

Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus

Spectrum of Opinion of German Specialists on the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 2019)

Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens

Meinungsbild deutscher Experten zur 16. Internationalen St.-Gallen-Konsensus-Konferenz (Wien 2019)

OPEN
ACCESS



Authors

Michael Untch^{1*}, Christoph Thomssen^{2*}, Ingo Bauerfeind^{3**}, Michael Braun^{4**}, Sara Y. Brucker^{5**}, Ricardo Felberbaum^{6**}, Friederike Hagemann^{7**}, Renate Haidinger^{8**}, Arnd Hönig^{9**}, Jens Huober^{10**}, Christian Jackisch^{11*}, Hans-Christian Kolberg^{12**}, Cornelia Kolberg-Liedtke^{13*}, Thorsten Kühn^{14*}, Diana Lüftner^{15*}, Nicolai Maass^{16**}, Toralf Reimer^{17**}, Andreas Schneeweiss^{18*}, Eva Schumacher-Wulf^{19**}, Florian Schütz^{20**}, Marc Thill^{21*}, Rachel Wuerstein^{7**}, Peter A. Fasching^{22*}, Nadia Harbeck^{7**}

Affiliations

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin, Germany
- 2 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany
- 3 Interdisziplinäres Brustkrebszentrum, Frauenklinik, Klinikum Landshut, Landshut, Germany
- 4 Interdisziplinäres Brustzentrum, Frauenklinik, Rotkreuzklinikum München, München, Germany
- 5 Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen, Germany
- 6 Interdisziplinäres Brustzentrum Kempten – Allgäu (IBZK-A), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Kempten, Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Kempten, Germany
- 7 Brustzentrum, Frauenklinik der Universität München (LMU), München, Germany
- 8 Brustkrebs Deutschland e. V.
- 9 Brustzentrum, Frauenklinik, Katholisches Klinikum Mainz, Mainz, Germany
- 10 Universitätsfrauenklinik Ulm, Brustzentrum, Ulm, Germany
- 11 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana-Klinikum Offenbach, Offenbach, Germany
- 12 Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop gGmbH, Bottrop, Germany
- 13 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany
- 14 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen, Germany
- 15 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany
- 16 Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany
- 17 Brustzentrum, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock, Germany
- 18 Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie des Universitätsklinikum (UKHD), Fellow des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 19 Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin, Kronberg, Germany
- 20 Brustzentrum, Sektion Senologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 21 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main, Germany
- 22 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

* Writing Committee

** Steering Committee

St. Gallen Panel Expert

Key words

St. Gallen consensus 2019, early breast cancer, locoregional therapy, axilla, neoadjuvant treatment, systemic therapy

Schlüsselwörter

St.-Gallen-Konsensus 2019, frühes Mammakarzinom, lokoregionäre Therapie, Axilla, neoadjuvante Therapie, Systemtherapie

received 3.4.2019
revised 20.4.2019
accepted 21.4.2019

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0897-6457>
Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 591–604 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Correspondence

Prof. Dr. med. Michael Untch
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Onkologie
und Geburtshilfe mit Perinatalzentrum Level I, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Germany
michael.untch@helios-gesundheit.de

 Deutsche Version unter:
<https://doi.org/10.1055/a-0897-6457>

ABSTRACT

The results of the international St. Gallen Consensus Conference for the treatment of patients with primary breast cancer were discussed this year by a working group of leading breast cancer experts in view of the therapy recommendations for everyday clinical practice in Germany. Three of the breast cancer

experts are also members of this year's St. Gallen panel. The comparison of the St. Gallen recommendations with the annually updated treatment recommendations of the AGO 2019 as well as the S3 guideline is useful, since the recommendations of the St. Gallen panel represent the opinions of experts from various countries and disciplines. The recommendations of the S3 guideline and AGO are based on evidence-based research of the literature. This year's 16th St. Gallen conference featured the motto "Magnitude of clinical benefit". In addition to the evidence-based data, each therapeutic decision must also undergo a benefit/risk assessment of the patient's individual situation and be discussed with the patient.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der internationalen St.-Gallen-Konsensus-Konferenz zur Behandlung des primären Mammakarzinoms wurden auch dieses Jahr von einer Arbeitsgruppe führender Brustkrebsexperten vor dem Hintergrund der Therapieempfehlungen für den Klinikalltag in Deutschland diskutiert. Drei der Brustkrebsexperten 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 2019) sowie der S3-Leitlinie ist sinnvoll, da die Empfehlungen des St.-Gallen-Panels ein Meinungsbild von Experten unterschiedlicher Länder und Fachdisziplinen darstellen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie und AGO basieren dagegen auf einer evidenzbasierten Literaturrecherche. Die diesjährige 16. St.-Gallen-Konferenz stand unter dem Motto „Magnitude of clinical benefit“. Neben der evidenzbasierten Grundlage muss jede Therapieentscheidung auch einer Nutzen-Risiko-Abwägung für die individuelle Situation einer Patientin unterzogen und mit der Patientin besprochen werden.

Introduction

This year's 16th St. Gallen Conference on the "Primary treatment of early breast cancer" featured the motto "Estimating the magnitude of clinical benefit of local and systemic therapies in patients with Early Breast Cancer". The objective was to evaluate not only the relative benefit of a diagnostic or therapeutic intervention on the basis of evidence but also to make recommendations based on the potential *absolute* benefit (and possibly adverse effects, including long-term side effects) for the individual disease situation of a patient with early breast cancer.

This year's St. Gallen consensus panel was made up of more than 50 breast cancer experts from 23 countries. Five panel members came from Germany (► **Table 1**). The St. Gallen recommendations are based on a vote by the panelists. They answered the questions to be voted on with "yes" (agreement), "no" (rejection) or "abstention" (no opinion possible). In the case of other questions, it was possible to decide between several options available.

The objective is to develop a practice-based agreement of the majority of panel members in order to generate an international consensus for everyday clinical practice.

Since the panelists represent different areas of expertise and countries with different healthcare systems and resources, the consensus generally represents the opinions of these experts, even if the votes of the panel members are taking the currently available evidence into account. For an overview of the voting results, see also the article: [1]. In view of this, a German working group has already been commenting for several years on the voting results of the St. Gallen panelists in view of the current therapeutic recommendations of the National Guideline Commission of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AGO) [2] which updates its recommendations every year.

► **Table 1** International St. Gallen Panel 2019 – Participants of the international St. Gallen Consensus Panel.

Chair: Giuseppe Curigliano (Italy), Eric P. Winer (USA)

Consensus Writing Committee: Harold J Burstein (USA), Marco Colleoni (Italy), Giuseppe Curigliano (Italy), Carsten Denkert (Germany), Peter Dubsy (Austria/Switzerland), Michael Gnant (Austria), Sibylle Loibl (Germany), Martine Piccart-Gebhart (Belgium), Philip Poortmans (Netherlands/France), Meredith Regan (USA), Hans-Jörg Senn (Switzerland), Beat Thürlimann (Switzerland), Eric P. Winer (USA)

- Harold J. Burstein (USA) - Fabrice André (France) - Jonas Bergh (Sweden) - Hervé Bonnefoi (France) - Sara Y. Brucker (Germany) - Fatima Cardoso (Portugal) - Lisa Carey (USA) - Eva Ciruelos (Spain) - Marco Colleoni (Italy) - Giuseppe Curigliano (Italy) - Suzette Delaloge (France) - Carsten Denkert (Germany) - Angelo Di Leo (Italy) - Peter Dubsy (Austria/Switzerland) - Bent Ejlersen (Denmark) - Florian Fitzal (Austria) - Prudence Francis (Australia)	- Viviana Galimberti (Italy) - Heba Gamal (Egypt) - Judy Garber (USA) - William J. Gradishar (USA) - Karen Gelmon (Canada) - Bahadır Gulluoglu (Turkey) - Nadia Harbeck (Germany) - Daniel F. Hayes (USA) - Chiun-Sheng Huang (Taiwan) - Jens Huober (Germany) - Zefei Jiang (PR China) - Per Karlsson (Sweden) - Eun Sook Lee (Korea) - Sibylle Loibl (Germany) - Monica Morrow (USA) - Kent C. Osborne (USA) - Olivia Pagani (Switzerland) - Ann H. Patridge (USA) - Martine Piccart-Gebhart (Belgium)	- Philip Poortmans (Netherlands/France) - Kathleen Pritchard (Canada) - Meredith Regan (USA) - Emiel J. T. Rutgers (Netherlands) - Felix Sedlmayer (Austria) - Vladimir Semiglazov (Russia) - Zhiming Shao (PR China) - Ian Smith (Great Britain) - Petra Tesarova (Czech Republic) - Beat Thürlimann (Switzerland) - Masakazu Toi (Japan) - Andrew Tutt (Great Britain) - Giuseppe Viale (Italy) - Toru Watanabe (Japan) - Eric P. Winer (USA) - Timothy Whelan (Canada) - Binghe Xu (PR China)
---	--	--

Surgical Issues

Importance of margins

The surgical issues focused, among other things, on the importance of the margin for a possible subsequent reexcision or mastectomy, in order to achieve complete tumour resection. Two years ago – at the St. Gallen Consensus Meeting 2017 – a majority of the panel had voted that, in the case of an *unifocal* invasive residual tumour, resection with “no ink on tumour” is sufficient to avoid subsequent surgery. This year, a majority of panelists confirmed this vote (83.3%) for multifocal lesions as well – provided that the patient receives adjuvant radiation. The result of the vote corresponds to the current recommendations of the AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [committee of gynaecological oncology]) [2].

According to the majority vote of the St. Gallen panelists (73.3%), “No ink on tumour” also applies to patients with invasive lobular breast cancer irrespective of whether there are also extensive (62.5%) intraductal components (EIC: extended intraductal component). The German expert group agrees and adds that a concomitant ductal carcinoma in situ (DCIS) should always be completely removed. An evidence-based minimal distance for the extensive DCIS is currently not defined. The German experts stress that the prognosis is influenced by the invasive tumour and not by the DCIS.

In the case of a focal resection margin involvement of < 4 mm for DCIS or < 1 mm in width for the invasive carcinoma, just under half of the panelists in each case (48.9 and 45.5%) voted for a subsequent resection, while 38.3 and 43.2% rejected this. The German expert group points out that there is currently no evidence for the indication for a subsequent resection by means of a certain

extension of the tumour disease on the resection margin. As a general rule, a resection should be performed with free margins. In individual cases and after discussing the benefit and risk of treatment in view of the individual patient characteristics in the tumour board, a subsequent resection can be avoided.

Skin preservation: yes/no?

The panelists did not reach any consensus regarding the question of whether the skin can be preserved in the case of an infiltration of skin which, however, cannot be detected on imaging. It was additionally discussed whether the nipple-areola complex (NAC) can be preserved when the tumour is located in the retromamillary region. From the viewpoint of the German expert group, the issue only concerns the situation of a nipple-sparing mastectomy (NSM). The German experts point out that in the case of an R0 resection of the primary tumour, preservation of the nipple/areola is possible if this appears to be cosmetically reasonable. It is important that the question of nipple resection will be decided not only based on imaging, but rather clinically and, if necessary, supported by a retroareolar frozen section.

In the case of inflammatory breast cancer, the German expert group agrees with the majority vote (83.0%) of the St. Gallen panelists that mastectomy with removal of the affected skin should be the surgical standard. This also applies to patients with pathological complete remission (pCR) following primary systemic therapy (PST) for patients with inflammatory breast cancer.

Surgical Approach in the Axilla at Primary Surgery

Abstaining from SLNB?

The German experts and the St. Gallen panelists agree that an ultrasound of the axilla before surgery is useful for deciding whether or not a sentinel lymph node biopsy (SLNB) is indicated.

In patients older than 70 years, the majority (56.5%) of the St. Gallen panelists do not support SLNB when node status is clinically unsuspecting (cN0) and in the case of a small (T1) luminal A tumour. More than 80% of the panelists advocated for this in an elderly patient population only on the basis of comorbidities with reduced life expectancy and not due to age per se. For patients with a T2 tumour (luminal A-like), 89.4% of the St. Gallen panelists still recommend SLNB.

The German expert group points out that SLNB should currently be considered standard for all patients with clinically node-negative invasive breast cancer (cN0). This also applies to patients with small tumours (cT1) and a luminal A-like subtype and, as a general principle, applies independent of the patient's age. According to the AGO recommendation [2], elderly patients with a life expectancy of at least five years should receive the same therapy as younger patients. In the case of clinically relevant comorbidities or a life expectancy of less than five years, SLNB can be avoided. Each patient should make her own decision in this regard following appropriate explanations and a careful benefit/risk assessment. The data from the randomised studies INSEMA [3] and SOUND [4] should be awaited prior to changing the therapeutic standard. These studies compare a sentinel biopsy vs. no axillary surgery in patients with clinically unsuspecting axilla and planned breast-conserving surgery.

Approach in the axilla in the case of positive sentinel lymph nodes

For patients with a positive sentinel lymph node (SN), the therapeutic approach in the axilla was discussed based on various scenarios – axillary lymph node dissection (ALND) following mastectomy or breast-conserving surgery if the ACOSOG criteria (see [5]) are not met, and the importance of radiation if ALND is not performed.

A simple majority (47.9%) of the St. Gallen panelists would perform radiation of the axilla (LDA: lymphatic drainage area) in a patient with a T1/2 breast cancer and 1–2 macrometastatically involved SNs (SN+) following mastectomy according to AMAROS (see [6]) – provided that systemic standard therapy is adjuvantly planned. No additional intervention (surgery or radiation) in the axilla is recommended by 12.5%; 16.7% voted to perform the ALND.

The German expert group does not agree with the vote. Further treatment of the axilla is necessary in this situation. Three therapeutic options are available: Within the goal of tangential field radiation (PMRT: post-mastectomy radiation therapy), radiation of the chest wall with tangents up to 5 mm below the axillary vein (without ALND) is possible. The other options are radiation of the lymphatic drainage area according to AMAROS [6] or an

ALND. The optimal approach in this situation – following mastectomy – is currently still being investigated in controlled clinical studies. If radiation therapy of the chest wall is planned, ALND can be avoided if the radiation therapy is extended to the axilla.

According to a majority vote of the St. Gallen panelists, an ALND can be avoided in patients *following mastectomy* with macrometastases in the SN in the following situations:

- Patient with triple-negative breast cancer (TNBC) and 1–2 positive SNs, if radiation of the LDA is planned (majority vote: 70.8%).
- Patient with 1–2 positive SNs, positive hormone receptor (ER+ and/or PR+) and positive HER2 status (HER2+) as well as planned radiation of the LDA (majority vote: 83.3%).

By contrast, a majority of panelists recommend ALND if radiation of the chest wall but not LDA is planned in patients following mastectomy with 1–2 positive SNs (majority vote: 66.0%).

The German expert group recommends in patients with mastectomy and 1–2 positive SN further treatment of the axilla, either radiation or surgery (ALND). This applies independent of the intrinsic subtype. Currently ongoing studies on the target volume and radiation dose must be awaited in order to be able to make a clear and evidence-based recommendation.

ALND following primary BCT?

Approximately two-thirds (60.9%) recommend ALND in patients with a primary tumour > 5 cm and 1–2 positive SNs who have *breast-conserving* surgery and receive whole-breast radiation therapy (WBRT). The German expert group agrees, since the ACOSOG criteria are not met in this situation [5].

If these patients (T > 5 cm, 1–2 SN+, BCT, WBRT) additionally receive radiation of the regional lymph nodes, it is possible to refrain from ALND, according to the majority vote of the panelists (73.9%). The German expert group agrees with the vote of the panelists in an analogous conclusion to the AMAROS data [6] in terms of agreement with “expert level”.

Radiation therapy when ALND is avoided

A simple majority (41.7%) of the St. Gallen panelists voted for whole-breast radiation without additional radiation of the axilla (no high tangents) in the case of a patient with primary breast cancer (T < 5 cm) and 1–2 (macrometastatic) involved sentinel lymph nodes (SN) who have breast-conserving surgery but no ALND. The German expert group does *not* agree and refers to the AGO recommendation [2]. In this case, tangential field radiation of the breast 5 mm below the axillary vein which largely includes levels 1 and 2 is recommended (► Fig. 1).

Axillary Staging and Treatment before and after Primary Systemic Therapy (PST)

cN1 after PST

Slightly more than half of the St. Gallen panelists (54.2%) voted to abstain from ALND if 1–2 negative SNs are detected (43.8% did not agree) after PST (cN0) in patients with clinically and/or sono-

Radiation therapy of the axilla in patients with positive sentinel lymph nodes** without axillary dissection

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BCT and ACOSOG Z0011 criteria* met ► Radiation therapy of the breast including level 1 + 2 up to 5 mm below the axillary vein (PTV)	2b	B	++
BCT and ACOSOG Z0011 criteria* not met ► Radiation therapy of the axilla (analogous to AMAROS)	1b	B	+++
Following ME, RT of the chest wall indicated and ACOSOG Z0011 criteria* not met or ME and RT of the chest wall not planned ► Radiation therapy of the axilla (analogous to AMAROS)	1b	B	++
≥ 3 positive SLN ► Radiation therapy of the axilla (analogous to AMAROS)	1b	B	+

* Study participation recommended

** Macrometastases

* <T3, no palpable LNs, R0, 1–2 positive SNs, no extracapsular growth, no NACT

► **Fig. 1** AGO recommendation 2019 on the use of radiation therapy in patients with primary invasive breast cancer and positive SN without ALND [2]. Photo credit: Courtesy of AGO

graphically suspicious axillary lymph nodes before PST (cN1), while nearly all panelists (91.7%) considered SLNB alone to be sufficient if there are three or more negative SNs.

