlungsart für die PMRT (90 %), sondern auch für die RNI (76 %). Für die kombinierte Bestrahlung der Brustwand mit den Lymphabflusswegen empfiehlt die deutsche Expertengruppe aufgrund der eingeschränkten Datengrundlage zur Hypofraktionierung derzeit die konventionelle Fraktionierung über 5 Wochen (LoE 1a, GR A, AGO++). Die hypofraktionierte RNI ist eine Option für den Einzelfall (LoE 2b, GR B, AGO+/-; [1]). Die derzeit laufenden Studien müssen abgewartet werden [2, 11, 12, 23].

Mehrheitlich sehen die SG-BCC-Panelisten (59 %) in der hypofraktionierten Bestrahlung eine Standardoption für Brust, Thoraxwand und Lymphabflussgebiete. Lediglich seltene Umstände wie eine erneute (zweite) Bestrahlung wurden hiervon ausgenommen [1]. Auf der SG-BCC wurde darauf hingewiesen, dass Hindernisse bei der Implementierung der Hypofraktionierung, wie zum Beispiel Abrechnungsmodelle, die auf der Anzahl der Bestrahlungsfractionen basieren, abgebaut werden müssen [19, 24].

Ältere Patientinnen mit Lebenserwartung > 10 Jahre

Die Frage, ob bei brusterhaltend operierten, älteren Patientinnen über 70 Jahre mit einem ER+/HER2--Mammakarzinom und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden sollte, wollten die SG-BCC-Panelisten weder generell bejahen (73 %) noch generell

verneinen (90 %). Ein Verzicht auf die zusätzliche Bestrahlung wurde mehrheitlich (88 %) bei älteren Patientinnen mit einem kleinen ER+/HER2--Mammakarzinom < 2,5 cm und niedrigem klinischem bzw. genomischem Risiko befürwortet. Aus deutscher Sicht erfordert die Entscheidung für bzw. gegen eine adjuvante Bestrahlung bei älteren Frauen mit Niedrigrisikomammakarzinom eine individuelle Abwägung von Nutzen, Risiko und dem Wunsch der Patientin im Sinne eines Shared Decision Making. Studiendaten liegen bislang nur mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu circa 10 Jahren vor [21]. Wichtige Alternativen sind für ältere Patientinnen in der oben genannten Konstellation die Teilbrustbestrahlung, im Einzelfall als intraoperative Radiotherapie (IORT), oder ggf. die ultrahypofraktionierte Bestrahlung [1].

Adjuvante Systemtherapie beim ER+-Mammakarzinom

Allgemeine Überlegungen

Die deutschen Expert*Innen stimmen dem SG-BCC-Mehrheitsvotum zu, dass Patientinnen mit einem Luminal-A- oder Luminal-B-like-Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall (pN0) unabhängig von der Tumorgöße – bereits bei Mikroinvasion – eine adjuvante endokrine Therapie erhalten sollten (SG-Mehrheitsvotum: 59 % bzw. 58 %). Besteht zusätzlich eine HER2-Positivität (ER+/HER2+; pN0), votierten die SG-BCC-Panelisten (51 %) ab einer Tumorgöße von 5 mm für den Einsatz einer adjuvanten anti-HER2-basierten Therapie. Gut 15 % würden die adjuvante anti-HER2-basierte Therapie unabhängig von der Tumorgöße geben. – Die AGO Mamma empfiehlt in dieser Situation (pN0; Tumor > 5 mm) den Einsatz von Trastuzumab als mögliche Option (LoE 2b GR B AGO+). Sie vergab eine klare Empfehlung für die anti-HER2-gerichtete Therapie ab einer Tumorgöße > 10 mm (LoE 1a GR A AGO++). Bei sehr kleinen HER2+-Karzinomen (≤ 5 mm) ist der adjuvante Einsatz von Trastuzumab risikoadaptiert individuell möglich (LoE 2b GR B AGO+/-; [1]).

Prämenopause: Wann besteht eine Indikation zur ovariellen Funktionssuppression (OFS)?

Die deutschen Expert*Innen stimmen dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten **nicht** zu, die mehrheitlich (71 %) bei prämenopausalen Patientinnen im klinischen Stadium II grundsätzlich eine OFS empfehlen. Bei einer Patientin < 40 Jahren würden sogar 94 % die zusätzliche OFS einsetzen. Laut Empfehlung der AGO Mamma ist die adjuvante endokrine Standardtherapie für die prämenopausale Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom bei niedrigem Rezidivrisiko Tamoxifen über 5 Jahre (AGO 1a, GR A, AGO++), während bei erhöhtem Rezidivrisiko die zusätzliche OFS als Standard empfohlen wird (LoE 2b, GR C, AGO++; **Abb. 2**). Weder Alter noch Tumorstadium spielen als Einzelfaktoren eine Rolle für die Risikoeinschätzung. Die Behandlung mit Tamoxifen plus OFS sollte nur so lange eingesetzt werden, wie sie von der Patientin vertragen wird und sie eindeutig prämenopausal ist. Besteht initial eine Chemotherapieindikation, ist dies ein Hinweis auf ein hohes Risiko. Nach Beendigung der Chemotherapie ist daher laut AGO-Empfehlung Tamoxifen plus OFS bzw. AI plus OFS eine Option bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten [1].