The German expert group recommends TAD (targeted axillary dissection) with prior clip placement in the lymph node which is histologically positive by core biopsy before PST, in patients with 1–2 negative SNs, because otherwise the false-negative rate (FNR) is too high [2]. If there are three or more negative SNs on frozen section, ALND can be avoided. In patients with 1–2 negative SNs false negative rate is > 10% and in patients with 3 and more negative SNs it is < 10%. On the other hand the goal to achieve a FNR < 10% should not lead to remove more non-SNs.

If the lymph node was marked before PST and if this target lymph node (TLN) is negative after PST, a majority of the St. Gallen panelists (92.1%) vote for abstaining from an ALND, if additional SNs were removed and were also negative. In this situation, the AGO recommends removing the SLN(s) as well as the TLN (targeted axillary dissection, TAD). If these lymph nodes are negative, an ALND can be avoided. Various validation studies are currently being performed to demonstrate the reproducibility of the method.

The St. Gallen panelists (majority vote 63.8%) and the German experts agree that in patients with histological proven node involvement at first diagnosis, an ALND is necessary if one out of three detected SNs has micrometastases and no radiation is planned. In this situation, there is a high risk that other lymph nodes beyond the SN are positive.

Radiation of the lymphatic drainage areas following PST

Most of the St. Gallen panelists (43.8%) voted in favour of radiation of the LDA in clinically node-positive patient (cN+) who converted to negative SN following PST, as a standard procedure. Approximately 17% do not consider radiation of the LDA to be a standard procedure and 22.9% voted for LDA radiation only if risk factors, such as a large primary tumour, vascular infiltration, a high number of suspicious LNs at first diagnosis were present. The German expert group basically agrees with this vote. In patients with complete remission (pCR) (ypT0/is ypN0) after PST, LDA radiation can be omitted. The German experts refer to the recommendations of the AGO (► Fig. 2) [2].

Focus on Partial Breast and Hypofractionated Radiation

The German expert group agrees with the simple majority vote (43.8%) of the St. Gallen panelists that the (accelerated) partial breast irradiation (PBI) is an option for patients who are classified as suitable according to the definition of the ASTRO (American Society of Radiation-Oncology) and GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Radiotherapy & Oncology) and who have a low risk of recurrence [7–10].

A majority of the St. Gallen panelists (52.1%) consider the hypofractionated radiation of the breast and chest wall to be a standard procedure for fundamentally all patients in whom adjuvant subsequent radiation is indicated. The German expert group explicitly agrees with this vote for breast-conserving surgery and refers to the insufficient data with regard to hypofractionated chest wall radiation. The German experts refer to the recommendations of the AGO [2].

The vote of the St. Gallen panelists as to whether hypofractionated radiation should also apply to radiation of the LDA is less clear. Only 36.2% consider this to be a standard procedure. Just under 30% (29.8%) were explicitly against and just as many panelists abstained from voting. From the German standpoint as well, hypofractionated radiation of the regional lymph nodes is not a standard procedure.

Radiation of the Axilla Following BCT

After BCT, the radiation of the lymphatic drainage area should always include the non-axillary lymph nodes (supraclavicular ± internal thoracic artery region) if at least four axillary lymph nodes are involved, according to the vote (93.8%) of the St. Gallen panelists. If “only” 1–3 axillary lymph nodes are positive, all regional lymphatic drainage areas should be included if additional prognostically unfavourable characteristics are present, such as a triple-negative breast cancer (TNBC) or residual tumour following PST, according to the majority vote (56.2%) of the panelists. The German expert group agrees.

Radiation therapy after NACT

Pre-therapeutic	Post-therapeutic	RT-BCT	PMRT	RT-lymphatic vessels	Oxford		
					LoE	GR	AGO
Locally advanced	pCR/no pCR	Yes	Yes	Yes	1a/1a/1a	A/A/A	++/+/++
cT1/2 cN1+*	ypT1+ or ypN1 + (no pCR)	Yes	Yes	Yes	1a/2b/2b	A/B/B	++/+/+
cT1/2 cN1+*	ypT0/is ypN0	Yes	Risk cases ¹		2b/2b/2b	B/B/B	+/+/+
cT1/2 cN0 (ultrasound mandatory)	ypT0/is ypN0	Yes	No	No	2b/2b/2b	A/B/B	+/-/-

Locally advanced: T3–4 or cN2–N3

¹ Criteria for a high risk of recurrence:

- ▶ pN0 premenopausal high risk: central or medial site, and (G2–3 and ER/PgR-negative)
- ▶ Pretherapeutically pN1a/cN+* high risk: central or medial site and (G2–3 or ER/PgR-negative) or premenopausal, lateral site and (G2–3 or ER/PgR-negative)

* Confirmed on core biopsy

▶ **Fig. 2** AGO recommendation 2019 on adjuvant radiation following NACT [2]. Photo credit: Courtesy of AGO

Radiation Therapy Following Mastectomy

Adjuvant radiotherapy after mastectomy includes radiation of the chest wall and the LDA. The question whether PMRT in patients with a pT3 pN0 carcinoma should be considered standard had a narrow majority of St. Gallen panelists (56.2 vs. 43.8%). In an additional (spontaneous) vote on site, 54.3% of the panelists voted for a case-by-case decision. The German expert group refers to the AGO (▶ **Fig. 3**). This applies only to pT3pN0 patients with additional risk factors. Otherwise an individual decision should be discussed in the tumour board.

The majority of the St. Gallen panelists (63.8%) and the German experts do not generally recommend PMRT as a standard procedure in patients with pT2 pN0 carcinomas with unfavourable factors.

The St. Gallen panelists did not achieve any majority vote for PMRT in patients with 1–3 positive lymph nodes (N+ 1–3) and positive ER and/or HER2 status (ER+ and/or HER2+). However, over 85% of the St. Gallen panelists consider PMRT to be a standard procedure in patients with N+ 1–3 and unfavourable characteristics (for example in the case of TNBC). The German expert group agrees with this last vote and refers to the AGO recommendations (▶ **Fig. 4**) [2].

A majority (66.0%) of the St. Gallen panelists also consider PMRT to be a standard indication in patients with 1–2 positive SNs if the patients have not received any PST and no ALND. The German expert group points out that PMRT is generally recommended in these patients if no ALND was performed.

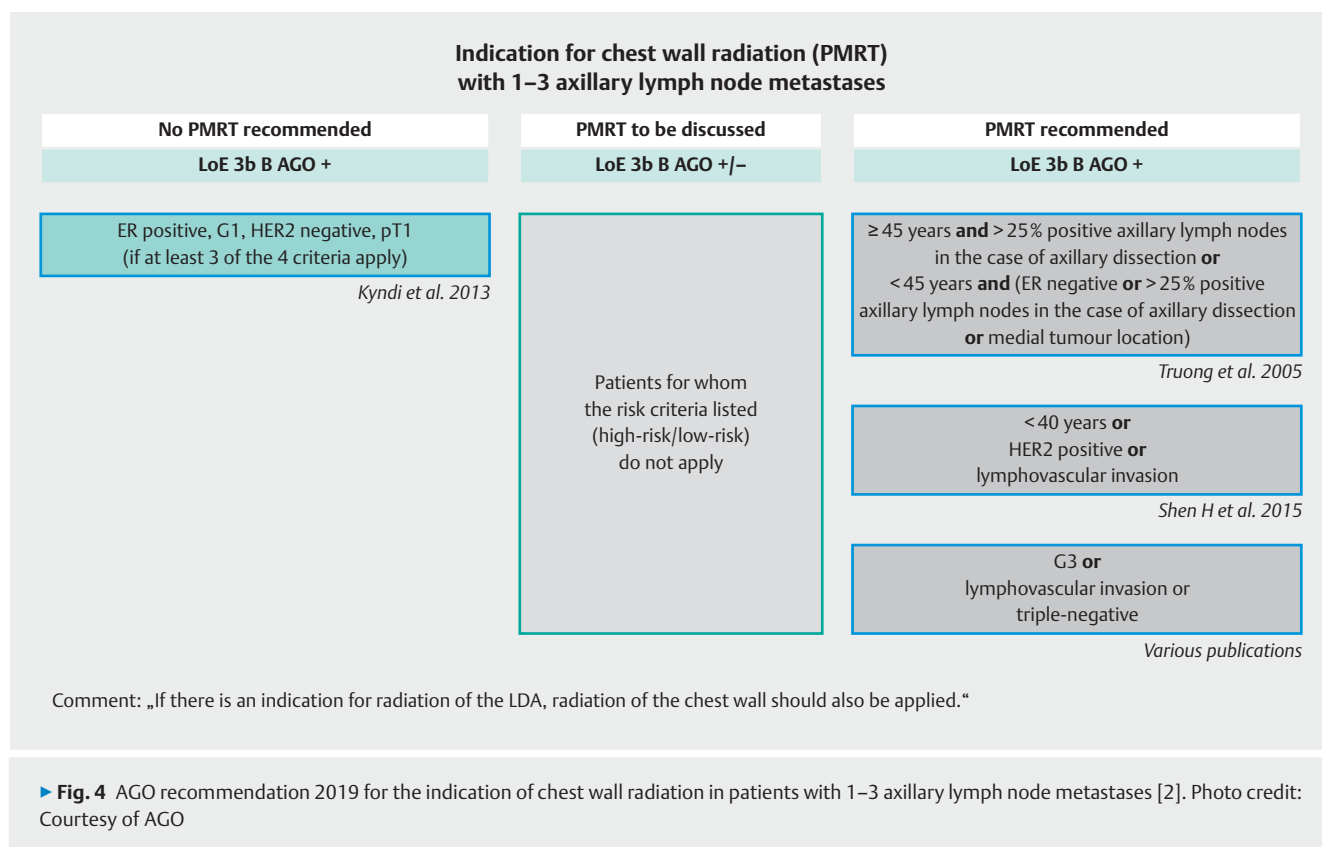
A clear majority of the St. Gallen panelists (75%) and the German expert group also agree that PMRT is indicated regardless of whether or not primary breast reconstruction is performed.

Postmastectomy radiation (PMRT)* of the chest wall

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▶ > 3 positive lymph nodes	1a	A	++
▶ 1–3 positive lymph nodes (high risk)	1a	A	+
▶ 1–3 positive lymph nodes (low risk*)	5	D	+/-
▶ T3/T4	1a	A	++
▶ pT3 pN0 R0 (without additional risk factors)	2b	B	+/-
▶ R0 resection cannot be achieved (in the case of invasive tumours)	1a	A	++
▶ In young patients with a high risk of recurrence	2b	B	++
The indications for PMRT and regional RT are independent of the adjuvant systemic therapy.	1a	A	

* For a definition of „low risk“, see AGO slide for indication of chest wall radiation (PMRT).

▶ **Fig. 3** AGO recommendation 2019 on PMRT of the chest wall [2]. Photo credit: Courtesy of AGO



Radiation Following PST – Also in the Elderly Patient

According to the current mostly retrospective data patients without severe comorbidities with TNBC in stage T3N0 who responded well to the PST (e.g. pCR with no residual invasive and noninvasive tumour in the previous tumour bed of 6 cm with tumour free SN) should receive PMRT since the therapeutic decision is based on the baseline risk.

Nearly 55% (54.2%) of the St. Gallen panelists voted in favour of postoperative radiation and adjuvant endocrine therapy in a 70-year-old patient without severe comorbidities (stage I, ER+) after breast-conserving surgery. 35.4% of the panelists would provide only endocrine treatment. If the same patient is older than 80, 62.2% of the St. Gallen panelists would be more conservative with the adjuvant treatment recommendation.

The German expert group agrees with this trend that in the case of advanced age and potentially limited life expectancy, a reduced treatment may be reasonable. However, the German experts point out, as a general principle, that age per se is not a criterion for the therapeutic decision. Comorbidities and the remaining life expectancy are also important factors when reduced therapy is considered. A consultation by a radiooncologist should be nonetheless recommended in this case.

Pathology: Focus on TILs and PD-L1

The importance of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) for treatment decision has been discussed for many years. The German expert group does *not* agree with the vote of the St. Gallen panelists to routinely measure TILs in patients with TNBC. A high percentage of TILs does not imply that chemotherapy can be avoided. The German experts stress that the TIL level currently does not yield any therapeutic consequences.

In view of the IMpassion 130 study [11, 12] and the U.S. approval of the first PD-L1 (programmed cell death ligand 1) checkpoint inhibitor for metastatic PD-L1 positive TNBC (in combination with nab-paclitaxel), the need of determining PD-L1 expression is discussed. A majority of St. Gallen panelists (79.2%) do not recommend to determine PD-L1 expression routinely in early TNBC. This also applies to the PD-L1 expression on immune cells (majority vote 91.5%). The German expert group agrees with both votes.

Importance of multigene signatures

Multigene signatures may support the therapeutic decision for or against chemotherapy in patients with ER+/HER2– early breast cancer. Over 90% of the St. Gallen panelists recommend the use of multigene signatures for patients with a T1/2 tumour without lymph node involvement (93.6%), but a majority also recommend it for those with T3N0 tumours (74.5%) as well as independent of the T stage for patients with 1–3 positive nodes (78.7%). The German expert group recommend signatures only if the classical clinical parameters do not offer a sufficient basis for a therapeutic de-

Prognostic factors III – Primary breast cancer

Factor	LoE 2009	CTS	AGO
► Multigene assays			
► EndoPredict® (N0–1, HR+, HER2–)	I	B	+*
► Prosigna® (N0–1, HR+, HER2–)	I	B	+*
► MammaPrint® (70 gene signature) (N0–1)	I	A	+*
► Oncotype DX® (N0–1, HR+, HER2–)	I	A	+*
► Disseminated tumour cells (DTC, in the bone marrow)	I	A	+/-
► Circulating tumour cells (CTC, in the blood, Cell Search®) [§]	I	A	+/-
► CTC before NACT (in regard to OS, DDFS, LRFI)	I*	B	+/-
► Therapeutic decisions based on CTC phenotypes	III	C	–
► Cell-free DNA (cfDNA, in the blood, for DFS, PFS, OS)	I	B	+/-

* Should be used only in selected patients if all other criteria do not permit any therapeutic decision.

§ Validated clinical data available only for this assay.

► **Fig. 5** AGO recommendation 2019 on the use of multigene expression signatures [2]. Photo credit: Courtesy of AGO

cision for or against chemotherapy (► **Fig. 5**) [2]. In patients with lymph node involvement, the clinical value of the multigene signatures has not been demonstrated to date in prospective studies and thus multigene signatures are not considered to be indicated here.

Adjuvant Endocrine Therapy

Adjuvant endocrine treatment is the therapy of choice for patients with ER+ (hormone-sensitive) breast cancer [2]. The ideal cut-off value for endocrine therapy is at ER > 10%, according to a simple majority vote (38.8%) of the panelists. About 25% of the panelists think that the cut-off is not clearly defined and 30.1% considered the cut-off to be at ER > 1%.

The vote makes it clear that there is no ideal cut-off value. From the German standpoint, there is formally an indication for endocrine therapy starting at an ER value of ≥ 1%. The therapeutic decision in this situation should be discussed in the tumour board and with the patient under consideration of other prognostic factors.

Selection factors in premenopause

For premenopausal patients with an early ER+ breast cancer, ovarian function suppression (OFS: GnRH analogues or bilateral ovariectomy) in addition to tamoxifen or an aromatase inhibitor (AI) is an option. Two thirds (68.1%) of the St. Gallen panelists believe that additional OFS is indicated whenever there is an indication

for chemotherapy in the setting of a high risk of recurrence. The German expert group agrees.

Other clinical-pathological factors which justify an OFS indication by itself, thus without other factors needing to be present, include, in a majority of the panelists' opinions (84.8%) young patients ≤ 35 years of age, and 59.6% of the panelists think this also applies in case of a higher risk result of a multigene expression analysis. The German expert group does *not* agree with the two votes: A young age per se is not an indication for OFS. There are no data on multigene expression analyses and their impact with regard to an escalation of endocrine therapy.

There is agreement that neither a moderate risk without an indication for chemotherapy nor a positive HER2 status justify an indication for OFS. From the German viewpoint, this also applies to lymph node involvement. The essential prerequisite for the indication for OFS is the persistent ovarian function following (neo)adjuvant chemotherapy as well as the risk of recurrence. This is always the case with at least 4 positive lymph nodes and in the case of 1–3 positive nodes with regard to other risk factors. The German experts do *not* agree with a simple majority (37.8%) of the St. Gallen panelists that a positive node (per se) justifies an OFS indication.

The St. Gallen panelists (55.1%) and the German expert group agree that duration of OFS treatment should be for five years if there is an indication [13]. If an AI is administered, the additional OFS is obligatory in the premenopausal patient. With tamoxifen, OFS can be stopped early if this is necessary, for example, due to adverse effects.

Endocrine therapy in postmenopause

Postmenopausal patients with ER+ early breast cancer should receive an AI at some point in the course of therapy. The German expert group agrees with the majority vote (95.7%) of the panelists. G3, a high Ki-67 value or a positive HER2 status are indications for an AI. The German expert group agrees with the majority vote of the panelists, however it refers to the fact that the factors listed are not predictive factors for the benefit of an AI administration. They rather imply an increased risk of recurrence. There is agreement that AI does not necessarily need to be used from the very beginning ("upfront"). However, an upfront administration of the AI is recommended in the case of increased risk due to an advanced tumour stage.

Therapy of the premenopausal patient after five years of tamoxifen

In breast cancer patients in stage I who are still premenopausal after five years of tamoxifen therapy, the treatment should be stopped, according to a simple majority vote of the panelists (54.3%). 37.0% of the panelists voted in favour of further treatment with tamoxifen for another five years. The German expert group agrees with the majority vote (therapy stop), however it points out that in this situation, individual case-by-case decisions are possible, based on the patient's need.

Premenopausal patients who are in stage II following initial diagnosis and who have positive lymph nodes should receive tamoxifen for another five years – thus for a total of ten years (79.6%). None of the panelists voted in favour of ending therapy

in this situation with an increased baseline risk. The German expert group agrees.

Extended endocrine therapy in postmenopause

Endocrine therapy for more than five years requires that the treatment is adequately tolerated in the first five years. Under this premise, the so-called extended endocrine therapy for patients with ER+ breast cancer in stage II can be an option. A majority of panelists recommended extended endocrine therapy in the following situations:

- Patients in stage II who were treated in the first five years with tamoxifen – independent of lymph node involvement at first diagnosis (N0: 68.1 %, N+: 97.9 %).
- Patients in stage II with lymph node involvement at first diagnosis who were treated for five years with an AI (81.2 %).

The majority of the panelists see *no* indication for extended endocrine therapy for these patients:

- Patients in stage I – independent of which previous endocrine therapy (tamoxifen or AI) was used.
- Patients in stage II if there was no lymph node involvement at first diagnosis and the patients had an AI for five years.

The German expert group agrees with the results of the voting in each case, however refers to the fact that the extended endocrine therapy can also be an option in patients with a presumed low risk (stage I and stage II [N0, AI upfront therapy for 5 years]) in the individual case – depending on the risk-benefit assessment and the patient's preference and following a detailed explanation.

Approximately 60 % of the panelists voted in favour of extended endocrine therapy for five years, corresponding to a total therapy period of ten years; just around one-third (31.7 %) voted in favour of a total therapy period of 7–8 years. From the German standpoint, the duration of therapy depends on the previous endocrine therapy and should be differentiated accordingly: A total therapy period of ten years is, from the German standpoint, an option for patients with five years of tamoxifen pretreatment. If patients already had an AI in the first five years, the extended endocrine treatment is preferably continued over 2–3 years, corresponding to a total therapy period of 7–8 years. However, for patients with a particularly high risk of recurrence (e.g. ≥ 10 positive lymph nodes, G3 etc.), extended endocrine therapy for more than ten years is an option.

Chemotherapy indication in low-risk carcinoma?

According to the majority of the St. Gallen panelists (64.6 %), adjuvant chemotherapy is indicated if 4–9 lymph nodes are positive at first diagnosis. This also applies in the case of luminal A breast cancer (ER+/HER2–, G1) as well as in the case of “classic” lobular breast cancer. The German expert group agrees.

Importance of Multigene Expression Analyses

This year, the St. Gallen panelists no longer voted on individual multigene signatures. A portion of the votes related to the prospective studies, such as the TAILORx [14] or the MINDACT study [15]. The German expert group points out that, according to the recommendation of the AGO, each of the four available multigene signatures – OncotypeDX® Recurrence Score (RS), MammaPrint 70® (MP), Prosigna® PAM 50 Risk of Recurrence Score (ROR), EndoPredict® (EP) – can be used if there is an indication (► Fig. 5) [2].

Patients without lymph node involvement

According to the TAILORx study [14], patients without lymph node involvement and a recurrence score (RS) of ≤ 25 do not need chemotherapy. In premenopausal patients (< 50 years) with an RS of 21–25, a slight majority (52.1 %) of the panelists see an indication for chemotherapy in addition to endocrine therapy $\pm$ OFS. 10.4 % of the panelists voted in favour of the additional OFS. One-fourth of the panelists see an indication for additional OFS, however not for chemotherapy.

The German expert group confirms the chemotherapy indication in these patients. If the patient is premenopausal after chemotherapy, OFS should be recommended in addition to endocrine therapy. If there is a clearly postmenopausal situation, endocrine therapy without OFS should be recommended following chemotherapy.

57.1 % of the panelists think that a postmenopausal patient without lymph node involvement and an RS of ≥ 26 should receive chemotherapy depends on other histopathological criteria as well as the patient's preferences. 38.8 % of the panelists agreed with routine use of chemotherapy in this situation. The German expert group agrees with the majority vote that histopathological criteria should be taken into account when making a therapeutic decision.

Patients with lymph node involvement

In the Plan B [16] and MINDACT study [15], the RS and the MP (MammaPrint) were also validated in the case of patients with lymph node involvement. In view of the Plan B study, a majority (78.7 %) of the panelists did not feel that adjuvant chemotherapy was indicated in patients with an RS of < 11 or in patients > 50 years and 1–2 positive lymph nodes. The German expert group notes: Since pre- and postmenopausal patients were randomised in the Plan B study, a decision based on age is difficult. Whether adjuvant chemotherapy can be avoided in younger patients (< 50 years) with 1–2 positive lymph nodes and low RS (RS < 11) was the subject of controversial discussion in the German expert panel. Half were in favour and the other half were against omitting adjuvant chemotherapy in these patients.

There is no indication for adjuvant chemotherapy in view of the MINDACT study [15] in patients with a low risk (MP score) and 1–2 positive lymph nodes. Here the panelists and the German expert group were in agreement that this applies, independent of age, to patients < 50 years (majority vote: 78.7 %) and also to those

Subtype-specific strategies for systemic therapy

Faktor	AGO
▶ If chemotherapy is indicated, neoadjuvant application is preferred	
▶ HR+/HER2- with „low risk“	
▶ Endocrine therapy without chemotherapy	++
▶ HR+/HER2- with „high risk“	
▶ Conventionally dosed anthracycline/taxane-(AT-)based chemotherapy (q3w)	+
▶ Dose-dense chemotherapy (incl. weekly regimen)	++
▶ Then endocrine therapy	++
▶ HER2+	
▶ Trastuzumab (plus pertuzumab neoadjuvantly in the case of a high risk)	++
– Sequential AT-based regimen with simultaneous admission of T + anti HER2-th.	++
– Anthracycline-free regimen containing platinum	+
– Anthracycline-free regimen containing taxane	+
▶ Triple-negative (TNBC)	
▶ Conventionally dosed AT-based chemotherapy (q3w)	+
▶ Dose-dense, sequential AT-based chemotherapy (incl. weekly schemata)	++
▶ Neoadjuvant chemotherapy containing platinum	+

▶ **Fig. 6** AGO recommendation 2019 on subgroup-specific systemic therapy in the case of early breast cancer [2]. Photo credit: Courtesy of AGO

> 50 years (majority vote: 80.9%). The German expert group also refers to the recommendation of the AGO [2], according to which no differentiation is made in Germany between the available, clinically validated multigene signatures (▶ **Fig. 5**).

Neoadjuvant endocrine therapy?

For postmenopausal patients, neoadjuvant endocrine therapy should be preferred over neoadjuvant chemotherapy if a luminal A-like subtype is present which was confirmed on immunohistochemistry or by means of multigene expression analysis and for which endocrine therapy is suggested. This is the majority vote of the panelists (81.2%) which is in line with that of the German expert group. There is also agreement that neoadjuvant endocrine therapy should be performed until an optimal reduction in the tumour load is reached, generally at least six months.

Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy

Chemotherapy in ER+/N0 patients

Patients with an ER+ breast cancer without lymph node involvement (N0) should preferably receive chemotherapy with a taxane plus an alkylating agent if chemotherapy is indicated, according to

the majority vote of the panelists (54.2%) This does *not* correspond to the AGO recommendation [2]. In Germany, anthracycline-/taxane-based regimens plus an alkylating agent are preferred. In individual cases an anthracycline-free regimen can be used, such as the combination of docetaxel/cyclophosphamide (TC).

Chemotherapy in TNBC

In patients with TNBC, the majority of the St. Gallen panelists prefer anthracycline-/taxane-based regimens plus an alkylating agent starting at stage I (stage I: 77.6%: stage II or III: 93.3%), which is in line with the AGO [2]. However, in pT1a/b TNBC, a majority of the panelists (52.2%) would not recommend an anthracycline. According to the recommendation of the AGO, an alkylating-agent-/taxane-based regimen ± anthracycline is an evidence-based option [2]. The German experts add that in patients with TNBC, the neoadjuvant use of chemotherapy should be preferred. This is based on the prognostically importance of the response and the possibility to use postneoadjuvant therapy in case of non-pCR. Anthracycline-/taxane-based regimens should preferably be used in a dose-dense manner in the (neo)adjuvant setting, according to the majority vote of the panelists (61.0%) which is in line with that of the German expert group (▶ **Fig. 6**) [2].

Neoadjuvant use of platinum?

The neoadjuvant use of platinum in TNBC has been debated many times. A higher pCR rate is reached with neoadjuvant chemotherapy containing platinum [17–20]. In the GeparSixto study, the higher pCR rate translated into a longer DFS for all TNBC patients – independent of BRCA1/2 status ($p < 0.001$) [19]. The AGO recommends the neoadjuvant use of platinum in the case of an increased risk (high tumour load, poor response to first two cycles of chemotherapy) (▶ **Fig. 6**). The German expert group therefore does *not* agree with the St. Gallen panelists, a majority of whom (56.5%) rejected the neoadjuvant use of platinum in addition to an anthracycline-/alkylating agent-/taxane-based regimen.

Likewise the German expert group does not agree with the majority vote of the panelists (67.3%) to limit the neoadjuvant use of platinum to patients with a BRCA mutation. The BRCA mutation is not a predictor for the use of platinum. The BRCA mutation increases the chemotherapy sensitivity of the tumour, however not in particular the sensitivity to platinum [19].

Chemotherapy in patients with small TNBC (pT1apN0)?

Even in a patient with a small, unifocal TNBC without lymph node involvement (<6 mm, N0), chemotherapy may be indicated, according to the majority vote (65.3%) of the panelists. The German expert group considers this to be an individual, case-by-case decision: An indication for chemotherapy may be an option in this situation primarily for young patients, in the case of a highly proliferative carcinoma, or for patients preference.

Focus on HER2+ Breast Cancer

A high level of agreement between the panelists and the German expert group is seen in the voting results on anti-HER2-targeted treatment in HER2+ early breast cancer:

- Patients with HER2-positive (HER2+) breast cancer receive anti-HER2-targeted therapy in addition to chemotherapy. This applies starting at stage I [2], however this is not a standard in T1a carcinomas without lymph node involvement (N0) (majority vote (55.3%).
- In stage I, the additional use of trastuzumab to chemotherapy is independent of the ER status standard (majority vote: 61.7%). The preferred adjuvant regimen is the combination of taxane/trastuzumab (majority vote: 73.5%).
- If *neoadjuvant* trastuzumab is indicated in HER2+/ER+ breast cancer in stage I, this does not imply that the additional use of pertuzumab is standard (majority vote: 52.1%, 14.6% abstentions).
- According to the marketing authorisation, pertuzumab is indicated in patients with lymph node involvement (N+) and/or in the case of negative ER status (ER-) and this is also recommended by the AGO [2]. The majority vote (48.9%) of the St. Gallen panelists who see no indication for double antibody blockade with pertuzumab in stage I of HER2+ breast cancer is in contrast with the AGO recommendation [2].
- Patients in *stage II* with lymph node involvement (N+) or those in stage III should preferably receive neoadjuvant combination therapy with AC (doxorubicin/cyclophosphamide) or EC (epirubicin/cyclophosphamide) followed by taxane plus double antibody blockade (trastuzumab/pertuzumab) (majority vote: 75.5%).
- According to the majority vote (76.6%), the dual antibody blockade with trastuzumab/pertuzumab is the preferred therapeutic option for *all* patients in stage II (N+) or in stage III.
- If trastuzumab is indicated, the duration of therapy is twelve months (majority vote: 89.8%).

Use of neratinib

Following the (neo)adjuvant administration of trastuzumab, the adjuvant use of neratinib is a therapeutic option for patients with HER+ breast cancer. However, in the approval study ExteNET [21] a very selected patient group benefited from neratinib – those with HER2+/ER+ breast cancer and at least four positive lymph nodes. Because of considerable toxicity, the adjuvant use of neratinib is viewed critically. The voting result of the St. Gallen panelists revealed support for neratinib in all node-positive patients with HR+/HER2+ breast cancer by 21 % of the panelists and in the case of four or more positive lymph nodes by 27%, and abstentions by 29.2%.

The German expert group agrees with this vote, however refers to the considerable toxicity (diarrhoea). In the current AGO guidelines, neratinib received a plus/minus recommendation based on the ExteNET study [21] and is thus an option for individual patients [2]. There are no data for the adjuvant use of neratinib following dual antibody blockade.

Residual tumour after neoadjuvant systemic therapy

The St. Gallen panelists and the German expert group agree that neoadjuvant systemic therapy is the preferred treatment for patients with TNBC and HER2+ breast cancer in stage II/III – independent of whether or not breast-conserving surgery can be performed (majority vote: 98.0%). The crucial advantage of the neo-

adjuvant therapy is the assessment of the response and the possibility to add postneoadjuvant treatment in non-pCR patients [2].

If residual tumour remains in the breast and/or in the lymph nodes of patients with TNBC following neoadjuvant sequential therapy with AC taxane, the German expert group agrees with the majority vote of the St. Gallen panelists to treat these patients with capecitabine after surgery [22,23]. This recommendation applies independent of the size of the residual tumour ($\geq$ / $<$ 1 cm) and the lymph node involvement (N+/ N_0).

For patients with HER2+ breast cancer and residual tumour in the breast and/or axilla following neoadjuvant systemic therapy, the postneoadjuvant use of T-DM1 is a new option [24]. Over 90% of the St. Gallen panelists and the German expert group agree. The size of the residual tumour and the tumour load in the axilla is not relevant for the use of T-DM1. Also irrelevant is whether patients received neoadjuvant trastuzumab or the dual antibody blockade with trastuzumab/pertuzumab in addition to chemotherapy.

pCR after neoadjuvant systemic therapy

A discussion point is the adjuvant continuation of treatment of patients with HER2+ breast cancer and pCR after neoadjuvant therapy. If patients with lymph node involvement at first diagnosis achieve pCR after neoadjuvant polychemotherapy and dual antibody blockade (trastuzumab/pertuzumab), a simple majority (47.7%) of the St. Gallen panelists prefers to continue treatment with both antibodies in the adjuvant setting; 38.6% would use trastuzumab alone in the adjuvant setting. The German expert group agrees with the majority vote. According to the German experts, this is indeed not proven by studies, but the tumour biology is used as a rationale. This does not change after pCR, therefore an elevated risk might remain which justifies the use of both antibodies.

From the German standpoint, this also applies to patients without lymph node involvement (cN0) at initial diagnosis if both antibodies were used in addition to the neoadjuvant polychemotherapy (according to authorisation in the case of HER2+/ER-). In this case, a majority of the St. Gallen panelists (52.2%) voted in favour of adjuvant treatment with trastuzumab. From the German standpoint, treatment should not be de-escalated if there is an increased baseline risk (e.g. ER-).

Adjuvant “Bone-Modifying” Therapy

The additional adjuvant use of a bisphosphonate (zoledronic acid every six months or oral clodronate daily) to adjuvant endocrine therapy can prolong the disease-free survival (DFS) and improve overall survival in postmenopausal patients. This applies independent of the bone density. However, in a meta-analysis [25] on the adjuvant use of bisphosphonates, only patients with lymph node involvement benefited from bisphosphonate therapy. The Austrian ABCSG 12 study [26] shows that this also applies for premenopausal patients if they additionally received a GnRH analogue during adjuvant endocrine therapy.

In view of these data, a slight majority (53.1%) of the panelists were in favour of additionally recommending a bisphosphonate (zoledronic acid or clodronate) to prolong DFS independent of

Ovarian dysfunction prophylaxis and preservation of fertility in premenopausal patients with (neo-)adjuvant chemotherapy (CT)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
► CHT + GnRHa (for ovarian dysfunction prophylaxis) (GnRHa application > 2 weeks prior to chemotherapy, independent of hormone receptor status)	1a	A	+
► CHT + GnRHa (to increase the rate of pregnancy)	1b	A	+/-
► Offer for counselling regarding preservation of fertility, incl. assisted reproductive therapy (Information: www.fertiprotekt.de)			++

► **Fig. 7** AGO recommendation 2019 on fertility protection on (neo)adjuvant chemotherapy [2]. Photo credit: Courtesy of AGO

bone density in premenopausal patients who adjuvantly received a GnRH analogue plus tamoxifen or AI.

The German expert group did not reach agreement regarding this question. Critics argue that the indication for a bisphosphonate to prolong DFS in premenopausal patients is based only on one study (ABCSG-12) [26]. The AGO correspondingly issued a “plus/minus” recommendation (individual, case-by-case decision) [2]. There is agreement that the osteoprotective effect of bisphosphonates can be seen independent of the indication of prolongation of DFS.

In the case of postmenopausal patients, the German experts agreed with the St. Gallen panelists (83.7%) that a bisphosphonate can be used for prolonging DFS. Interestingly, however, only 42.6% of the panelists indicated in an additional vote that they implemented this in their own clinical practice. No indication for DFS prolongation exists because of the controversial data with the adjuvant use of denosumab (60 mg, every 6 months). The German expert group agrees with the majority vote (75%) of the panelists. The approval study (D-CARE) [27] was not able to demonstrate any improvement in DFS with denosumab, in contrast to the ABCSG-18 study [28, 29]. However, a positive effect on the fracture rate was seen in the D-Care study [27].

Preservation of Fertility

Preservation of fertility on (neo)adjuvant chemotherapy by means of ovarian function suppression should be offered to all patients wanting a child, independent of the hormone receptor (HR) status of the tumour [2]. The German expert group agrees with the majority vote of the panelists for patients with HR-negative (91.5%) and also HR-positive tumours (79.6%) and adds that this applies to all patients of childbearing age. For more information, the German experts refer to the AGO recommendation (► **Fig. 7**) and the initiative FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.de).