Weist eine Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom im Stadium II nach initialer Chemotherapie weiterhin einen prämenopausalen Hormonstatus auf, befürworteten 43 % der SG-BCC-Panelisten eine OFS (plus Tamoxifen), während 52 % die zusätzliche OFS nur bei hohem Risiko (Alter < 40 Jahre, Lymphknotenbefall [N+], hohes Ki-67 und/oder Luminal-B-Karzinom bzw. intermediäres oder hohes Risiko laut Genexpressionsanalyse) einsetzen würden. In einer separaten Abstimmung bestand Konsens, bei einer weiterhin prämenopausalen Patientin mit einem Rezidivrisiko, das eine Chemotherapieindikation begründet, im Rahmen der endokrinen Therapie eine OFS einzusetzen. Letztlich, so die deutschen Expert*Innen, spiegeln die Abstimmungsergebnisse wider, dass unabhängig vom Stadium zwischen Pa-

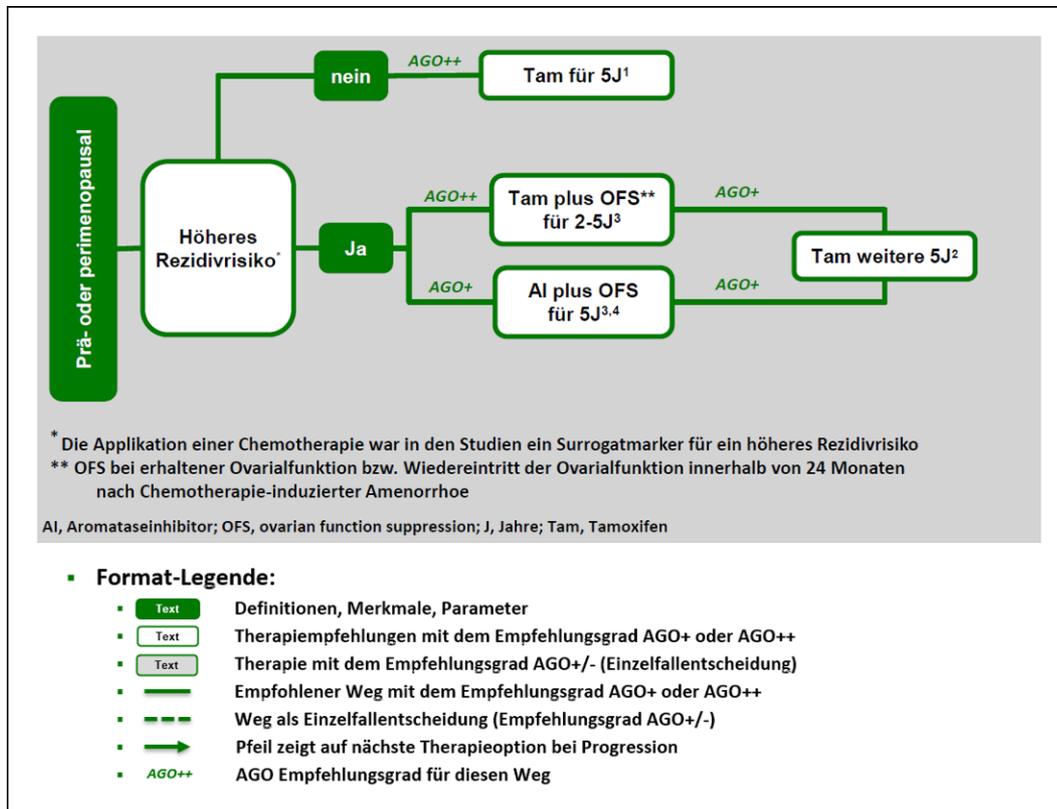


Abb. 2 ◀ Algorithmus der AGO Mamma zur adjuvanten endokrinen Therapie der prämenopausalen Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom. (Mod. nach [1]. Dia 637, Foto-Hinweis: Mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma)

tientinnen mit niedrigem und hohem Rezidivrisiko differenziert werden muss und nur bei erhöhtem Risiko eine OFS-Indikation besteht [1]. Die Chemotherapieindikation ist ein Surrogatmarker für ein hohes Risiko.

Können Multigensignaturen bei der Indikation zur OFS unterstützen?

Die deutschen Expert*Innen betonen, dass eine zusätzliche Indikation zur OFS unabhängig von der Risikoabschätzung mittels Genexpressionstest zu stellen ist. Bislang gibt es keine Daten, die einen Zusammenhang zwischen Indikation zur OFS und genomischem Testergebnis eindeutig belegen. Auch bei niedrigem genomischem Risiko kann, unabhängig vom LK-Befall, eine OFS-Indikation bestehen. Dies muss individuell abgewogen und mit der Patientin besprochen werden.

Die deutsche Expertengruppe kann sich daher dem SG-BCC-Mehrheitsvotum (53%) nicht komplett anschließen, dass bei einer prämenopausalen Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom oh-

ne LK-Befall und mit niedrigem genomischem Risiko zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer (AI) eine Indikation zur OFS besteht. Laut AGO Mamma [1] kann in dieser Situation bei individuell erhöhtem Rezidivrisiko eine Chemotherapie plus endokrine Therapie sinnvoll sein [27]. Keinen Konsens erzielten die SG-BCC-Panelisten, wenn besagte Patientin bei niedrigem genomischem Risiko (z. B. RS ≤ 25) 1–3 befallene LK aufweist. Während 17% eine orale endokrine Therapie plus OFS ablehnten, stimmten 30% für eine Chemotherapie mit oraler endokriner Therapie und gut 50% sahen sowohl in der zusätzlichen Chemotherapie als auch in der rein endokrinen Therapie adäquate Optionen. Die deutschen Expert*Innen empfehlen ergänzend, diese Patientinnen über die Ergebnisse der ADAPT-Studie [16] aufzuklären.

Bestimmung der Östradiolspiegel unter OFS?

Erhalten Patientinnen eine OFS, sollte laut SG-BCC-Panelisten (53%) routinemäßig der Östradiolspiegel gemessen

werden; 47% lehnten die routinemäßige Messung ab. Aus deutscher Sicht ist eine routinemäßige Messung nicht eindeutig indiziert. Eine Messung sollte nach Hysterektomie erfolgen, um den Menopausenstatus festzulegen, und sie kann bei endokriner Behandlung mit einem AI plus Gonadotropin-Releasing Hormon(GnRH)-Analogon sinnvoll sein, um die endokrine Suppression zu verifizieren.

Was tun nach 5 Jahren Tamoxifen/OFS?

Hat eine prämenopausale Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko über 5 Jahre adjuvant Tamoxifen plus OFS (ovarielle Funktionssuppression) erhalten, empfahlen fast 90% der SG-BCC-Panelisten, die Patientin über weitere 5 Jahre endokrin zu behandeln. Eine knappe Mehrheit (45%) favorisierte eine Monotherapie mit Tamoxifen, 41% wollten auf einen AI (plus OFS, bei weiterhin prämenopausaler Patientin) wechseln. Nur 4% würden Tamoxifen/OFS weitergeben. – Die deutschen Expert*Innen betonen,

Tab. 1 Beim frühen ER+/PR+/HER2--Mammakarzinom (T1–3 cm) wird der Einsatz einer Multigenesignatur in ausgewählten Fällen vom SG-BCC-Panel empfohlen. Zustimmung der deutschen Expert*Innen

Patientenprofil	Nie	Genexpressionsanalyse ... bei ausgesuchten Patienten
<i>Geschlecht</i>		
Mann	–	x (56%) ^a
Frau	–	x (72%)
<i>Menopausenstatus</i>		
Prämenopausal	–	x (67%)
Postmenopausal	–	x (64%)
<i>Nodalstatus</i>		
Negativ (N0)	–	x (63%)
1–3 befallene Lymphknoten (LK)	–	x (83%)
≥ 4 befallene Lymphknoten (LK)	x (79%) ^a	
<i>Tumorigradung</i>		
Niedrig/G1/günstig	–	x (60%)
Intermediär/G2/moderat	–	x (72%)
Hoch/G3/ungünstig	–	x (61%)

^aJeweils Mehrheitsvotum

dass es derzeit keine validen Daten für die erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) nach 5 Jahren Tamoxifen/OFS gibt, sehen aber nach 5-jähriger endokriner Therapie plus OFS in der Weiterbehandlung mit Tamoxifen allein eine mögliche Option (LoE 5, GR D, AGO+; **Abb. 2; [1]**).

Endokrine Therapiedauer bei Lymphknotenbefall

Für Patientinnen mit LK-Befall bei Erstdiagnose votierten die SG-BCC-Panelisten (87%) für eine über 5 Jahre hinausgehende endokrine Therapiedauer: Gut die Hälfte (53%) würde sogar insgesamt 10 Jahre endokrin behandeln. Laut Empfehlung der AGO Mamma ist eine adjuvante endokrine Therapiedauer über 5 Jahre grundsätzlich Standard (AGO++; [1]). Eine über 5 Jahre hinausgehende Therapiedauer erfordert eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung (AGO++). Therapiedauer, Therapiewahl und ggf. die Sequenz (AI oder Tamoxifen) hängen vor allem vom Menopausenstatus, der Therapieverträglichkeit, dem Rezidivrisiko und dem Wunsch der Patientin ab [1].

CDK4/6-Inhibitoren in der Adjuvanz eine Option?

CDK4/6-Inhibitoren sind bislang in Deutschland nicht für die adjuvante Behandlung des ER+/HER2--Mammakarzinoms zugelassen. Positive Studiendaten liegen für den adjuvanten Einsatz von Abemaciclib aus der monarchE-Studie vor [26]. Die Nachbeobachtungszeit liegt jedoch noch unter 20 Monate. Dennoch befürworteten 54% der Panelisten, bei Patientinnen mit mindestens 4 befallenen LK zusätzlich zur adjuvanten endokrinen Therapie Abemaciclib einzusetzen. Bei Patientinnen mit 1–3 befallenen LK und weiteren Risikofaktoren (z. B. G3 und/oder T3 oder hohem Ki-67-Wert) lehnten dagegen 54% der SG-BCC-Panelisten den adjuvanten Einsatz von Abemaciclib ab. – Die AGO Mamma sieht im adjuvanten Einsatz von Abemaciclib über 2 Jahre zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie im Einzelfall eine Option, zum Beispiel bei erhöhtem Rückfallrisiko und wenn die Einschlusskriterien der monarchE-Studie erfüllt sind (LoE 2b, GR C, AGO+/-; [1]).