Genetic Testing for High-Risk Mutations?

Genetic testing for high-risk mutations (e.g. *BRCA1/2* testing) calls for appropriate patient information and counselling. The German expert group agrees with the majority vote (70.8%) of the St. Gallen panelists that such testing should not be considered for all patients – independent of the family risk. The panelists voted unanimously (100%) to recommend genetic testing to women from high-risk families (significantly positive family history). The panelists voted nearly unanimously (95.9%) for genetic testing in patients who are younger than 35 years of age at the time of diagnosis.

There is agreement than an age cut-off value of below age 50 is not suitable for recommending genetic testing without a family history. Therefore there is no general indication for testing in patients under age 50. The situation is different in the case of patients with TNBC. Here, the St. Gallen panelists (85.4%) and the German experts recommend genetic testing if the patient is under 60 years of age at first diagnosis.

Pregnancy After Breast Cancer

Breast cancer patients who wish to have a child should be actively counselled. The endocrine treatment can be interrupted if the patient wishes to have a child and if there is no high-risk situation. This should be done after 18 months at the earliest (78.0%). The German expert group therefore agrees with the majority vote (79.2%) of the panelists to not interrupt therapy at any given moment. Since the benefit of adjuvant endocrine therapy correlates with the duration of therapy, the German experts favour endocrine therapy lasting at least 24 months before pregnancy occurs.

Just under 60% (59.6%) of the St. Gallen panelists recommend that the patient undergo a re-staging prior to pregnancy. The German expert group also considers a re-staging to be advisable and adds that the decision to have a child is an individual decision of the patient. The counseling physician should provide the patient with information as well as constructive and empathetic support.

Nutrition and Exercise

There is agreement that patients should be made aware of the overall prognostic importance of a healthy lifestyle with, for example, a varied (healthy) diet and appropriate physical activity with the objective of avoiding significant overweight.

Ductal Carcinoma in situ (DCIS)

The voting questions presented within the framework of the St. Gallen consensus meeting on the treatment of DCIS did not adequately reflect the complexity of the situation. In view of this, the German expert group agrees with the St. Gallen panelists (97.9%) that patients with a small DCIS have a more favourable prognosis and require less intensive treatment. This applies in particular if the DCIS is discovered during screening, the patient is ≥ 50 years of age, and the DCIS has a favourable biology.

If there are favourable prognostic factors and a clear margin (≥ 5 mm), adjuvant radiation of the DCIS can be omitted, accord-

ing to a vote by the panelists (84.4%). The question of whether adjuvant endocrine treatment can be omitted was supported by a slight majority (55.6%) of the panelists for *all* DCIS patients and 42.2% only for DCIS patients with favourable prognostic factors. In the case of favourable prognostic factors, 66.7% of the panelists would abstain from adjuvant radiation as well as from adjuvant endocrine therapy.

The German expert group adds that the use of tamoxifen is above all a preventive intervention with the objective of preventing an ipsi- or contralateral secondary carcinoma. The decision to treat a patient with DCIS postoperatively calls for an individual benefit/risk assessment and is based on many factors, such as the size of the tumour or the age of the patient. To date, no survival advantage has been described for DCIS patients either through endocrine therapy or radiation therapy. The margin of ≥ 5 mm in the voting questions is arbitrary from a German viewpoint, since no margin is presently defined in the case of DCIS.

Magnitude of Absolute Benefit

With regard to the motto of this year's consensus conference: Over 90% of the panelists agreed that more comprehensive information for a breast cancer patient includes informing her about the chances and limitations of the specific therapeutic options. In the case of therapeutic options with only very limited chances of success, this should be communicated honestly and the option of abstaining from the treatment should be discussed. The German expert group agrees.

Comment

The post St. Gallen meeting was organised and conducted by Aurikamed Institute GmbH and made possible by an unrestricted-content grant from Celgene GmbH. The authors of the writing committee exclusively were responsible for preparing the manuscript. The authors thank Ms. Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen, for editorial support in drafting the manuscript.

Conflict of Interest

Prof. Michael Untch: Honoraria to the employer (for AdBoard participation, lectures) as well as travel support from Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Janssen Cilag, Johnson & Johnson, Lilly Deutschland, Lilly International, MSD, Mundipharma, Myriad Genetics, Odonate, Pfizer, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sanofi Aventis, Sividon Diagnostics, TEVA Pharmaceuticals Ind. Ltd.

Prof. Christoph Thomssen received honoraria from AstraZeneca, Celgene, Genomic Health, Novartis, NanoString, Pfizer, Roche and research support from NanoString.

Dr. med. Ingo Bauerfeind has no conflict of interest.

Prof. Michael Braun received honoraria from AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Genomic Health, Eisai, Genomic Health, Glaxo-SmithKline, Medac, Novartis, Pfizer, PumaBiotechnology, Roche, Teva.

Prof. Sara Brucker received honoraria from Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche and research support from Genomic Health.

Prof. Ricardo Felberbaum has no conflict of interest.

Dr. med. Friederike Hagemann has no conflict of interest.

Renate Haidinger has no conflict of interest.

Prof. Arnd Hönig received honoraria from Amgen, AstraZeneca, Celgene, MSD, Pfizer, Roche, Novartis, as well as research support from Roche and Genentech and travel grants from Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer.

Prof. Jens Huober received honoraria from Celgene, Roche, Novartis, Hexal, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, Amgen, Eisai as well as research support from Celgene, Hexal, Novartis and travel grant from Roche, Novartis and Celgene.

Prof. Christian Jackisch received honoraria from Celgene, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche and research support from Genomic Health.

Prof. Thorsten Kühn has no conflict of interest.

PD Dr. Hans-Christian Kolberg received honoraria from Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, TEVA, Theraclion, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma as well as honoraria for consultancy work from Pfizer, Novartis, SurgVision, Carl Zeiss Meditec, Amgen, Onkowissen and owns shares of Theraclion SA, Phaon Scientific GmbH. Travel grant from Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer and Daiichi Sankyo.

Prof. Cornelia Kolberg-Liedtke received honoraria from Roche, AstraZeneca, Celgene, Novartis, Pfizer, Lilly, Hexal, Amgen, Eisai, SonoScape as well as honoraria for consultancy work from Phaon Scientific, Novartis, Pfizer, Celgene as well as research support from Roche, Novartis, Pfizer. Travel grant from Novartis and Roche.

Prof. Diana Lüftner received honoraria from AstraZeneca, Celgene, Pfizer, Novartis, Amgen, Roche, Loreal, Teva, Tesaro and Eli Lilly.

Prof. Nicolai Maass received honoraria from Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis, Daiichi Sankyo.

Prof. Toralf Reimer received honoraria from Novartis, Pfizer, Lilly, Celgene and AstraZeneca.

Prof. Andreas Schneeweiss received honoraria from Celgene, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, MSD, Tesaro, Lilly as well as research support from Celgene, Roche, AbbVie, Molecular Partner as well as travel grants from Celgene, Roche and Pfizer.

Eva Schumacher-Wulff has no conflict of interest.

Prof. Florian Schütz received honoraria for lectures and consultations from Amgen, AstraZeneca, ClinSol, MSD, Novartis, Pfizer, Riemser, Roche as well as a travel grant from AstraZeneca, Pfizer and Roche.

PD Dr. Marc Thill received honoraria from Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Biom'Up, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Genomic Health, Hexal, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Myriad, Neodynamics, Norgine, Novartis, OnkoLive, OmniaMed, pfm Medical, Pfizer, Roche, Tesaro, Teva, RTI Surgical, and research support from Genomic Health.

Dr. med. Rachel Wuerstlein received honoraria from Agendia, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genomic Health, GSK, Lilly, MSD, Mundipharma, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma-Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Teva.

Prof. Peter A. Fasching reports grants from Novartis, Cepheid and Biontech as well as personal contributions from Novartis, Roche, Pfizer, Celgene, Daiichi-Sankyo, Teva, AstraZeneca, MSD, Myelo Therapeutics, MacroGenics, Eisai and Puma.

Prof. Nadia Harbeck received honoraria from Agendia, Amgen, Celgene, Genomic Health, Lilly, MSD, Nanostring, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz.

References

- [1] Kolberg H-C, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 470–482
- [2] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019; 14: im Druck. Online: www.ago-online.de; last access: 25.05.2019
- [3] Reimer T, Stachs A, Nekljudova V et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-1) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 149–157
- [4] Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-Sound). *Breast* 2012; 21: 678–681
- [5] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–926
- [6] 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
- [7] Online: www.astro.org; last access: 27.03.2019
- [8] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Consensus Statement der ASTRO. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 2009; 74: 987–1001
- [9] Online: www.estro.org; last access: 27.03.2019
- [10] 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
- [11] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809615
- [12] Emens LA, Loi S, Rugo HS et al. Impassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of Atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS 2018*; abstract/oral presentation G51-04
- [13] 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess). A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 497–509
- [18] Sparano JA, Zhao F, Martino S et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2353–2360
- [19] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
- [20] Petrelli F. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 223
- [21] Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9
- [22] Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2156
- [23] Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 27
- [24] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353
- [26] 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
- [27] Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl.): 501
- [28] Gnant M, Pfeiler G, Steger GG et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: Disease-free survival analysis of 3,425 postmenopausal patients in the ABCSG-18 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (no. 15_suppl): 500. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.500
- [29] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433–443

Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom: Evidenz, Kontroversen, Konsens

Meinungsbild deutscher Experten zur 16. Internationalen St.-Gallen-Konsensus-Konferenz (Wien 2019)

Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus

Spectrum of Opinion of German Specialists on the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 2019)

OPEN
ACCESS



Autoren

Michael Untch^{1*}, Christoph Thomssen^{2*}, Ingo Bauerfeind^{3**}, Michael Braun^{4**}, Sara Y. Brucker^{5**}, Ricardo Felberbaum^{6**}, Friederike Hagemann^{7**}, Renate Haidinger^{8**}, Arnd Hönig^{9**}, Jens Huober^{10**}, Christian Jackisch^{11*}, Hans-Christian Kolberg^{12**}, Cornelia Kolberg-Liedtke^{13*}, Thorsten Kühn^{14*}, Diana Lüftner^{15*}, Nicolai Maass^{16**}, Toralf Reimer^{17**}, Andreas Schneeweiss^{18*}, Eva Schumacher-Wulf^{19**}, Florian Schütz^{20**}, Marc Thill^{21*}, Rachel Wuerstein^{7**}, Peter A. Fasching^{22*}, Nadia Harbeck^{7**}

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 2 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Halle/Saale
- 3 Interdisziplinäres Brustkrebszentrum, Frauenklinik, Klinikum Landshut, Landshut
- 4 Interdisziplinäres Brustzentrum, Frauenklinik, Rotkreuzklinikum München, München
- 5 Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen
- 6 Interdisziplinäres Brustzentrum Kempten – Allgäu (IBZK-A), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Kempten, Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Kempten
- 7 Brustzentrum, Frauenklinik der Universität München (LMU), München
- 8 Brustkrebs Deutschland e. V.
- 9 Brustzentrum, Frauenklinik, Katholisches Klinikum Mainz, Mainz
- 10 Universitätsfrauenklinik Ulm, Brustzentrum, Ulm
- 11 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana-Klinikum Offenbach, Offenbach
- 12 Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop gGmbH, Bottrop
- 13 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin
- 14 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen, Esslingen
- 15 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin
- 16 Brustzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- 17 Brustzentrum, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock
- 18 Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie des Universitätsklinikum (UKHD), Fellow des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 19 Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin, Kronberg
- 20 Brustzentrum, Sektion Senologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 21 Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt/Main
- 22 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

* Writing Committee

** Steering Committee

St. Gallen Panel Expert

Schlüsselwörter

St.-Gallen-Konsensus 2019, frühes Mammakarzinom, lokoregionäre Therapie, Axilla, neoadjuvante Therapie, Systemtherapie

Key words

St. Gallen consensus 2019, early breast cancer, locoregional therapy, axilla, neoadjuvant treatment, systemic therapy

eingereicht 3.4.2019

revidiert 20.4.2019

akzeptiert 21.4.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0897-6457>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 591–605 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Untch

Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Onkologie und Geburtshilfe mit Perinatalzentrum Level I, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
michael.untch@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der internationalen St.-Gallen-Konsensus-Konferenz zur Behandlung des primären Mammakarzinoms wurden auch dieses Jahr von einer Arbeitsgruppe führender Brustkrebsexperten vor dem Hintergrund der Therapieempfehlungen für den Klinikalltag in Deutschland diskutiert. Drei der Brustkrebsexperten sind zugleich Mitglieder des diesjähri-

gen St.-Gallen-Panels. Der Vergleich der St.-Gallen-Empfehlungen mit den jährlich aktualisierten Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Mamma 2019) sowie der S3-Leitlinie ist sinnvoll, da die Empfehlungen des St.-Gallen-Panels ein Meinungsbild von Experten unterschiedlicher Länder und Fachdisziplinen darstellen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie und AGO basieren dagegen auf einer evidenzbasierten Literaturrecherche. Die diesjährige 16. St.-Gallen-Konferenz stand unter dem Motto „Magnitude of clinical benefit“. Neben der evidenzbasierten Grundlage muss jede Therapieentscheidung auch einer Nutzen-Risiko-Abwägung für die individuelle Situation einer Patientin unterzogen und mit der Patientin besprochen werden.

ABSTRACT

The results of the international St. Gallen Consensus Conference for the treatment of patients with primary breast cancer were discussed this year by a working group of leading breast cancer experts in view of the therapy recommendations for everyday clinical practice in Germany. Three of the breast cancer experts are also members of this year's St. Gallen panel. The comparison of the St. Gallen recommendations with the annually updated treatment recommendations of the AGO 2019 as well as the S3 guideline is useful, since the recommendations of the St. Gallen panel represent the opinions of experts from various countries and disciplines. The recommendations of the S3 guideline and AGO are based on evidence-based research of the literature. This year's 16th St. Gallen conference featured the motto "Magnitude of clinical benefit". In addition to the evidence-based data, each therapeutic decision must also undergo a benefit/risk assessment of the patient's individual situation and be discussed with the patient.

Einleitung

Die diesjährige 16. St.-Gallen-Konferenz zur „Primären Behandlung des frühen Mammakarzinoms“ stand unter dem Motto „Estimating the magnitude of clinical benefit of local and systemic therapies in patients with Early Breast Cancer“. Ziel war es, nicht nur den relativen Vorteil einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme auf evidenzbasierter Grundlage zu bewerten, sondern die Empfehlungen auf der Grundlage des potenziellen *absoluten* Nutzens einer Maßnahme (und evtl. Nebenwirkungen, inklusive Langzeitschäden) in der individuellen Krankheitssituation einer Patientin mit frühem Mammakarzinom auszusprechen.

Das diesjährige St.-Gallen-Konsensus-Panel setzte sich aus mehr als 50 Brustkrebsexperten aus 23 Ländern zusammen. Fünf Panelmitglieder kamen aus Deutschland (► **Tab. 1**). Die St.-Gallen-Empfehlungen basieren auf einem Votum der Panelisten. Diese beantworten die zur Abstimmung gestellten Fragen mit „ja“ (Zustimmung), „nein“ (Ablehnung) oder „Enthaltung“ (keine Stellungnahme möglich). Bei anderen Fragen geht es darum, sich zwischen mehreren, zur Wahl gestellten Optionen zu entscheiden.

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 Panelisten unterschiedliche Fachgebiete und Länder mit verschiedenen Gesundheitssystemen und Ressourcen repräsentieren, spiegelt der erzielte Konsens im Wesentlichen ein Meinungsbild dieser Experten wider, auch wenn die Abstimmungen des Panels unter Berücksichtigung der aktuell vorhandenen Evidenz erfolgen. Für eine Übersicht der Abstimmungsergebnisse siehe Beitrag: [1]. Vor diesem Hintergrund kommentiert eine deutsche Arbeitsgruppe bereits seit einigen Jahren die Abstimmungsergebnisse der St.-Gallen-Panelisten auf Basis der Therapieempfehlungen der Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [2], die ihre Empfehlungen jedes Jahr aktualisiert.

► **Tab. 1** Internationales St.-Gallen-Panel 2019 – Teilnehmer des internationalen St.-Gallen-Konsensus-Panels.