Wann sollte eine Genexpressionsanalyse durchgeführt werden?

Genexpressionsanalysen können beim frühen ER+/HER2--Mammakarzinom unter bestimmten Voraussetzungen die Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapieindikation unterstützen. Bei einer für eine Chemotherapie geeigneten Patientin mit frühem ER+/HER2--Mammakarzinom (Tumorgöße 1–3 cm) empfahlen die SG-BCC-Panelisten mehrheitlich in *aussgesuchten* Fällen eine Genexpressionsanalyse (**Tab. 1**). Ab 4 befallenen Lymphknoten lehnten sie mehrheitlich (79%) den Einsatz einer Multigenesignatur beim ER+/HER2– primären Mammakarzinom (1–3 cm) ab.

Die Abstimmungsergebnisse der SG-BCC-Panelisten stimmen mit den AGO-Empfehlungen überein [1]. Die deutsche Expertengruppe ergänzt, dass aufgrund der schlechten Datenlage bei Männern für diese nur Analogieschlüsse möglich sind. Zudem sind Genexpressionsanalysen aufgrund der prospektiven Datenlage nur für Patienten mit maximal 3 befallenen Lymphknoten eine Option [1].

Postmenopausale Patientin: Wann besteht eine Indikation zur Chemotherapie?

Studien wie ADAPT [16], MINDACT [7], TAILORx [27] und RxPONDER [17] haben den Stellenwert der endokrinen Therapie ± Chemotherapie beim ER+/HER2--Mammakarzinom untersucht. Die deutschen Expert*Innen stimmen den SG-BCC-Panelisten (79%) zu, dass *postmenopausale* Patientinnen mit ER+/HER2--Mammakarzinom und niedrigem genomischem Risiko und/oder einem RS ≤ 25 *keine* Chemotherapie benötigen. Die deutschen Expert*Innen ergänzen: Ist eine Genexpressionsanalyse indiziert, weil die klassischen klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgöße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER/PR sowie HER2) keine Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie ermöglichen, sollte der Empfehlung, die sich daraus ergibt, gefolgt werden. Zudem kann die Patientin über die Studien ADAPTlate [8] und/oder ADAPTCycle

[9] informiert werden, die diese Thematik untersuchen.

Vor dem Hintergrund der Studienergebnisse sahen die SG-BCC-Panelisten für postmenopausale Patientinnen im Stadium III unabhängig von Biomarkern (68 %) sowie bei großem Tumolvolumen, zum Beispiel N3 (≥ 10 befallene LK) oder T3N2 (96 %), eine Chemotherapieindikation zusätzlich zur endokrinen Behandlung. – Die deutsche Expertengruppe stimmt hier jeweils zu, da in der klinischen Hochrisikosituation grundsätzlich eine Chemotherapieindikation besteht.

Hat besagte postmenopausale Patientin im Stadium III dagegen ein G1/2-Karzinom mit lobulärer Histologie, bejahten nur noch 48 % der SG-BCC-Panelisten eine Chemotherapieindikation, 52 % lehnten diese ab. Handelt es sich um ein G1-Niedrigrisiko-Karzinom mit einem Ki-67 < 10 %, waren 63 % gegen eine Chemotherapieindikation. Mit Blick auf den RS lehnten 61 % der SG-BCC-Panelisten bei einem RS < 11 eine Chemotherapie ab, während 58 % einer Chemotherapieindikation bei einem RS < 25 zustimmten. Aufgrund der limitierten Angaben in der Fragestellung ist hier aus deutscher Sicht jeweils keine differenzierte Stellungnahme möglich. Dies spiegelt sich auch in den ambivalenten Abstimmungsergebnissen wider. Die deutschen Expert*Innen ergänzen, dass die Chemotherapieentscheidung nicht von der Histologie abhängt, sondern von den bekannten klinisch-pathologischen Faktoren und ggf. einer Genexpressionsanalyse.

Favorisierte Chemotherapie-regime beim ER+/HER2--Mammakarzinom

Besteht bei einer Patientin mit ER+/HER2--Mammakarzinom ohne LK-Befall im Stadium I/II eine Chemotherapieindikation, empfahlen die SG-BCC-Panelisten (34 %) ein Anthrazyklin/Cyclophosphamid/Taxan-basiertes Regime und weitere 6 % ein dosisdichtes Anthrazyklin-haltiges Regime. Ein Anthrazyklin-freies Regime mit entweder 4 (32 %) oder 6 Zyklen (12 %) Taxan/Cyclophosphamid (TC) favorisierten

44 % der Panelisten. Das breite Abstimmungsvotum entspricht den Empfehlungen der AGO Mamma [1]. Die deutschen Expert*Innen verweisen auf die Standardtherapien der AGO Mamma [1]. Welche Chemotherapie eingesetzt wird, muss individuell mit der Patientin und unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen entschieden werden. Anthrazyklin-freie Standardchemotherapien gelten bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall grundsätzlich als äquieffektiv zu den Anthrazyklin-haltigen Standardtherapien. Für das TC(Docetaxel/Cyclophosphamid)-Schema ist allerdings nur bei Gabe von 6 Zyklen eine Äquieffektivität zu den Standard-Anthrazyklin-Taxan-Sequenzen nachgewiesen. Auch für Patientinnen im lokal fortgeschrittenen Stadium bzw. mit hoher Tumorlast gelten Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Schemata als Therapie der Wahl. Anthrazyklin-haltige Regime werden im Zweifelsfall bevorzugt eingesetzt. Die deutschen Expert*Innen verweisen auf die entsprechenden Standardchemotherapien der AGO Mamma [1].

Adjuvante Systemtherapie beim ER--Mammakarzinom

TNBC und ER-/HER2+-Mammakarzinom

Für pN0-Patientinnen mit ER-negativem (ER-) und HER2+-Mammakarzinom empfahlen die SG-BCC-Panelisten (52 %) ab einer Tumorgöße von 5 bis 6 mm eine adjuvante anti-HER2-basierte Systemtherapie. Fast genauso viele (46 %) würden auch bei kleineren Läsionen (darunter 12 % bei Mikroinvasion) eine adjuvante Anti-HER2-Therapie einsetzen. Das insgesamt recht heterogene Abstimmungsverhalten spiegelt die unterschiedlichen Empfehlungen der AGO Mamma wider [1]. Die deutschen Expert*Innen ergänzen, dass diese Patientengruppe unabhängig von der Tumorgöße ein relevantes Rezidivrisiko aufweist [6, 15, 18]. Aktuelle retrospektive Daten [29] lassen vermuten, dass auch sehr kleine ER-/HER2+-Mammakarzinome (pT1a) von der adjuvanten Anti-HER2-Therapie profitieren. Han-

delt es sich um ein TNBC ohne LK-Befall (pN0), empfahlen die SG-BCC-Panelisten mehrheitlich (46 %) ab einer Tumorgöße von 5 mm eine adjuvante Systemtherapie. Auch hier stimmt die deutsche Expertengruppe zu. Die AGO Mamma [1] sieht bei pN0-Patientinnen mit TNBC ab einer Tumorgöße > 5 mm eine Chemotherapieindikation (LoE 2b, GR B, AGO+) und empfiehlt diese ab einer Tumorgöße > 10 mm als Standard (LoE 2b, GR B, AGO++), vorzugsweise als neoadjuvante Therapie [1].

Adjuvanter Einsatz der PARP-Inhibition bei BRCA1/2-Mutation?

Eine hoffnungsvolle therapeutische Perspektive ist beim frühen BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinom der Einsatz von Poly-ADP-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitoren. Fast die Hälfte (48 %) der SG-BCC-Panelisten würden den adjuvanten Einsatz von Olaparib beim BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinom befürworten, falls sich in der OlympiA-Studie [3] beim invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS) nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit ein absoluter Vorteil im Olaparibarm von > 5 % gegenüber dem Kontrollarm zeigen sollte. Aus deutscher Sicht sind PARP-Inhibitoren eine vielversprechende Option.

Testung auf BRCA1/2-Mutation für den Einsatz von Olaparib

Beim metastasierten Mammakarzinom hat der Nachweis einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn (gBRCA1/2) unmittelbare therapeutische Relevanz für den Einsatz eines PARP-Inhibitors. Nachdem beim frühen Mammakarzinom die OlympiA-Studie ([3]; NCT02032823) mit dem PARP-Inhibitor Olaparib ihren primären Endpunkt erreicht hat [28], stimmt die deutsche Expertengruppe dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten (56 %) grundsätzlich zu, zukünftig alle Patientinnen, die für eine adjuvante Behandlung mit Olaparib infrage kommen, genetisch zu testen.