Vorsitz: Giuseppe Curigliano (Italien), Eric P. Winer (USA)

Consensus Writing Committee: Harold J Burstein (USA), Marco Colleoni (Italien), Giuseppe Curigliano (Italien), Carsten Denkert (Deutschland), Peter Dubsy (Österreich/Schweiz), Michael Gnant (Österreich), Sibylle Loibl (Deutschland), Martine Piccart-Gebhart (Belgien), Philip Poortmans (Niederlande/Frankreich), Meredith Regan (USA), Hans-Jörg Senn (Schweiz), Beat Thürlimann (Schweiz), Eric P. Winer (USA)

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harold J. Burstein (USA) ▪ Fabrice André (Frankreich) ▪ Jonas Bergh (Schweden) ▪ Hervé Bonnefoi (Frankreich) ▪ Sara Y. Brucker (Deutschland) ▪ Fatima Cardoso (Portugal) ▪ Lisa Carey (USA) ▪ Eva Ciruelos (Spanien) ▪ Marco Colleoni (Italien) ▪ Giuseppe Curigliano (Italien) ▪ Suzette Delaloge (Frankreich) ▪ Carsten Denkert (Deutschland) ▪ Angelo Di Leo (Italien) ▪ Peter Dubsy (Österreich/Schweiz) ▪ Bent Ejlersen (Dänemark) ▪ Florian Fitzal (Österreich) ▪ Prudence Francis (Australien) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Viviana Galimberti (Italien) ▪ Heba Gamal (Ägypten) ▪ Judy Garber (USA) ▪ William J. Gradishar (USA) ▪ Karen Gelmon (Kanada) ▪ Bahadır Gulluoglu (Türkei) ▪ Nadia Harbeck (Deutschland) ▪ Daniel F. Hayes (USA) ▪ Chiun-Sheng Huang (Taiwan) ▪ Jens Huober (Deutschland) ▪ Zefei Jiang (VR China) ▪ Per Karlsson (Schweden) ▪ Eun Sook Lee (Korea) ▪ Sibylle Loibl (Deutschland) ▪ Monica Morrow (USA) ▪ Kent C. Osborne (USA) ▪ Olivia Pagani (Schweiz) ▪ Ann H. Patridge (USA) ▪ Martine Piccart-Gebhart (Belgien) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Philip Poortmans (Niederlande/Frankreich) ▪ Kathleen Pritchard (Kanada) ▪ Meredith Regan (USA) ▪ Emiel J. T. Rutgers (Niederlande) ▪ Felix Sedlmayer (Österreich) ▪ Vladimir Semiglazov (Russland) ▪ Zhiming Shao (VR China) ▪ Ian Smith (Großbritannien) ▪ Petra Tesarova (Tschechische Republik) ▪ Beat Thürlimann (Schweiz) ▪ Masakazu Toi (Japan) ▪ Andrew Tutt (Großbritannien) ▪ Giuseppe Viale (Italien) ▪ Toru Watanabe (Japan) ▪ Eric P. Winer (USA) ▪ Timothy Whelan (Kanada) ▪ Binghe Xu (VR China) |
|---|--|--|

Operative Fragestellungen

Stellenwert des Schnittrandes

Im Fokus der operativen Fragestellungen stand u.a. die Bedeutung des Schnittrandes für eine mögliche Nachresektion bzw. Mastektomie, um Tumorfreiheit zu erzielen. Vor zwei Jahren – beim St.-Gallen-Konsensus-Meeting 2017 – hatte das Panel mehrheitlich abgestimmt, dass bei einem *unifokalen* invasiven Tumorstadium die Resektion im Gesunden („no ink on tumour“) ausreicht, um auf eine Nachresektion zu verzichten. Dieses Jahr bestätigten die Panelisten dieses Votum mehrheitlich (83,3%) auch für multifokale Läsionen – unter der Voraussetzung, dass die Patientin eine adjuvante Bestrahlung erhält. Das Ergebnis der Abstimmung entspricht den aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO Mamma) [2].

„No ink on tumour“ gilt laut Mehrheitsvotum der St.-Gallen-Panelisten (73,3%) auch für Patientinnen mit invasivem lobulären Mammakarzinom und unabhängig davon, ob eine begleitende – auch extensive (62,5%) – duktale Komponente (EIC: extended intraductal component) vorliegt. Die deutsche Expertengruppe stimmt jeweils zu und ergänzt, dass ein begleitendes duktales Carcinoma in situ (DCIS) immer „sicher“ im Gesunden (R0: mikroskopisch tumorfreier Schnittrand) entfernt werden sollte. Ein evidenzbasierter Minimalabstand ist für das extensive DCIS derzeit nicht definiert. Die deutschen Experten betonen, dass die Prognose durch den invasiven Tumor und nicht durch das DCIS beeinflusst wird.

Bei fokalem Schnittrandbefall von <4 mm für das DCIS bzw. <1 mm Breite für das invasive Karzinom votierte jeweils knapp die Hälfte der Panelisten (48,9 bzw. 45,5%) für eine Nachresektion,

während 38,3 bzw. 43,2% diese ablehnten. Die deutsche Expertengruppe verweist darauf, dass derzeit keine Evidenz für die Indikationsstellung zu einer Nachresektion anhand einer bestimmten Ausdehnung des Tumorbefalles am Schnittrand vorliegt. Grundsätzlich sollte eine Resektion im Gesunden durchgeführt werden. In Einzelfällen und nach Diskussion des Nutzens und der Risiken der Behandlung vor dem Hintergrund der individuellen Patientinnencharakteristika im Tumorboard kann auf eine Nachresektion verzichtet werden.

Hautmantel erhalten ja/nein?

Keinen Konsens erreichten die Panelisten bei der Frage, ob der Hautmantel bei einer Infiltration der Haut, die in der Bildgebung, aber nicht klinisch erkennbar ist, erhalten werden kann. Des Weiteren wurde diskutiert, ob der Mamillen-Areola-Komplex (MAK) bei retromamillärer Lage des Tumors erhalten werden kann. Die Fragestellung ist aus Sicht der deutschen Expertengruppe für die klinische Realität in Deutschland nicht zielführend und betrifft nur die Situation der mamillenerhaltenden Mastektomie (NSM: nipple-sparing mastectomy). Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass bei R0-Resektion des Primärtumors der Mamillen-Areola-Erhalt möglich ist, wenn dies kosmetisch sinnvoll erscheint. Wichtig ist, die Frage der Mamillenresektion *nicht* allein anhand der Bildgebung, sondern klinisch und ggfs. unterstützt durch einen retroareolären Schnellschnitt zu entscheiden.

Beim inflammatorischen Mammakarzinom stimmt die deutsche Expertengruppe dem Mehrheitsvotum (83,0%) der St.-Gallen-Panelisten zu, dass die Mastektomie mit Entfernung des betroffenen Hautmantels als operativer Standard anzusehen ist. Das gilt auch für Patientinnen mit pathologisch kompletter Remission (pCR) nach primärer Systemtherapie (PST).

Operatives Vorgehen in der Axilla bei primärer Operation

Verzicht auf eine SLNB?

Die deutschen Experten und die St.-Gallen-Panelisten stimmen überein, dass präoperativ ein Ultraschall der Axilla sinnvoll ist, um zu entscheiden, ob eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) indiziert ist oder nicht.

Bei einer über 70-jährigen Patientin würde die Mehrheit (56,5%) der St.-Gallen-Panelisten bei klinisch unauffälligem Nodalstatus (cN0) und kleinem (T1) Luminal-A-Karzinom auf die SLNB verzichten. Über 80% der Panelisten plädierten dafür, dies auch bei einer älteren Patientin nur aufgrund von Komorbiditäten mit reduzierter Lebenserwartung zu tun und nicht wegen des Alters per se. Für Patientinnen mit einem T2-Karzinom (Luminal A-like) lehnten 89,4% der St.-Gallen-Panelisten den Verzicht auf eine SLNB ab.

Die deutsche Expertengruppe weist darauf hin, dass die SLNB derzeit als Standardverfahren für alle Patientinnen mit einem klinisch nodal-negativen invasiven Mammakarzinom (cN0) anzusehen ist. Dies gilt auch für Patientinnen mit kleinem Karzinom (cT1) und einem Luminal-A-like-Subtyp und gilt grundsätzlich unabhängig vom Lebensalter der Patientin. Laut AGO-Empfehlung [2] sollten ältere Patientinnen mit einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren die gleiche Therapie wie jüngere Patientinnen erhalten. Bei klinisch relevanten Komorbiditäten oder einer Lebenserwartung von unter 5 Jahren kann von diesem Standardvorgehen abgewichen und auf eine SLNB verzichtet werden. Jede Patientin sollte dies nach entsprechender Aufklärung und einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung selber entscheiden können. Die Daten der randomisierten Studien INSEMA [3] und SOUND [4] sollten vor einer Änderung der geltenden Therapiestandards abgewartet werden. Diese Studien vergleichen eine Sentinel-Biopsie vs. keine axilläre Operation bei Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla und geplanter brusterhaltender Operation.

Vorgehen in der Axilla bei positivem Sentinel-Lymphknoten

Für Patientinnen mit einem positivem Sentinel-Lymphknoten (SN) wurde das therapeutische Vorgehen in der Axilla anhand verschiedener Szenarien diskutiert – axilläre Lymphknotendisektion (ALND) nach Mastektomie bzw. brusterhaltender Operation, wenn die ACOSOG-Kriterien (siehe [5]) nicht erfüllt sind, und Stellenwert der Bestrahlung, wenn auf eine ALND verzichtet wird.

Eine einfache Mehrheit (47,9%) der St.-Gallen-Panelisten würde bei einer Patientin mit einem T1/2-Mammakarzinom und 1–2 makrometastatisch befallenen SN (SN+) nach Mastektomie eine Bestrahlung der Axilla (LAG: Lymphabflussgebiete) nach AMAROS durchführen (siehe [6]) – vorausgesetzt, dass adjuvant eine systemische Standardtherapie geplant ist. Keine zusätzliche Intervention (Operation oder Bestrahlung) in der Axilla empfehlen 12,5%; 16,7% votierten dafür, die ALND zu komplettieren.

Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Votum nicht zu. Sie verweist zunächst darauf, dass eine weitere Behandlung der Axilla

in dieser Situation notwendig ist. Drei Therapieoptionen stehen zur Verfügung: Im Rahmen einer Tangentialfeld-Bestrahlung (PMRT: Post-Mastektomie-Radiotherapie) ist eine Bestrahlung der Thoraxwand mit Tangente bis 5 mm unterhalb der V. axillaris (ohne ALND) möglich. Die weiteren Optionen sind die Bestrahlung des Lymphabflussgebietes nach AMAROS [6] oder eine ALND. Das optimale Vorgehen in dieser Situation – nach Mastektomie – wird derzeit noch in den kontrollierten klinischen Studien untersucht. Ist eine Strahlentherapie der Thoraxwand geplant, kann möglicherweise auf eine ALND verzichtet werden, wenn die Strahlentherapie auf die Axilla ausgedehnt wird.

Laut Mehrheitsvotum der St.-Gallen-Panelisten kann bei Patientinnen nach Mastektomie mit makrometastatisch befallenen SN in folgenden Situationen auf eine ALND verzichtet werden:

- Patientin mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) und 1–2 positiven SN, wenn eine Bestrahlung des LAG geplant ist (Mehrheitsvotum: 70,8%).
- Patientin mit 1–2 positiven SN, positivem Östrogenrezeptor (ER+) und positivem HER2-Status (HER2+) sowie geplanter Bestrahlung des LAG (Mehrheitsvotum: 83,3%).

Dagegen lehnten die Panelisten den Verzicht auf eine ALND mehrheitlich ab, wenn bei Patientinnen nach Mastektomie mit 1–2 positiven SN eine Bestrahlung der Thoraxwand, nicht aber des LAG geplant ist (Mehrheitsvotum: 66,0%).

Die deutsche Expertengruppe weist erneut darauf hin, dass bei einer Patientin mit Mastektomie und 1–2 befallenen SN grundsätzlich eine weitere Behandlung der Axilla in Form einer Bestrahlung oder operativ (ALND) erforderlich ist. Dies gilt unabhängig vom intrinsischen Subtyp. Derzeit laufende Studien, u. a. zu den Zielvolumina und der Strahlendosis, müssen abgewartet werden, um eine eindeutige und evidenzbasierte Empfehlung aussprechen zu können.

ALND nach primärer BET?

Knapp zwei Drittel (60,9%) der St.-Gallen-Panelisten lehnten den Verzicht auf eine ALND bei Patientinnen mit einem Primärtumor > 5 cm und 1–2 positiven SN ab, die brusterhaltend operiert wurden und eine Ganzbrustbestrahlung (WBRT) erhalten. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu, da die ACOSOG-Kriterien in dieser Situation nicht erfüllt sind [5].

Erhalten die gleichen Patientinnen (T > 5 cm, 1–2 SN+, BET, WBRT) zusätzlich eine Bestrahlung der regionären Lymphknoten, ist laut Mehrheitsvotum der Panelisten (73,9%) ein Verzicht auf die ALND möglich. Die deutsche Expertengruppe verweist auf die unzureichende Datenlage. Sie stimmt dem Votum der Panelisten im Analogieschluss zu den AMAROS-Daten [6] im Sinne einer Zustimmung auf „Expertenlevel“ zu.

Strahlentherapie bei Verzicht auf die ALND

Eine einfache Mehrheit (41,7%) der St.-Gallen-Panelisten votierte dafür, dass eine Patientin mit primärem Mammakarzinom (T < 5 cm) und 1–2 (makrometastatisch) befallenen Sentinel-Lymphknoten (SN), die brusterhaltend operiert wurde, aber keine ALND erhalten hat, eine Ganzbrustbestrahlung ohne zusätzliche Bestrahlung der Axilla (keine hohe Tangente) erhalten sollte – die deutsche Expertengruppe stimmt mit Verweis auf die AGO-Emp-

fehlung [2] *nicht* zu. Danach wird in diesem Fall eine Tangential-Feldbestrahlung der Brust bis 5 mm unterhalb der V. axillaris empfohlen, welche die Level 1 und 2 weitgehend einschließt (► Abb. 1).

Vorgehen in der Axilla nach primär systemischer Therapie (PST)

cN1-Situation nach PST

Das Votum zur Frage, wann bei einer Patientin mit klinisch positivem Nodalstatus (cN1), die nach PST unauffällige Lymphknoten (ycN0) aufweist, die alleinige SLNB für die Festlegung des ypN-Stadiums ausreicht, wird aus deutscher Sicht nicht unterstützt: Gut die Hälfte der St.-Gallen-Panelisten (54,2%) votiert dafür, dass ein Verzicht auf die ALND bei Nachweis von 1–2 negativen SN möglich ist (43,8% stimmten nicht zu), während fast alle Panelisten (91,7%) bei 3 und mehr negativen SN die alleinige SLNB für ausreichend ansahen.

Die deutsche Expertengruppe stimmt *nicht* zu, da bei 1–2 negativen SNs die falsch negative Rate (FNR) zu hoch ist. Die deutschen Experten empfehlen mit Verweis auf die Empfehlungen der AGO Mamma [2], dass bei der Planung einer neoadjuvanten Therapie bei initial positiven Lymphknoten eine TAD („targeted“ Axilladisektion) mit vorheriger Clip-Markierung des stanziobiopsisch gesicherten Lymphknotens angestrebt werden sollte. Bei 3 und mehr im Schnellschnitt negativen SNs kann dagegen auf eine ALND verzichtet werden. Die deutschen Experten verweisen darauf, dass die FNR bei 1–2 entfernten SN > 10% und bei 3 entfernten SN < 10% liegt und dass zur Erhöhung der Anzahl resezierter Lymphknoten (mit dem Ziel der Erreichung einer FNR < 10%) keine Nicht-SNs entfernt werden sollten.

Wurde im genannten Kollektiv der Lymphknoten prätherapeutisch markiert und ist dieser Target-Lymphknoten (TLN) nach PST tumorfrei, votierten die St.-Gallen-Panelisten nur dann mehrheitlich (92,1%) für den Verzicht auf eine ALND, wenn zusätzliche SNs entfernt wurden und auch diese negativ waren. Die AGO Mamma empfiehlt in dieser Situation, den (die) SLNs sowie den TLN (i.S. einer TAD) zu entnehmen. Sind diese Lymphknoten tumorfrei, kann auf eine ALND verzichtet werden. Derzeit werden verschiedene Validierungsstudien durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu zeigen.

Die St.-Gallen-Panelisten (Mehrheitsvotum 63,8%) und die deutschen Experten sind sich einig, dass bei einer Patientin, die bei Erstdiagnose einen histologischen Nodalbefall aufweist, auch dann eine ALND erforderlich ist, wenn die Patientin gut auf die PST angesprochen hat, aber bei der SLNB mindestens 1 von 3 detektierten SNs Mikrometastasen aufweist und bei der Patientin keine Bestrahlung geplant ist. In dieser Situation besteht ein hohes Risiko, dass über den SN hinaus weitere Lymphknoten metastatisch befallen sind.

Bestrahlung der Lymphabflussgebiete nach PST

Mehrheitlich (43,8%) votierten die St.-Gallen-Panelisten dafür, dass die klinisch nodal-positive Patientin (cN+) mit negativem SN nach PST standardmäßig eine Bestrahlung der LAG erhalten sollte.

Radiotherapie der Axilla bei Patientinnen mit positiven Sentinel-Lymphknoten** ohne axilläre Dissektion

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien ⁺ erfüllt ► Radiotherapie der Brust unter Einschluss von Level 1 + 2 bis 5 mm unterhalb der V. axillaris (PTV)	2b	B	++
BET und ACOSOG Z0011-Kriterien ⁺ nicht erfüllt ► Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	++*
nach ME, RT der Thoraxwand indiziert und ACOSOG Z0011-Kriterien ⁺ nicht erfüllt <i>oder</i> ME und RT der Thoraxwand nicht geplant ► Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	++
≥ 3 positive SLN ► Radiotherapie der Axilla (analog AMAROS)	1b	B	+

* Studienteilnahme empfohlen

** Makrometastasen

+ < T3, keine palpablen LK, R0, 1–2 befallene SN, kein extrakapsuläres Wachstum, keine NACT

► **Abb. 1** AGO-Empfehlung 2019 zum Einsatz der Strahlentherapie bei Patientinnen beim primären invasiven Mammakarzinom und positivem SN ohne ALND [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

Knapp 17% sehen in der Bestrahlung der LAG keinen Standard und 22,9% votierten nur dann für eine LAG-Bestrahlung, wenn Risikofaktoren, wie beispielsweise ein großer Primärtumor, eine vaskuläre Infiltration, eine hohe Anzahl verdächtiger LK bei Erstdiagnose u. a. vorliegen. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem letzten Votum der St.-Gallen-Panelisten grundsätzlich zu. Ein Verzicht auf die LAG-Bestrahlung ist in dem genannten Kollektiv (CR: ypT0/is ypN0) nach PST nur bei Patientinnen mit kompletter Remission (pCR) (ypT0/is ypN0) möglich. Die deutschen Experten verweisen auf die Empfehlungen der AGO Mamma (► Abb. 2) [2].

Teilbrust- und hypofraktionierte Bestrahlung im Fokus

Die deutsche Expertengruppe stimmt dem einfachen Mehrheitsvotum (43,8%) der St.-Gallen-Panelisten zu, dass die (akzelerierte) Teilbrustbestrahlung (PBI: partial breast irradiation) eine Option für Patientinnen ist, die gemäß der Definition der ASTRO (American Society of Radiation-Oncology) und GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Radiotherapy & Oncology) als geeignet („suitable“) eingestuft werden und ein niedriges Rückfallrisiko haben [7–10].

Die St.-Gallen-Panelisten sehen mehrheitlich (52,1%) in der hypofraktionierten Bestrahlung der Brust und der Thoraxwand ein Standardvorgehen für grundsätzlich alle Patientinnen, bei denen eine adjuvante Nachbestrahlung indiziert ist. Ausgenommen werden seltene Situationen wie eine Zweitbestrahlung. Die deut-

Radiotherapie nach NACT

prätherapeutisch	posttherapeutisch	RT-BET	PMRT	RT-LAW	Oxford		
					LoE	GR	AGO
lokal fortgeschritten	pCR/keine pCR	ja	ja	ja	1a/1a/1a	A/A/A	++/++/++
cT1/2 cN1+*	ypT1+ oder ypN1 + (keine pCR)	ja	ja	ja	1a/2b/2b	A/B/B	++/+/+
cT1/2 cN1+*	ypT0/is ypN0	ja	Risikofälle ¹		2b/2b/2b	B/B/B	+/+/+
cT1/2 cN0 (Sonografie obligat)	ypT0/is ypN0	ja	nein	nein	2b/2b/2b	A/B/B	+/-/-

lokal fortgeschritten: T3–4 oder cN2–N3

¹ Kriterien für hohes Rezidivrisiko:

- ▶ pN0 prämenopausal hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz, und (G2–3 und ER/PgR-negativ)
- ▶ prätherapeutisch pN1a/cN+* hohes Risiko: zentraler oder medialer Sitz und (G2–3 oder ER/PgR-negativ) oder prämenopausal, lateraler Sitz und (G2–3 oder ER/PgR-negativ)

* durch Stanzbiopsie gesichert

▶ **Abb. 2** AGO-Empfehlung 2019 zur adjuvanten Bestrahlung nach NACT [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

sche Expertengruppe stimmt diesem Votum explizit für die brusterhaltende Operation zu und verweist auf die unzureichende Datenlage hinsichtlich der Thoraxwandbestrahlung. Die deutschen Experten verweisen auf die Empfehlungen der AGO Mamma [2].

Wenig eindeutig ist das Votum der St.-Gallen-Panelisten, ob die hypofraktionierte Bestrahlung auch für die Bestrahlung der LAG gelten sollte. Nur 36,2% sehen hierin ein Standardvorgehen. Knapp 30% (29,8%) sprachen sich explizit dagegen aus und genauso viele Panelisten enthielten sich der Stimme. Auch aus deutscher Sicht ist die hypofraktionierte Bestrahlung der regionalen Lymphknoten kein Standardvorgehen.

Bestrahlung der Axilla nach BET

Nach BET sollte die Bestrahlung der Lymphabflussgebiete immer dann die nicht axillären Lymphknoten (supraklavikulär ± Mammaria-interna-Region) erfassen, wenn mindestens 4 axilläre Lymphknoten befallen sind, so das Votum (93,8%) der St.-Gallen-Panelisten. Sind „nur“ 1–3 axilläre Lymphknoten befallen, sollten nur dann alle regionalen Lymphabflussgebiete von der Bestrahlung erfasst werden, wenn zusätzlich prognostisch ungünstige Eigenschaften vorliegen wie z.B. ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) oder ein Tumorrest nach PST, so das Mehrheitsvotum (56,2%) der Panelisten. Die deutsche Expertengruppe stimmt jeweils zu.

Strahlentherapie nach Mastektomie

Die adjuvante Bestrahlung nach Mastektomie umfasst die Bestrahlung der Thoraxwand und der LAG. Der Stellenwert der PMRT wurde anhand verschiedener Szenarien abgestimmt. Die Frage,

ob eine PMRT bei Patientinnen mit einem pT3 pN0-Karzinom als Standard anzusehen ist, bejahten die St.-Gallen-Panelisten mit knapper Mehrheit (56,2 vs. 43,8%). In einer zusätzlichen (spontanen) Abstimmung vor Ort votierten 54,3% der Panelisten für eine „case-by-case“-Entscheidung. Die deutsche Expertengruppe schränkt mit Verweis auf die Empfehlungen der AGO Mamma [2] (▶ **Abb. 3**) ein, dass dies nur für pT3pN0-Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren gilt und plädierte ebenfalls für eine individuelle Entscheidung im Tumorboard.

Die Frage, ob eine PMRT nur bei pT2 pN0-Karzinomen mit ungünstigen Faktoren ein Standardvorgehen ist, verneinten die St.-Gallen-Panelisten mehrheitlich (63,8%), ebenso wie die deutschen Experten.

Kein Mehrheitsvotum erreichten die St.-Gallen-Panelisten für die PMRT bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten (N+ 1–3) und positivem ER- und/oder HER2-Status (ER+ und/oder HER2+). Über 85% der St.-Gallen-Panelisten sehen jedoch in der PMRT ein Standardvorgehen bei Patientinnen mit N+ 1–3 und ungünstigen Eigenschaften (z.B. bei einem TNBC). Die deutsche Expertengruppe stimmt diesem letzten Votum zu und verweist darüber hinaus auf die AGO-Empfehlungen der Kommission Mamma (▶ **Abb. 4**) [2].

Eine Mehrheit (66,0%) der St.-Gallen-Panelisten sieht auch bei 1–2 positiven SN eine standardmäßige Indikation für eine PMRT, wenn die Patientin keine PST und keine ALND erhalten hat. Die deutsche Expertengruppe verweist darauf, dass eine PMRT bei diesen Patientinnen grundsätzlich indiziert ist, wenn keine ALND erfolgte.

Eine deutliche Mehrheit der St.-Gallen-Panelisten (75%) und die deutsche Expertengruppe stimmen auch darin überein, dass

die Indikation für eine PMRT unabhängig davon besteht, ob eine primäre Brustrekonstruktion vorgenommen wird oder nicht.

Bestrahlung nach PST – auch bei älterer Patientin

Gemäß der aktuellen Datenlage – u.a. retrospektiv – sollte eine „gesunde“ Patientin mit TNBC im Stadium T3N0, die auf die PST gut angesprochen hat (z.B. pCR bei Mastektomie mit einem 6 cm großen tumorfreien Tumorbett ohne befallenen SN) eine PMRT erhalten, da sich die Therapieentscheidung am Ausgangsrisiko orientiert.

Fast 55 % (54,2%) der St.-Gallen-Panelisten votierten dafür, dass eine „gesunde“ 70-jährige Patientin, deren Mammakarzinom (Stadium I, ER+) im Rahmen der Früherkennung entdeckt und die brusterhaltend operiert wurde, eine postoperative Bestrahlung und eine adjuvante endokrine Therapie erhalten sollte. 35,4% der Panelisten würden nur endokrin weiter behandeln. Ist die gleiche Patientin bereits über 80 Jahre alt, wären 62,2% der St.-Gallen-Panelisten mit der adjuvanten Weiterbehandlung zurückhaltender.

Die deutsche Expertengruppe stimmt diesem Trend zu, dass bei höherem Lebensalter und potenziell geringer Lebenserwartung eine reduzierte Behandlung sinnvoll sein kann. Grundsätzlich weisen die deutschen Experten aber darauf hin, dass das Lebensalter per se kein Kriterium für die Therapieentscheidung ist. Entscheidend sind Komorbiditäten und die verbleibende Lebens-

Postmastektomiebestrahlung (PMRT)* der Thoraxwand

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
► > 3 positive Lymphknoten	1a	A	++
► 1–3 positive Lymphknoten (hohes Risiko)	1a	A	+
► 1–3 positive Lymphknoten (niedriges Risiko*)	5	D	+/-
► T3/T4	1a	A	++
► pT3 pN0 R0 (ohne zusätzliche Risikofaktoren)	2b	B	+/-
► R0-Resektion nicht erreichbar (bei invasiven Tumoren)	1a	A	++
► bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko	2b	B	++
Die Indikationen zur PMRT und regionalen RT sind unabhängig von der adjuvanten systemischen Therapie.	1a	A	

* Zur Definition „niedriges Risiko“ siehe AGO-Folie zur Indikation zur Brustwandbestrahlung (PMRT).

► **Abb. 3** AGO-Empfehlung 2019 zum Stellenwert der PMRT der Thoraxwand [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

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

auf PMRT kann verzichtet werden LoE 3b B AGO +	PMRT zu diskutieren LoE 3b B AGO +/-	PMRT empfohlen LoE 3b B AGO +
ER-positiv, G1, HER2-negativ, pT1 (wenn mindestens 3 der 4 Kriterien zutreffen) <i>Kyndi et al. 2013</i>	Patientinnen, für die die genannten Risikokriterien (high-risk/low-risk) nicht zutreffen	≥ 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) <i>Truong et al. 2005</i> < 40 Jahre oder HER2-positiv oder lymphovaskuläre Invasion <i>Shen H et al. 2015</i> G3 oder lymphovaskuläre Invasion oder triple-negativ <i>verschiedene Publikationen</i>

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

► **Abb. 4** AGO-Empfehlung 2019 zur Indikation der Brustwandbestrahlung bei Patientinnen mit 1–3 axillären Lymphknotenmetastasen [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

Prognosefaktoren III – primäres Mammakarzinom

Faktor	LoE 2009	CTS	AGO
► Multigene Assays			
► EndoPredict® (N0–1, HR+, HER2–)	I	B	+*
► Prosigna® (N0–1, HR+, HER2–)	I	B	+*
► MammaPrint® (70 Gen-Signatur) (N0–1)	I	A	+*
► Oncotype DX® (N0–1, HR+, HER2–)	I	A	+*
► disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	I	A	+/-
► zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) [§]	I	A	+/-
► CTC vor NACT (in Bezug auf OS, DDFS, LRFI)	I*	B	+/-
► Therapieentscheidungen basierend auf CTC-Phänotypen	III	C	-
► Cell-free DNA (cfDNA, im Blut, für DFS, PFS, OS)	I	B	+/-

* Sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen.

§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay.

► **Abb. 5** AGO-Empfehlung 2019 zum Einsatz von Multigenexpressions-Signaturen [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

erwartung, wenn über eine reduzierte Therapie nachgedacht wird. Eine Beratung durch einen Strahlentherapeuten ist hier dennoch zu empfehlen.

Pathologie: TILs und PD-L1 im Fokus

Der Stellenwert der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) für die Therapieentscheidung wird seit Jahren diskutiert. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Votum der St.-Gallen-Panelisten, die TILs bei Patientinnen mit TNBC routinemäßig zu bestimmen, *nicht* zu. Ein hoher TIL-Prozentsatz impliziert nicht, dass auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Die deutschen Experten betonen, dass sich aus der TIL-Bestimmung derzeit keine therapeutischen Konsequenzen ergeben.

Vor dem Hintergrund der IMpassion 130-Studie [11, 12] und der US-amerikanischen Zulassung des ersten PD-L1-(programmed-cell-death-ligand1-)Checkpoint-Inhibitors beim metastasierten PD-L1-positiven TNBC (in Kombination mit nab-Paclitaxel) wird diskutiert, die PD-L1-Expression zu bestimmen. Die routinemäßige Bestimmung der PD-L1-Expression beim frühen TNBC lehnten die St.-Gallen-Panelisten mehrheitlich (79,2%) ab. Das gilt auch für die Bestimmung auf den Immunzellen (Mehrheitsvotum 91,5%), die in der metastasierten Situation die Therapieindikation unterstützt. Die deutsche Expertengruppe stimmt beiden Voten zu.

Stellenwert der Multigenexpressions-Analysen

Multigenexpressions-Analysen können bei Patientinnen mit ER+/HER2– frühem Mammakarzinom die Therapieentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie-Indikation unterstützen. Die St.-Gallen-Panelisten empfehlen den Einsatz von Multigenexpressions-Analysen zu über 90% für Patientinnen mit einem T1/2-Karzinom ohne Lymphknotenbefall (93,6%), aber mehrheitlich auch für jene mit T3N0-Karzinom (74,5%) sowie unabhängig vom T-Stadium für Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten (78,7%). Die deutsche Expertengruppe schränkt ein, dass Multigenexpressions-Analysen nur dann zum Einsatz kommen sollten, wenn die klassischen klinischen Parameter keine ausreichende Basis einer Therapieentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie bieten (► **Abb. 5**) [2]. Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall ist der klinische Wert der Multigenexpressions-Analysen bisher nicht im Rahmen von prospektiven Studien nachgewiesen, sodass hier kein Stellenwert von Multigenexpressions-Analysen gesehen wird.

Endokrine adjuvante Therapie

Die endokrine adjuvante Behandlung ist Therapie der Wahl für Patientinnen mit ER+ (hormonsensiblen) Mammakarzinom [2]. Der ideale „Cut-off“-Wert für eine Indikation zu einer endokrinen Therapie liegt laut einfachem Mehrheitsvotum (38,8%) der Panelisten bei ER > 10%. Knapp 25% der Panelisten gaben an, dass der Cut-off nicht klar definiert ist, und 30,1% sahen den Cut-off bei ER > 1%.

Das Votum verdeutlicht, dass es keinen idealen „Cut-off“-Wert gibt. Aus deutscher Sicht besteht ab einem ER-Wert $\geq 1\%$ formal eine Indikation für eine endokrine Therapie, weshalb diese bei ER $\geq 1\%$ im Tumorboard diskutiert und mit der Patientin besprochen werden sollte – u. a. in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und zusätzlichen Prognosefaktoren.

Selektionsfaktoren in der Prämenopause

Für prämenopausale Patientinnen mit einem frühen ER+ Mammakarzinom ist die ovarielle Suppression (OFS [ovarian function suppression]: GnRH-Analoga oder durch bilaterale Ovariectomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer (AI) eine Option. Eine Indikation für eine zusätzliche OFS sehen zwei Drittel (68,1%) der St.-Gallen-Panelisten immer dann, wenn bei hohem Rückfallrisiko auch eine Chemotherapie-Indikation besteht. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu.

Weitere klinisch-pathologische Faktoren, die eine OFS-Indikation „by itself“ begründen, also ohne dass weitere Faktoren vorliegen müssen, sehen die Panelisten mehrheitlich bei jungen Patientinnen ≤ 35 Jahre (84,8%) sowie zu fast 60% (59,6%) auch bei einem abweichenden Ergebnis einer Multigenexpressions-Analyse. Die deutsche Expertengruppe stimmt beiden Voten *nicht* zu: Das junge Lebensalter per se ist wahrscheinlich keine zwingende Indikation für eine OFS. Zu Multigenexpressions-Analysen und deren Aussage bezüglich einer Eskalation der endokrinen Therapie gibt es bisher keine Daten.

Einigkeit besteht, dass weder ein moderates Risiko ohne Chemotherapie-Indikation noch ein positiver HER2-Status eine OFS-Indikation begründen. Das gilt aus deutscher Sicht auch für den

Lymphknotenbefall. Die entscheidende Voraussetzung für die Indikation zu einer OFS ist die persistierende Ovarialfunktion nach (neo)adjuvanter Chemotherapie sowie das Rückfallrisiko. Dies ist ab 4 befallenen Lymphknoten immer der Fall und hängt bei 1–3 befallenen Lymphknoten von den weiteren Risikofaktoren ab. Insofern stimmen die deutschen Experten der einfachen Mehrheit (37,8%) der St.-Gallen-Panelisten *nicht* zu, dass bereits ein befallener Lymphknoten (per se) eine OFS-Indikation rechtfertigt.

Die St.-Gallen-Panelisten (55,1%) und die deutsche Expertengruppe stimmen überein, dass eine OFS bei bestehender Indikation idealerweise über 5 Jahre erfolgen sollte [13]. Bei AI-Gabe ist die zusätzliche OFS bei der prämenopausalen Patientin obligat. Unter Tamoxifen kann die OFS vorzeitig beendet werden, falls dies z. B. wegen Nebenwirkungen notwendig ist.

Endokrine Therapie in der Postmenopause

Postmenopausale Patientinnen mit ER+ frühem Mammakarzinom sollten irgendwann im Therapieverlauf einen AI erhalten. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum (95,7%) der Panelisten zu. Ein G3-Karzinom, ein hoher Ki-67-Wert oder ein positiver HER2-Status sind Indikationen für einen AI. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum der Panelisten zu, verweist aber darauf, dass die genannten Faktoren keine prädiktiven Faktoren für den Nutzen einer AI-Gabe sind, sondern lediglich ein erhöhtes Rückfallrisiko implizieren. Einigkeit besteht, dass der AI nicht notwendigerweise von Anfang an („upfront“) eingesetzt werden muss. Eine „Upfront“-Gabe des AI wird jedoch bei erhöhtem Risiko aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums empfohlen.

Therapie der prämenopausalen Patientin nach 5 Jahren Tamoxifen

Bei Brustkrebspatientinnen im Stadium I, die nach erfolgreicher 5-jähriger Tamoxifen-Therapie nach wie vor prämenopausal sind, sollte die Behandlung laut Mehrheitsvotum der Panelisten (54,3%) beendet werden. Für eine Weiterbehandlung mit Tamoxifen über weitere 5 Jahre votierten 37,0% der Panelisten. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum (Therapie-Stopp) zu, weist aber darauf hin, dass in dieser Situation Einzelfallentscheidungen u. a. in Abhängigkeit vom Sicherheitsbedürfnis der Patientin möglich sind.