Internationales SG-BCC-Panel 2021

Vorsitz: Eric P. Winer (USA)
 Co-Vorsitz: Harold Burstein (USA), Giuseppe Curigliano (Italien), Michael Gnant (Österreich), Meredith Regan (USA), Beat Thürlimann (Schweiz), Walter Weber (Schweiz)
 Stephan Aebi (Schweiz); Fabrice André (Frankreich); Carlos Barrios (Brasilien); Jonas Bergh (Schweden); Hervé Bonnefoi (Frankreich); Denisse Bretel Morales (Peru); **Sara Y. Brucker (Deutschland)**; Harold Burstein (USA); David Cameron (GB); Fatima Cardoso (Portugal); Lisa Carey (USA); Boon Chua (Australien); Eva Ciruelos (Spanien); Marco Colleoni (Italien); Giuseppe Curigliano (Italien); Suzette Delaloge (Frankreich); **Carsten Denkert (Deutschland)**; Peter Dubsy (Schweiz); Bent Ejlersen (Dänemark); Eun Sook Lee (Südkorea); Florian Fitzal (Österreich); Prudence Francis (Australien); Viviana Galimberti (Italien); Heba Gamal (Ägypten); Judy Garber (USA); Michael Gnant (Österreich); William J. Gradishar (USA); Bahadir Gulluoglu (Türkei); **Nadia Harbeck (Deutschland)**; Chiun-Sheng Huang (Taiwan); **Jens Huober (Deutschland)**; Andre Ilbawi (WHO Cancer Control Program); Steven Johnston (GB); **Sibylle Loibl (Deutschland)**; Monica Morrow (USA); Ann H. Patridge (USA); Martine Piccart (Belgien); Philip Poortmans (Belgien); Aleix Prat (Spanien); Meredith Regan (USA); Isabella Rubio (Spanien); Hope Rugo (USA); Emiel J.T. Rutgers (Niederlande); Felix Sedlmayer (Österreich); Vladimir Semiglazov (Russland); Zhiming Shao (VR China); Tanja Spanic (Europa Donna); Petra Tesarova (Tschechische Republik); Beat Thürlimann (Schweiz); Sergei Tjulandin (Russland); Masakazu Toi (Japan); Maureen Trudeau (Kanada); Nicholas Turner (GB); Inez Vaz Luis (Frankreich); Giuseppe Viale (Italien); Toru Watanabe (Japan); Walter Weber (Schweiz); Eric P. Winer (USA); Binghe Xu (VR China); Jiang Zefei (VR China)

Adjuvante Systemtherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Wann Trastuzumab und wann zusätzlich Pertuzumab?

Patientinnen mit HER2+-Mammakarzinom benötigen bei Chemotherapieindikation in der Regel auch eine adjuvante anti-HER2-gerichtete Behandlung. Die AGO Mamma empfiehlt eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie für Patientinnen ohne LK-Befall ab einer Tumorgroße von mehr als 5 mm (6 mm bis 10 mm: LoE 2b, GR B, AGO+; > 10 mm:

LoE 1a, GR A, AGO++). Bei HER2+-Mammakarzinomen ≤ 5 mm muss im Einzelfall abgewogen werden (LoE 2b, GR B, AGO+/-). Die adjuvante Gabe von Trastuzumab/Pertuzumab wird bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall (pN+) empfohlen (LoE 1b, GR B, AGO+) und ist nur im Einzelfall bei erhöhtem Risiko eine Option für Patientinnen ohne LK-Befall (LoE 1b, GR B, AGO+/-; [1]). Die deutsche Expertengruppe stimmt daher dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten (94%) zu, dass Patientinnen mit HER2+-Mammakarzinom ohne LK-Befall adjuvant Trastuzumab (ohne Pertuzumab) erhalten sollten.

Adjuvante Indikation für Neratinib?

Den adjuvanten Einsatz von Neratinib bei (neo-)adjuvant mit Trastuzumab/Pertuzumab und/oder mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) vorbehandelten Patientinnen befürworteten 63% der SG-BCC-Panelisten bei nachgewiesenem positivem ER-Status (ER+) und hohem Rezidivrisiko (zum Beispiel ≥ 4 befallene LK). Die AGO Mamma empfiehlt bei Patientinnen mit ER+/HER2+-Mammakarzinom, die bereits ein Jahr Trastuzumab erhalten haben, aber kein Pertuzumab und kein T-DM1, die Weiterbehandlung mit Neratinib für ein Jahr in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie als Option (LoE 1b, GR B, AGO+) und in der postneo-adjuvanten Situation im Einzelfall für Non-pCR-Patientinnen ohne Pertuzumab- und ohne T-DM1-Vorbehandlung (LoE 2b, GR B, AGO+/-; [1]). Aufgrund fehlender Daten gibt es keine Empfehlung zum Einsatz von Neratinib nach Pertuzumab- und T-DM1-Vorbehandlung. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum der SG-BCC-Panelisten zu, da die AGO Mamma eine mögliche Indikation bei ER-Positivität und erhöhtem Risiko sieht. Die potenziellen Nebenwirkungen von Neratinib sollten vorab mit der Patientin besprochen werden.

Oligometastasierung

Kurativer Ansatz bei isolierter Metastasierung

Bei einer Patientin mit einem Mammakarzinom im klinischen Stadium T2N1 und einer isolierten Knochenmetastase empfahlen die SG-BCC-Panelisten (85%) einen kurativen Therapieansatz mit optimaler Systemtherapie und Bestrahlung der isolierten Metastase. Handelt es sich um eine isolierte Metastase, die lokal behandelbar ist, empfahlen die SG-BCC-Panelisten (82%) zusätzlich eine gezielte und optimale Behandlung der isolierten Metastase. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem maximal kurativ intendierten Ansatz jeweils zu. Sobald bei Oligometastasierung eine Chance auf eine Langzeitremission durch eine multimodale Therapie besteht, sollte nach eingehender Aufklärung der Patientin versucht werden, diese zu nutzen.