Prämenopausale Patientinnen, die sich bei Erstdiagnose im Stadium II befinden und befallene Lymphknoten aufweisen, sollten dagegen über weitere 5 Jahre – also insgesamt 10 Jahre – Tamoxifen erhalten (79,6%). Keiner der Panelisten votierte in dieser Situation mit erhöhtem Ausgangsrisiko für eine Beendigung der Therapie. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu.

Erweiterte endokrine Therapie in der Postmenopause

Eine über 5 Jahre hinausgehende endokrine Therapie setzt voraus, dass die Behandlung in den ersten 5 Jahren ausreichend gut getragen wurde. Unter dieser Prämisse kann die sog. erweiterte endokrine Therapie für Patientinnen mit ER+ Mammakarzinom im Stadium II eine Option sein. Mehrheitlich empfahlen die Panelisten die erweiterte endokrine Therapie für folgende Situationen:

- Patientinnen im Stadium II, die in den ersten 5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden – unabhängig vom Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose (N0: 68,1%, N+: 97,9%).
- Patientinnen im Stadium II mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose, die über 5 Jahre mit einem AI behandelt wurden (81,2%).

Keine Indikation für eine erweiterte endokrine Therapie sieht die Mehrheit der Panelisten für diese Patientinnen:

- Patientinnen im Stadium I – unabhängig davon, welche endokrine Vortherapie (Tamoxifen oder AI) eingesetzt wurde.
- Patientinnen im Stadium II, wenn bei Erstdiagnose kein Lymphknotenbefall vorlag und die Patientinnen 5 Jahre einen AI hatten.

Die deutsche Expertengruppe stimmt den Abstimmungsergebnissen jeweils zu, verweist aber darauf, dass die erweiterte endokrine Therapie auch bei Patientinnen mit vermeintlich niedrigem Risiko (Stadium I bzw. Stadium II [N0, AI-Upfront-Therapie über 5 Jahre]) im Einzelfall – abhängig von der Risiko-Nutzen-Abwägung und dem Patientenwunsch – nach sorgfältiger Aufklärung eine Option sein kann.

Knapp 60% der Panelisten votierten dafür, die erweiterte endokrine Therapie über 5 Jahre zu empfehlen, entsprechend einer Gesamt-Therapiedauer von 10 Jahren; knapp ein Drittel (31,7%) votierte für eine Gesamt-Therapiedauer von 7–8 Jahren. Aus deutscher Sicht hängt die Therapiedauer von der endokrinen Vortherapie ab und sollte entsprechend differenziert werden: Eine Gesamt-Therapiedauer über 10 Jahre ist aus deutscher Sicht eine Option für Patientinnen mit 5-jähriger Tamoxifen-Vorbehandlung. Hatten Patientinnen in den ersten 5 Jahren bereits einen AI, wird die erweiterte endokrine Behandlung vorzugsweise über 2–3 Jahre fortgeführt, entsprechend einer Gesamt-Therapiedauer von 7–8 Jahren. Für Patientinnen mit einem besonders hohen Rückfallrisiko (z. B. ≥ 10 befallene Lymphknoten, G3 etc.) ist allerdings eine erweiterte endokrine Therapie über mehr als 10 Jahre eine Option.

Chemotherapie-Indikation beim Niedrigrisiko-Karzinom?

Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht laut Mehrheit der St.-Gallen-Panelisten (64,6%), wenn bei Erstdiagnose 4–9 Lymphknoten befallen sind. Das gilt auch beim Luminal-A-Mammakarzinom (ER+/HER2–, G1) sowie beim „klassischen“ lobulären Mammakarzinom. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu.

Stellenwert von Multigenexpressions-Analysen

Die St.-Gallen-Panelisten stimmten in diesem Jahr nicht mehr über einzelne Multigenexpressions-Signaturen ab. Ein Teil der Abstimmungen bezog sich auf die prospektiven Studien, wie z. B. die TAILORx- [14] oder die MINDACT-Studie [15]. Die deutsche Expertengruppe weist darauf hin, dass laut Empfehlung der AGO Mamma bei entsprechender Indikation jede der 4 verfügbaren Multi-

genexpressions-Signaturen – OncotypeDX® Recurrence Score (RS), MammaPrint 70® (MP), Prosigna® PAM 50 Risk of Recurrence Score (ROR), EndoPredict® (EP) – eingesetzt werden kann (► Abb. 5) [2].

Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Laut TAILORx-Studie [14] benötigen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und einem Recurrence Score (RS) ≤ 25 keine Chemotherapie. Bei prämenopausalen Patientinnen (< 50 Jahre) mit einem RS 21–25 sieht eine knappe Mehrheit (52,1%) der Panelisten eine Chemotherapie-Indikation zusätzlich zur endokrinen Therapie $\pm$ OFS. Für die zusätzliche OFS votierten 10,4% der Panelisten. Ein Viertel der Panelisten sieht eine zusätzliche OFS-, aber keine Chemotherapie-Indikation.

Die deutsche Expertengruppe bestätigt die Chemotherapie-Indikation bei diesen Patientinnen. Ist die Patientin nach Chemotherapie prämenopausal, sollte aus deutscher Sicht zusätzlich zur endokrinen Therapie eine OFS erfolgen. Besteht eine eindeutig postmenopausale Situation, sollte im Anschluss an die Chemotherapie eine endokrine Therapie ohne OFS eingesetzt werden.

Ob eine postmenopausale Patientin ohne Lymphknotenbefall und einem RS ≥ 26 eine Chemotherapie erhalten sollte, machten 57,1% der Panelisten von weiteren histopathologischen Kriterien sowie dem Wunsch der Patientin abhängig. Für einen routinemäßigen Einsatz der Chemotherapie stimmten in dieser Situation 38,8% der Panelisten. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum zu, dass weitere histopathologische Kriterien bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind.

Patientinnen mit Lymphknotenbefall

In der Plan B- [16] und der MINDACT-Studie [15] wurden der RS bzw. MP (MammaPrint) auch bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall validiert. Vor dem Hintergrund der Plan-B-Studie verneint eine Mehrheit (78,7%) der Panelisten eine adjuvante Chemotherapie-Indikation bei Patientinnen mit einem RS < 11 bzw. bei Patientinnen > 50 Jahre und 1–2 befallenen Lymphknoten. Die deutsche Expertengruppe merkt an: Da in die Plan-B-Studie prä- und postmenopausale Patientinnen randomisiert wurden, ist eine altersabhängige Unterteilung schwierig. Ob bei jüngeren Patientinnen (< 50 Jahre) mit 1–2 befallenen Lymphknoten und niedrigem RS (RS < 11) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann, wurde im deutschen Expertengremium kontrovers diskutiert. Die Hälfte spricht sich dafür und die andere Hälfte dagegen aus.

Keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht vor dem Hintergrund der MINDACT-Studie [15] bei Patientinnen mit niedrigem Risiko (MP-Score) und 1–2 befallenen Lymphknoten. Hier waren sich die Panelisten und die deutsche Expertengruppe einig, dass dies altersunabhängig sowohl für Patientinnen < 50 Jahre (Mehrheitsvotum: 78,7%) als auch jene > 50 Jahre (Mehrheitsvotum: 80,9%) gilt. Die deutsche Expertengruppe verweist auch auf die Empfehlung der AGO Mamma [2], wonach in Deutschland nicht zwischen den verfügbaren, klinisch validierten, kommerziellen Testsystemen unterschieden wird (► Abb. 5).

Neoadjuvante endokrine Therapie?

Für postmenopausale Patientinnen ist die neoadjuvante endokrine Therapie gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie zu bevorzugen, wenn ein Luminal A-ähnlicher Subtyp vorliegt, der immunhistochemisch oder mittels Multigenexpressions-Analyse bestätigt wurde und eine endokrine Therapie nahelegt, so das Mehrheitsvotum der Panelisten (81,2%), dem die deutsche Expertengruppe zustimmt. Einigkeit besteht auch, dass die neoadjuvante endokrine Therapie so lange durchgeführt werden sollte, bis eine optimale Reduktion der Tumorlast erreicht ist, das heißt in der Regel mindestens über 6 Monate.

Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie

Chemotherapie bei ER+/N0-Patientinnen

Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall (N0) sollten bei Chemotherapie-Indikation laut Mehrheitsvotum der Panelisten (54,2%) vorzugsweise eine Chemotherapie mit einem Taxan plus einem Alkylans erhalten. Dies entspricht *nicht* der AGO-Empfehlung [2]. In Deutschland werden Anthrazyklin-/Taxan-basierte Regime plus ein Alkylans bevorzugt. Im Einzelfall – z. B., um Nebenwirkungen der Anthrazykline zu umgehen – kann ein Anthrazyklin-freies Regime eingesetzt werden, wie die Kombination Docetaxel/Cyclophosphamid (TC).

Chemotherapie beim TNBC

Beim TNBC bevorzugt die Mehrheit der St.-Gallen-Panelisten in Übereinstimmung mit der AGO Mamma [2] ab Stadium I (Stadium I: 77,6%; Stadium II oder III: 93,3%) ein Anthrazyklin-/Taxan-basiertes Regime plus ein Alkylans. Bei einem pT1a/b-TNBC würden die Panelisten allerdings mehrheitlich (52,2%) auf das Anthrazyklin verzichten. Laut Empfehlung der AGO Mamma ist ein Alkylans-/Taxan-basiertes Regime $\pm$ Anthrazyklin eine evidenzbasierte Option [2]. Die deutschen Experten ergänzen, dass beim TNBC der neoadjuvante Einsatz der Chemotherapie aufgrund der prognostisch wichtigen Überprüfung des Ansprechens zu bevorzugen ist. Anthrazyklin-/Taxan-basierte Regime sollten im (neo)adjuvanten Setting vorzugsweise dosisdicht eingesetzt werden, so das Mehrheitsvotum der Panelisten (61,0%), dem die deutsche Expertengruppe zustimmt (► Abb. 6) [2].

Neoadjuvanter Einsatz von Platin?

Der neoadjuvante Einsatz von Platin wird beim TNBC immer wieder diskutiert. Unter platinhaltiger neoadjuvanter Chemotherapie wird eine höhere pCR-Rate erreicht [17–20]. In der GeparSixto-Studie hat sich die höhere pCR-Rate für die Gesamtheit der TNBC-Patientinnen – unabhängig vom BRCA1/2-Status – in ein längeres DFS übertragen ($p < 0,001$) [19]. Die AGO Mamma empfiehlt den neoadjuvanten Einsatz von Platin bei erhöhtem Risiko (hohe Tumorlast, schlechtes Ansprechen) (► Abb. 6). Die deutsche Expertengruppe stimmt daher den St.-Gallen-Panelisten *nicht* zu, die mehrheitlich (56,5%) den neoadjuvanten Einsatz von Platin zusätzlich zu einem Anthrazyklin-/Alkylans-/Taxan-basierten Regime ablehnen.

Ebenfalls keine Zustimmung der deutschen Expertengruppe gibt es zum Mehrheitsvotum der Panelisten (67,3%), den neoadjuvanten Einsatz von Platin auf den Nachweis einer BRCA-Mutation zu beschränken. Die BRCA-Mutation ist kein Prädiktor für den Einsatz von Platin. Die BRCA-Mutation erhöht die Chemotherapie-Sensitivität des Tumors, nicht aber speziell jene auf Platin [19].

Chemotherapie bei kleinem TNBC (pT1apN0)?

Auch bei einer Patientin mit kleinem unifokalem TNBC ohne Lymphknotenbefall (< 6 mm, N0) kann eine Chemotherapie-Indikation bestehen, so das Mehrheitsvotum (65,3%) der Panelisten. Die deutsche Expertengruppe meint, dass dies eine Einzelfallentscheidung ist: Eine Chemotherapie-Indikation kann in dieser Situation primär für junge Patientinnen, bei hoch proliferierendem Karzinom oder für Patientinnen mit hohem Sicherheitsbedürfnis (Patientenwunsch) eine Option sein.

HER2+ Mammakarzinom im Fokus

Eine hohe Übereinstimmung zwischen den Panelisten und der deutschen Expertengruppe zeigt sich bei den Abstimmungsergebnissen zur anti-HER2-gerichteten Behandlung beim HER2+ frühen Mammakarzinom:

- Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom erhalten zusätzlich zur Chemotherapie eine anti-HER2-gerichtete Therapie. Das gilt ab dem Stadium I [2], ist aber kein Standard bei T1a-Karzinomen ohne Lymphknotenbefall (N0) (Mehrheitsvotum: 55,3%).
- Im Stadium I ist der zusätzliche Einsatz von Trastuzumab zur Chemotherapie unabhängig vom ER-Status Standard (Mehrheitsvotum: 61,7%). Das bevorzugte adjuvante Regime ist hier die Kombination Taxan/Trastuzumab (Mehrheitsvotum: 73,5%).
- Besteht beim HER2+/ER+ Mammakarzinom im Stadium I eine *neoadjuvante* Trastuzumab-Indikation, impliziert dies nicht, dass der zusätzliche Einsatz von Pertuzumab Standard ist (Mehrheitsvotum: 52,1%, 14,6% Enthaltungen).
- Eine Pertuzumab-Indikation besteht laut Zulassung im Stadium I bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall (N+) und/oder bei negativem ER-Status (ER-) und wird von der AGO Kommission Mamma auch so empfohlen [2]. Das Mehrheitsvotum (48,9%) der St.-Gallen-Panelisten, dass im Stadium I des HER2+ Mammakarzinoms keine Indikation für die doppelte Antikörper-Blockade mit Pertuzumab besteht, widerspricht der AGO-Empfehlung [2].
- Patientinnen im *Stadium II* mit Lymphknotenbefall (N+) oder jene im Stadium III sollten (neo)adjuvant vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit AC (Doxorubicin/Cyclophosphamid) oder EC (Epirubicin/Cyclophosphamid) gefolgt von einem Taxan plus doppelte Antikörper-Blockade (Trastuzumab/Pertuzumab) erhalten (Mehrheitsvotum: 75,5%).
- Laut Mehrheitsvotum (76,6%) ist die doppelte Antikörper-Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab für *alle* Patientinnen im Stadium II (N+) oder im Stadium 3 die präferierte Therapieoption.
- Besteht eine Trastuzumab-Indikation, so beträgt die Therapie-dauer 12 Monate (Mehrheitsvotum: 89,8%).

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

Faktor	AGO
▶ bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugt	
▶ HR+/HER2– mit „niedrigem Risiko“	
▶ endokrine Therapie ohne Chemotherapie	++
▶ HR+/HER2– mit „hohem Risiko“	
▶ konventionell dosierte Anthrazyklin/Taxan-(AT-)basierte Chemotherapie (q3w)	+
▶ dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly Regime)	++
▶ anschließend endokrine Therapie	++
▶ HER2+	
▶ Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant bei hohem Risiko)	++
– sequenzielles AT-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T + Anti-HER2-Th.	++
– anthrazyklinfreies, platinhaltiges Regime	+
– anthrazyklinfreies, taxanhaltiges Regime	+
▶ triple-negativ (TNBC)	
▶ konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)	+
▶ dosisdichte sequenzielle AT-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata)	++
▶ neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie	+

▶ **Abb. 6** AGO-Empfehlung 2019 zur subgruppenspezifischen Systemtherapie beim frühen Mammakarzinom [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

Einsatz von Neratinib

Nach (neo)adjuvanter Trastuzumab-Gabe ist der adjuvante Einsatz von Neratinib eine Therapieoption beim HER2+ Mammakarzinom. In der Zulassungsstudie ExteNET [21] profitierte allerdings eine sehr selektionierte Patientengruppe von Neratinib – jene mit HER2+/ER+ Mammakarzinom und mindestens 4 befallenen Lymphknoten. Aufgrund einer nicht unerheblichen Toxizität wird der adjuvante Einsatz von Neratinib kritisch gesehen. Das Abstimmungsergebnis der St.-Gallen-Panelisten ergab eine Befürwortung von Neratinib bei allen nodal-positiven Patientinnen mit HR+/HER2+ Mammakarzinom von 21% der Panelisten und von 27% ab 4 befallenen Lymphknoten bei 29,2% Enthaltungen.

Die deutsche Expertengruppe schließt sich dem Mehrheitsvotum an, verweist aber auf die nicht unerhebliche Toxizität (Diarrhö). In den aktuellen AGO-Empfehlungen der Kommission Mamma erhielt Neratinib aufgrund der ExteNET-Studie [21] eine Plus-/Minus-Bewertung und ist damit eine Option für den Einzelfall [2]. Keine Daten und damit auch keine Indikation besteht für den adjuvanten Einsatz von Neratinib nach dualer Antikörper-Blockade.

Tumorrest nach neoadjuvanter Systemtherapie

Die St.-Gallen-Panelisten und die deutsche Expertengruppe sind sich einig, dass die neoadjuvante systemische Therapie das bevorzugte Behandlungskonzept für Patientinnen mit TNBC und HER2+

Mammakarzinom im Stadium II/III ist – unabhängig davon, ob eine brusterhaltende Operation durchführbar ist oder nicht (Mehrheitsvotum: 98,0%). Der entscheidende Vorteil des neoadjuvanten Konzepts ist die Überprüfung des Ansprechens [2].

bleibt bei Patientinnen mit TNBC nach neoadjuvanter Sequenztherapie mit AC-Taxan ein Tumorrest, stimmt die deutsche Expertengruppe dem Mehrheitsvotum der St.-Gallen-Panelisten zu, diese Patientinnen adjuvant mit Capecitabin weiter zu behandeln [22, 23]. Diese Empfehlung gilt unabhängig von der Größe des Tumorrests ($\geq$ / $<$ 1 cm) und dem Lymphknotenbefall (N+/N0).

Für Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom und Resttumor in Brust und/oder Axilla nach neoadjuvanter systemischer Therapie ist der postneoadjuvante Einsatz von T-DM1 eine neue Option [24]. Über 90% der St.-Gallen-Panelisten und die deutsche Expertengruppe stimmen zu. Unerheblich ist für den Einsatz von T-DM1 die Größe des Tumorrests bzw. der Tumorlast in der Axilla. Unerheblich ist auch, ob die Patientinnen neoadjuvant Trastuzumab oder die duale Antikörper-Blockade mit Trastuzumab/Pertuzumab zusätzlich zur Chemotherapie erhalten haben.

pCR nach neoadjuvanter Systemtherapie

Ein Diskussionspunkt ist die adjuvante Weiterbehandlung von Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom und pCR nach neoadjuvanter Therapie. Erreichen Patientinnen mit Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose unter neoadjuvanter Poly-Chemotherapie und dualer Antikörper-Blockade (Trastuzumab/Pertuzumab) eine pCR, bevorzugt eine einfache Mehrheit (47,7%) der St.-Gallen-Panelisten, adjuvant mit beiden Antikörpern weiter zu behandeln; 38,6% würden adjuvant nur Trastuzumab einsetzen. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum zu. Dies, so die Begründung der deutschen Experten, ist zwar nicht durch Studien belegt, aber als Rationale wird die Tumorbilogie herangezogen. Diese verändert sich nicht durch die pCR, weshalb ein erhöhtes Risiko bleibt, das den Einsatz beider Antikörper begründet.

Das gilt aus deutscher Sicht auch für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (cN0) bei Erstdiagnose, wenn zusätzlich zur neoadjuvanten Poly-Chemotherapie beide Antikörper eingesetzt wurden (laut Zulassung bei HER2+/ER-). Die St.-Gallen-Panelisten hatten in diesem Fall mehrheitlich (52,2%) für die adjuvante Weiterbehandlung mit Trastuzumab gestimmt. Aus deutscher Sicht sollte nicht deeskaliert werden, wenn ein erhöhtes Ausgangsrisiko (z. B. ER-) besteht.

Adjuvante „bone modifying“-Therapie

Der zusätzliche adjuvante Einsatz eines Bisphosphonats (Zoledronsäure alle 6 Monate oder orales Clodronat täglich) zur adjuvanten endokrinen Therapie kann bei postmenopausalen Patientinnen die krankheitsfreie Zeit (DFS) verlängern und das Gesamtüberleben verbessern. Das gilt unabhängig von der Knochendichte der betroffenen Frau. In einer Metaanalyse [25] zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate haben allerdings nur die Patientinnen mit Lymphknotenbefall von einer Bisphosphonattherapie profitiert. Die österreichische ABCSG 12-Studie [26] zeigt, dass das auch für prämenopausale Patientinnen gilt, wenn diese im Rahmen der adjuvanten endokrinen Therapie zusätzlich ein GnRH-Analogon erhalten.

Vor dem Hintergrund dieser Daten sprach sich eine knappe Mehrheit (53,1%) der Panelisten dafür aus, bei prämenopausalen Patientinnen, die adjuvant ein GnRH-Analogon plus Tamoxifen oder AI erhalten, zusätzlich ein Bisphosphonat (Zoledronsäure oder Clodronat), zu empfehlen, um unabhängig von der Knochendichte das DFS zu verlängern.

Die deutsche Expertengruppe war sich bei dieser Frage nicht einig. Kritiker wenden ein, dass die Indikation des Bisphosphonats zur DFS-Verlängerung bei prämenopausalen Patientinnen nur auf einer Studie (ABCSG-12) [26] beruht. Die AGO Mamma hat entsprechend eine „Plus/Minus“-Bewertung (Einzelfallentscheidung) vergeben [2]. Einigkeit besteht, dass der osteoprotektive Effekt der Bisphosphonate unabhängig von der Indikation der DFS-Verlängerung zu sehen ist.

Bei postmenopausalen Patientinnen stimmten die deutschen Experten den St.-Gallen-Panelisten (83,7%) zu, dass ein Bisphosphonat zur DFS-Verlängerung eingesetzt werden kann. Interessanterweise gaben aber nur 42,6% der Panelisten in einer zusätzlichen Abstimmung an, dies in der eigenen klinischen Praxis umzusetzen. Keine Indikation mit Blick auf das DFS besteht aufgrund der kontroversen Datenlage für den adjuvanten Einsatz von Denosumab (60 mg, alle 6 Monate). Die deutsche Expertengruppe stimmt hier dem Mehrheitsvotum (75%) der Panelisten zu. Die Zulassungsstudie (D-CARE) [27] konnte im Gegensatz zur ABCSG-18-Studie [28, 29] keine Verbesserung der Heilungschance unter Denosumab belegen. Allerdings wurde auch in der D-Care-Studie ein positiver Einfluss der Substanz auf die Frakturrate gesehen [27].

Fertilitätserhalt

Ein Fertilitätserhalt unter (neo)adjuvanter Chemotherapie mittels Suppression der Ovarfunktion sollte unabhängig vom Hormonrezeptor-(HR-)Status des Tumors allen Patientinnen mit Kinderwunsch angeboten werden [2]. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum der Panelisten sowohl für Patientinnen mit HR-negativem (91,5%) als auch HR-positivem Karzinom (79,6%) zu und ergänzt, dass dies für alle Patientinnen im gebärfähigen Alter gilt. Die deutschen Experten verweisen für weitere Informationen auf die AGO-Empfehlung (► **Abb. 7**) und die Initiative FertiPROTEKT (www.fertiprotekt.de).

Genetische Testung auf Hochrisiko-Mutationen?

Eine genetische Testung auf Hochrisiko-Mutationen (z. B. *BRCA1/2*-Testung) setzt eine entsprechende Aufklärung und Beratung der Patientin voraus. Die deutsche Expertengruppe stimmt dem Mehrheitsvotum (70,8%) der St.-Gallen-Panelisten zu, dass eine solche Testung nicht für alle Patientinnen – unabhängig vom familiären Risiko – in Betracht zu ziehen ist. Einstimmig (100%!) votierten die Panelisten dafür, bei Frauen aus Hochrisiko-Familien (eindeutig positive Familienanamnese) eine genetische Testung zu empfehlen. Fast einstimmig (95,9%) votierten die Panelisten für die genetische Testung bei Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als 35 Jahre alt sind.

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 ist das bei Patientinnen mit TNBC. Hier empfehlen die St.-Gallen-Panelisten (85,4%) und die deutschen Experten eine genetische Testung, wenn die Patientin bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahre alt ist.

Schwangerschaft nach Brustkrebs

Brustkrebspatientinnen mit Kinderwunsch sollten aktiv beraten werden. Die endokrine Behandlung kann bei Kinderwunsch unterbrochen werden, wenn keine „high-risk“-Situation vorliegt. Dies sollte frühestens nach 18 Monaten geschehen (78,0%). Die deutsche Expertengruppe stimmt daher dem Mehrheitsvotum (79,2%) der Panelisten zu, die Therapie nicht zu einem beliebigen Zeitpunkt abzubrechen. Da der Benefit der adjuvanten endokrinen Therapie mit der Therapiedauer korreliert, favorisieren die deutschen Experten eine endokrine Therapiedauer von mindestens 24 Monaten, bevor eine Schwangerschaft eintritt.

Knapp 60% (59,6%) der St.-Gallen-Panelisten empfehlen, dass sich die Patientin vor der Schwangerschaft einem Re-Staging unterzieht. Die deutsche Expertengruppe findet ein Re-Staging ebenfalls empfehlenswert und ergänzt, dass der Kinderwunsch eine individuelle Entscheidung der Patientin ist. Der behandelnde Arzt sollte die Patientin aufklären sowie konstruktiv und empathisch unterstützen.

Ernährung und Bewegung

Einigkeit besteht, dass Patientinnen auf die insgesamt prognostische Bedeutung eines gesunden Lebensstils mit beispielsweise abwechslungsreicher (gesunder) Ernährung und angemessener sportlicher Aktivität mit dem Ziel, deutliches Übergewicht zu vermeiden, hingewiesen werden sollten.

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Die im Rahmen des St.-Gallen-Konsensus-Meetings gestellten Abstimmungsfragen zur Behandlung des DCIS geben aus deutscher Sicht die Komplexität der Situation nicht ausreichend wieder. Vor diesem Hintergrund stimmt die deutsche Expertengruppe den St.-Gallen-Panelisten (97,9%) zu, dass Patientinnen mit einem kleinen DCIS eine günstigere Prognose haben und eine weniger intensive Behandlung benötigen. Das gilt insbesondere dann, wenn das DCIS im Rahmen des Screenings entdeckt wird, die Patientin ≥ 50 Jahre alt ist und das DCIS eine günstige Biologie aufweist, die für ein niedriges Risiko steht.

Bei günstigen prognostischen Faktoren und einem freien Schnittrand (≥ 5 mm) kann laut Votum der Panelisten (84,4%) auf eine adjuvante Bestrahlung des DCIS verzichtet werden. Die Frage, ob auf eine adjuvante endokrine Behandlung verzichtet werden kann, bejahte eine knappe Mehrheit (55,6%) der Panelisten für *alle* DCIS-Patientinnen und 42,2% nur für DCIS-Patientinnen mit günstigen prognostischen Faktoren. Bei günstigen prognostischen Faktoren würden 66,7% der Panelisten sowohl auf die

Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls und Fertilitätserhaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
► CHT + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa-Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
► CHT + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	1b	A	+/-
► Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assistierter reproduktiver Therapie			++

(Information: www.fertiprotekt.de)

► **Abb. 7** AGO-Empfehlung 2019 zur Fertilitätsprotektion unter (neo)adjuvanter Chemotherapie [2]. Quelle: mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma

adjuvante Bestrahlung als auch auf die adjuvante endokrine Therapie verzichten.

Die deutsche Expertengruppe ergänzt, dass der Einsatz von Tamoxifen vor allem eine präventive Maßnahme ist mit dem Ziel, ipsi- oder kontralaterale Zweitkarzinome zu verhindern. Die Entscheidung, eine Patientin mit DCIS adjuvant zu behandeln, erfordert eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko und entscheidet sich anhand vieler Faktoren, wie z.B. der Tumorgroße oder auch dem Alter der Patientin. Bislang ist für DCIS-Patientinnen weder durch die endokrine Therapie noch die Strahlentherapie ein Überlebensvorteil beschrieben. Der Sicherheitsabstand von ≥ 5 mm in den Fragestellungen ist aus deutscher Sicht arbiträr, da derzeit beim DCIS kein exakter Sicherheitsabstand definiert ist.

Magnitude of absolute Benefit

Bei der letzten Abstimmung der St.-Gallen-Panelisten schloss sich der Kreis zum Motto der diesjährigen Konsensus-Konferenz: Über 90% der Panelisten stimmten zu, dass zur umfassenden Aufklärung einer Brustkrebspatientin gehört, dass sie über die Möglichkeiten und Grenzen der jeweiligen therapeutischen Maßnahmen informiert wird. Bei Therapieoptionen mit nur sehr begrenzten Erfolgsaussichten sollte dies ehrlich kommuniziert und auch über die Option gesprochen werden, auf die Behandlung zu verzichten. Die deutsche Expertengruppe stimmt zu.

Anmerkung

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 ermöglicht. Die Verantwortung für die Manuskripterstellung lag

ausschließlich bei den Autoren. Für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskriptes danken die Autoren Frau Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen.

Interessenkonflikt

Prof. Michael Untch: Honoraria 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, Mundipharma, Myriad Genetics, Odonate, Pfizer, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Sanofi Aventis, Sividon Diagnostics, Teva Pharmaceuticals Ind. Ltd.

Prof. Christoph Thomssen erhielt Honoraria von AstraZeneca, Celgene, Genomic Health, Novartis, NanoString, Pfizer, Roche und Forschungsunterstützung von NanoString.

Dr. med. Ingo Bauerfeind hat keinen Interessenkonflikt.

Prof. Michael Braun erhielt Honoraria von AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Genomic Health, Eisai, Genomic Health, GlaxoSmithKline, Medac, Novartis, Pfizer, Puma Biotechnology, Roche, Teva.

Prof. Sara Brucker erhielt Honoraria von Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche und Forschungsunterstützung von Genomic Health.

Prof. Ricardo Felberbaum hat keinen Interessenkonflikt.

Dr. med. Friederike Hagemann hat keinen Interessenkonflikt.

Renate Haidinger hat keinen Interessenkonflikt.

Prof. Arnd Hönig erhielt Honoraria von Amgen, AstraZeneca, Celgene, MSD, Pfizer, Roche, Novartis, sowie Forschungsunterstützung von Roche und Genentech und Reiseunterstützung von Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer.

Prof. Jens Huober erhielt Honoraria von Celgene, Roche, Novartis, Hexal, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, Amgen, Eisai sowie Forschungsunterstützung von Celgene, Hexal, Novartis und Reiseunterstützung von Roche, Novartis und Celgene.

Prof. Christian Jackisch erhielt Honoraria von Celgene, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Roche und Forschungsunterstützung von Genomic Health.

Prof. Thorsten Kühn hat keinen Interessenkonflikt.

PD Dr. Hans-Christian Kolberg erhielt Honoraria von Pfizer, Novartis, Roche, Genomic Health, Amgen, AstraZeneca, Riemser, Carl Zeiss Meditec, Teva, Theracision, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, LIV Pharma sowie Honorare für Beratertätigkeit von Pfizer, Novartis, SurgVision, Carl Zeiss Meditec, Amgen, Onkowissen und hat Aktien von Theracision SA, Phaon Scientific GmbH. Reiseunterstützung von Carl Zeiss Meditec, LIV Pharma, Novartis, Amgen, Pfizer und Daiichi Sankyo.

Prof. Cornelia Kolberg-Liedtke erhielt Honoraria 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.

Prof. Diana Lüftner erhielt Honoraria von AstraZeneca, Celgene, Pfizer, Novartis, Amgen, Roche, Loreal, Teva, Tesaro und Eli Lilly.

Prof. Nicolai Maass erhielt Honoraria von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis und Daiichi Sankyo.

Prof. Toralf Reimer erhielt Honoraria von Novartis, Pfizer, Lilly, Celgene und AstraZeneca.

Prof. Andreas Schneeweiss erhielt Honoraria von Celgene, Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, MSD, Tesaro, Lilly sowie Forschungsunterstützung von Celgene, Roche, AbbVie, Molecular Partner sowie Reiseunterstützung von Celgene, Roche und Pfizer.

Eva Schumacher-Wulff hat keinen Interessenkonflikt.

Prof. Florian Schütz erhielt Honoraria für Vorträge und Beratungen von Amgen, AstraZeneca, ClinSol, MSD, Novartis, Pfizer, Riemser, Roche sowie Reiseunterstützung von AstraZeneca, Pfizer und Roche.

PD Dr. Marc Thill erhielt Honoraria von Amgen, AstraZeneca, Aurikamed, Biom'Up, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Genomic Health, Hexal, Lilly, MCI, Medtronic, MSD, Myriad, Neodynamics, Norgine, Novartis, OnkoLive, OmniaMed, pfm Medical, Pfizer, Roche, Tesaro, Teva, RTI Surgical und Forschungsunterstützung von Genomic Health.

Dr. med. Rachel Wuerstlein erhielt Honoraria von Agendia, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genomic Health, GSK, Lilly, MSD, Mundipharma, Nanostring, Novartis, Odonate, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, Puma-Biotechnology, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Teva.

Prof. Peter A. Fasching berichtet über Zuschüsse von Novartis, Cepheid und Biontech sowie persönliche Zuwendungen von Novartis, Roche, Pfizer, Celgene, Daiichi-Sankyo, Teva, AstraZeneca, MSD, Myelo Therapeutics, MacroGenics, Eisai und Puma.

Prof. Nadia Harbeck erhielt Honoraria von Agendia, Amgen, Celgene, Genomic Health, Lilly, MSD, Nanostring, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz.

Literatur

- [1] Kolberg H-C, Schneeweiss A, Fehm TN et al. Update Breast Cancer 2019 Part 3 – Current Developments in Early Breast Cancer: Review and Critical Assessment by an International Expert Panel. *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 470–482
- [2] Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019; 14: im Druck. Online: www.ago-online.de; Stand: 25.05.2019
- [3] Reimer T, Stachs A, Nekljudova V et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-1) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtsh Frauenheilk* 2017; 77: 149–157
- [4] Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-SOUND). *Breast* 2012; 21: 678–681
- [5] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs. No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 918–926
- [6] 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
- [7] Online: www.astro.org; Stand: 27.03.2019
- [8] Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Consensus Statement der ASTRO. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 2009; 74: 987–1001
- [9] Online: www.estro.org; Stand: 27.03.2019
- [10] 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
- [11] Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809615
- [12] Emens LA, Loi S, Rugo HS et al. Impassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of Atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS 2018*; abstract/oral presentation G51-04
- [13] 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
- [14] 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

- [15] 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
- [16] 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
- [17] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess). A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 497–509
- [18] Sparano JA, Zhao F, Martino S et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2353–2360
- [19] Hahnen E, Lederer B, Hauke J et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1378–1385
- [20] Petrelli F. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 223
- [21] Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9
- [22] Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147–2156
- [23] Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 27
- [24] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1814017
- [25] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353
- [26] 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
- [27] Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl.): 501
- [28] Gnant M, Pfeiler G, Steger GG et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: Disease-free survival analysis of 3,425 postmenopausal patients in the ABCSG-18 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (no. 15_suppl): 500. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.500
- [29] Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433–443