Auch bei 3–5 Metastasen intensiviert behandeln

Werden bei einer Patientin (cT2N1) multiple (≥ 3) mittels Feinnadelbiopsie gesicherte Knochenmetastasen diagnostiziert und ist der Tumor in Brust und Axilla nach 6-monatiger systemischer Therapie klinisch nicht mehr nachweisbar bei gleichzeitig exzellentem klinischem Ansprechen im Knochen, empfehlen die SG-BCC-Panelisten (69%) bezüglich der lokalen und lokoregionären Kontrolle ein palliatives Konzept. Aus Sicht der deutschen Expert*Innen ist ein kuratives Konzept bei mehr als 3 Metastasen fraglich. Gleichwohl gelten 3–5 Metastasen per Definition als Oligometastasierung. Die deutschen Expert*Innen stimmen dem Mehrheitsvotum für ein palliatives lokoregionäres Konzept *nicht* zu, sondern empfehlen mindestens die Diskussion der Fortführung eines multimodalen Ansatzes in kurativer Intention bzw. mit dem Ziel einer Langzeitremission.

Tumorsubtyp ohne Einfluss auf das Therapiekonzept

Aus Sicht der SG-BCC-Panelisten ist der Tumorsubtyp mitentscheidend für das Therapiekonzept bei einer Oligometastasierung. Aus deutscher Sicht sollte die Entscheidung *nicht* vom Subtyp abhängig gemacht werden. Der Subtyp, insbesondere der molekulare Subtyp, entscheidet vielmehr darüber, welche therapeutischen Möglichkeiten verfolgt werden sollten, um eine kurative Chance zu wahren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD)
Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg, Deutschland
andreas.schneeweiss@med.uni-heidelberg.de

Writing Committee. A. Schneeweiss, J. Huober, P.A. Fasching, R. Haidinger, N. Harbeck, C. Jackisch, W. Janni, D. Krug, T. Kühn, M. Thill, C. Thomssen, M. Untch, C. Kolberg-Liedtke und D. Lüftner

St. Gallen Panel Expert. aus Deutschland S.Y. Brucker, C. Denkert, N. Harbeck, J. Huober und S. Loibl

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Prof. A. Schneeweiss erhielt Honorare von Celgene, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, MSD, Tesaro, Lilly sowie Forschungsunterstützung von Celgene, Roche, AbbVie, Molecular Partner sowie Reiseunterstützung von Celgene, Roche und Pfizer. Prof. J. Huober erhielt Honorare von Celgene, Roche, Novartis, Hexal, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, Amgen, Eisai, MSD sowie Forschungsunterstützung von Celgene, Hexal, Novartis und Reiseunterstützung von Roche, Novartis, Daiichi und Celgene. Prof. P.A. Fasching erhielt Zuschüsse von Biontech, Cepheid sowie Honorare von Novartis, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Lilly, Pierre Fabre, Seagen, Roche, Hexal, Agendia. Prof. Dr. med. S.Y. Brucker erhielt Honorare von Roche, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Teva. Prof. Dr. med. W. Budach hat keinen Interessenkonflikt. Prof. Dr. med. C. Denkert erhielt Honorare von Novartis, Roche, MSD Oncology, Daiichi Sankyo, Molecular Health, AstraZeneca, Merck sowie Forschungsförderung (an die Institution) von Myriad Genetics und Roche. Er war Mitgründer und (bis 2016) Shareholder von Sividon Diagnostics. Er ist Mitentwerfer der VMscope-Software zur Bestimmung von Ki-67. R. Haidinger hat keinen Interessenkonflikt. Prof. N. Harbeck erhielt Honorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Seattle Genetics. Prof. C. Jackisch erhielt Honorare von

AstraZeneca, Lilly, Celgene, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche, Pierre Fabre und Forschungsunterstützung von Exact Sciences. Prof. W. Janni erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Genomic Health, Hexal, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Tesaro, Teva. Dr. med. D. Krug erhielt Honorare von Merck Sharp & Dohme. Prof. T. Kühn erhielt Honorare von Celgene, Roche, Pfizer sowie Forschungsunterstützung von Mammotome, Merit Medical, Pfizer. Prof. S. Loibl erhielt Honorare von AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Celgene, Chugai, Daiichi Sankyo, EirGenix, GSK, Immunomedics, Ipsen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Prime/Medscape, Puma, Roche, Samsung, Seagen, Teva, Vifor und hat einen Patentantrag (EP14153692.0) laufen. Prof. V. Müller erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, Seattle Genetics sowie für Beratertätigkeit von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Seattle Genetics, Neltar sowie Reisekosten von Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo und Forschungsunterstützung an den Arbeitgeber von Novartis, Roche, Seattle Genetics, Genentech. Prof. M. Thill erhielt Honorare und Reiseunterstützung von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, BiomUp, Celgene, Clearcut, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Grünenthal, Hexal, I-Med Institute, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, NeoDynamics, Norgine, Novartis, OnkoLive, OmniaMed, pfm medical, Pfizer, Roche, Seagen, Sysmex, Tesaro, Teva, RTI Surgical, Vifor und Forschungsunterstützung von Endomagnetics und Exact Sciences. Prof. C. Thomssen erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mylan, Nanostring, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma, Roche, Vifor und Forschungsunterstützung von American Diagnostica, Affymetrix, Nanostring. Prof. M. Untch: Honorare an den Arbeitgeber (für AdBoard-Teilnahme, Vorträge) sowie Reiseunterstützung von Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Janssen Cilag, Johnson & Johnson, Lilly Deutschland, Lilly International, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Odonate, Pfizer, PUMA Biotechnology, Riemser, Roche, Pierre Fabre, Novartis, AbbVie, Molecular Health, Agendia, GSK. Prof. C. Kolberg-Liedtke erhielt Honorare von Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai, SonoScape sowie Honorare für Beratertätigkeit von Phaon Scientific, Novartis, Pfizer, Celgene sowie Forschungsunterstützung von Roche, Novartis, Pfizer. Reiseunterstützung von Novartis und Roche sowie Anstellung bei Palleos Healthcare sowie Managing Director und Gesellschafterin bei Phaon Scientific. Prof. D. Lüftner erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Pfizer, Novartis, Amgen, Roche, L'Oréal, Teva, GSK und Eli Lilly.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbil-

dungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. AGO Kommission Mamma (2021) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
2. Alliance for Clinical Trials in Oncology (2021) Hypofractionated radiation therapy after mastectomy in preventing recurrence in patients with stage Ila-IIIa breast cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414970>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
3. Breast International Group (2021) Olaparib as adjuvant treatment in patients with germline BRCA mutated high risk HER2 negative primary breast cancer (Olympia). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
4. Brunt AM, Haviland J, Sydenham Metal (2018) FAST phase III RCT of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year results (CRUKE/04/015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102(5):1603–1604
5. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA et al (2020) Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 395(10237):1613–1626
6. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N et al (2011) Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 127(3):713–720
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729
8. ClinicalTrials.gov (2020) West German study group adj. dyn. marker-adjusted personalized therapy comparing abemaciclib + SOC ET vs. SOC ET in clinical or genomic high risk, HR+/HER2– EBC (ADAPTlate). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04565054>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
9. ClinicalTrials.gov (2020) West German study group adj. marker-adjusted personalized therapy comparing ET+ribociclib vs chemotherapy in intermediate risk, HR+/HER2– EBC (ADAPTcycle). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04055493>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
10. ClinicalTrials.gov (2021) Study to compare a mono atezolizumab window followed by a atezolizumab—CTX therapy with atezolizumab—CTX therapy (neoMmono). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04770272?term=neomono&draw=2&rank=1. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
11. Dana-Farber Cancer Institute (2020) Study of radiation Fractionation on patient outcomes After



- Breast REConstruction (FABREC) for invasive breast carcinoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422003>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
12. Danish Breast Cancer Cooperative Group (2020) Hypofractionated loco-regional adjuvant radiation therapy of breast cancer combined with a simultaneous integrated boost. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02384733>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
 13. German Breast Group (2021) A study comparing atezolizumab (anti PD-L1 antibody) in combination with adjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with operable triple-negative breast cancer (IMpassion030). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498716>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
 14. German Breast Group (2020) Sacituzumab govitecan in primary HER2-negative breast cancer (SASCIa). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595565>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
 15. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al (2009) High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 27(34):5700–5706
 16. Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S et al (2020) Neoadjuvant nab-paclitaxel weekly versus dose-dense paclitaxel followed by dose-dense EC in high risk HR+/HER2- early BC by: Results from the neoadjuvant part of ADAPT HR+/HER2- trial. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract No. GS4-03
 17. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al (2020) First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT). 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract No. GS3-00 (in patients (pts) with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder))
 18. Kang Y-J, Oh SJ, Choi H et al (2021) Clinical significance of HER2 status in T1bN0 breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 186(1):125–134
 19. Krug D, Vonthein R, Schreiber A et al (2020) Impact of guideline changes on adoption of hypofractionation and breast cancer patient characteristics in the randomized controlled HYPOSIB trial. *Strahlenther Onkol*. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01730-9>
 20. Krug D, Baumann R, Combs SE et al (2021) Moderate hypofractionation remains the standard of care for whole-breast radiotherapy in breast cancer: considerations regarding FAST and FAST-forward. *Strahlenther Onkol* 197(4):269–280
 21. Kunkler I, Williams LJ, Jack W et al (2020) 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. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract No. GS2-03
 22. Leitlinienprogramm Onkologie (2020) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
 23. M.D. Anderson Cancer Center (2020) Hypofractionated vs. conventional regional nodal radiation therapy for patients with invasive breast cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912312>. Zugegriffen: 18. Apr. 2021
 24. Marta GN, Ramiah D, Kaidar-Person O et al (2021) The financial impact on reimbursement of moderately hypofractionated postoperative radiation therapy for breast cancer: an international consortium report. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 33(5):322–330. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.12.008>
 25. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS et al (2019) Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 380(7):617–628
 26. O'Shaughnessy JA, Johnston S, Harbeck N et al (2020) Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract No. GS1-01
 27. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F et al (2015) Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014
 28. Tutt A, Garber JE, Kaufman B et al (2021) 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. *JCO*. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1
 29. Villasco A, Actis S, Borella F et al (2021) Evaluation of the efficacy of trastuzumab in patients with HER2 positive small (pT1mi/a) breast cancers. A multicenter retrospective study on 100 patients. *Breast* 56:S17–S18

Hier steht eine Anzeige.

