

4. Internationale Konsensuskonferenz zum fortgeschrittenen Mammakarzinom (ABC4), Lissabon, 04.11.2017

ABC4-Konsensus: Bewertung durch eine deutsche Expertengruppe*

4th International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC4), Lisbon, November 4, 2017

ABC4 Consensus: Assessment by a Panel of German Experts



Autoren

Michael Untch¹, Rachel Würstlein², Norbert Marschner³, Diana Lüftner⁴, Doris Augustin⁵, Susanne Briest⁶, Johannes Ettl⁷, Renate Haidinger⁸, Lothar Müller⁹, Volkmar Müller¹⁰, Eugen Ruckhäberle¹¹, Nadia Harbeck¹², Christoph Thomssen¹³

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin; Writing Committee
- 2 Brustzentrum und CCC München, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München; Writing Committee
- 3 Gemeinschaftspraxis für interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie, Freiburg; Writing Committee
- 4 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin; Writing Committee
- 5 Mammazentrum Ostbayern, DONAUISAR Klinikum Deggendorf, Deggendorf
- 6 Universitätsfrauenklinik Leipzig, Leipzig
- 7 Frauenklinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, München
- 8 Patientenvertreterin, Brustkrebs Deutschland e. V.; Patient Advocacy Committee ABC4, Faculty
- 9 Onkologische Schwerpunktpraxis Leer-Emden-Papenburg, Leer
- 10 Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 11 Frauenklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
- 12 Brustzentrum und CCC München, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München; Writing Committee, ABC Panel Member, ABC Scientific Committee Member
- 13 Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität, Halle an der Saale; Writing Committee, ABC Panel Member

Schlüsselwörter

ABC4, lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Mammakarzinom (ABC), HR-positiv und HER2-negatives ABC, BRCA-mutiertes ABC, ZNS-Metastasen, personalisierte Medizin

Key words

ABC4, local advanced and metastasized breast cancer (ABC), HR-positive and HER2-negative ABC, BRCA-mutated ABC, CNS metastasis, personalized medicine

eingereicht 26. 1. 2018

revidiert 15. 3. 2018

akzeptiert 18. 3. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0594-2243>
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 469–480 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Untch
Klinik für Gynäkologie, Interdisziplinäres Brustzentrum,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
michael.untch@helios-gesundheit.de

* Die Kommentierung der deutschen Expertengruppe basiert auf den Abstimmungsergebnissen der ABC4-Panelisten vor Ort in Lissabon (Samstag, 04.11.2017). Das vorliegende Manuskript ist ein Meinungsbild deutscher Brustkrebsexperten, die in Lissabon waren und die Konsensusabstimmung vor Ort mitverfolgt haben. Der offizielle ABC4-Konsensus wird in der Fachzeitschrift „The Breast“ unter der Autorenschaft der ABC4-Panelisten publiziert.

ZUSAMMENFASSUNG

Vom 2. bis 4. November 2017 fand in Lissabon erneut unter Leitung von Frau Professor Fatima Cardoso die 4. Internationale Konsensuskonferenz ABC4 (Advanced Breast Cancer Forth Consensus) zu Diagnostik und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (ABC) statt. Zur Vereinfachung wird im weiteren Text von ABC gesprochen, was im klinischen Alltag der metastasierten Brustkrebserkrankung oder der lokal weit fortgeschrittenen Erkrankung entspricht. Der inhaltliche Schwerpunkt lag dieses Jahr auf neuen Entwicklungen in der Behandlung des ABC. Diskutiert wurden unter anderem der Stellenwert der CDK4/6-Inhibition beim hormonrezeptor-(HR-)positiven ABC, die duale Antikörperblockade beim HER2-positiven ABC, die PARP-Inhibition beim BRCA-mutierten triple-negativen und luminalen ABC sowie potenzielle therapeutische Konsequenzen. Ein weiterer Fokus lag auf dem BRCA-assoziierten Mammakarzinom, der Behandlung von Hirnmetastasen sowie der individualisierten Therapieentscheidung auf der Grundlage einer molekularen Testung (sog. Präzisionsmedizin). Wie schon in den vergangenen Jahren ist die Zusammenarbeit mit den Vertretern von Patientenorganisationen aus aller Welt ein wichtiges Anliegen der ABC-Konferenz. Sie wurde auf der ABC4-Konferenz weiter intensiviert. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz wurde die „Global Alliance“ gegründet mit dem Ziel, die erforderlichen Maßnahmen aus Sicht der Patientenvertreterinnen weltweit zu propagieren und zu koordinieren. In den ABC-Konsensus fließen aufgrund des international zusammengesetzten Expertenpanels zwangsläufig länderspezifische Besonderheiten ein. Wie schon in den vergangenen Jahren hat daher eine Arbeitsgruppe deutscher Brustkrebsexperten, welche die Konsensusabstimmung der ABC-Panelisten vor Ort mitverfolgt und intensiv diskutiert haben, diese unter Berücksichtigung der deutschen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms [1,2] für den Therapiealltag in Deutschland kommentiert. Die Abstimmungsergebnisse der ABC-Panelisten in Lissabon sind die Grundlage des ABC-Konsensus.

ABSTRACT

The fourth international advanced breast cancer consensus conference (ABC4) on the diagnosis and treatment of advanced breast cancer (ABC) headed by Professor Fatima Cardoso was once again held in Lisbon on November 2–4, 2017. To simplify matters, the abbreviation ABC will be used hereinafter in the text. In clinical practice, the abbreviation corresponds to metastatic breast cancer or locally far-advanced disease. This year the focus was on new developments in the treatment of ABC. Topics discussed included the importance of CDK4/6 inhibition in hormone receptor (HR)-positive ABC, the use of dual antibody blockade to treat HER2-positive ABC, PARP inhibition in triple-negative ABC and the potential therapeutic outcomes. Another major area discussed at the conference was BRCA-associated breast cancer, the treatment of cerebral metastasis, and individualized treatment decisions based on molecular testing (so-called precision medicine). As in previous years, close cooperation with representatives from patient organizations from around the world is an important aspect of the ABC conference. This cooperation was reinforced and expanded at the ABC4 conference. A global alliance was founded at the conclusion of the consensus conference, which aims to promote and coordinate the measures considered necessary by patient advocates worldwide. Because the panel of experts was composed of specialists from all over the world, it was inevitable that the ABC consensus also reflected country-specific features. As in previous years, a team of German breast cancer specialists who closely followed the consensus voting of the ABC panelists in Lisbon and intensively discussed the votes has therefore commented on the consensus in the context of the current German guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer [1,2] used in clinical practice in Germany. The ABC consensus is based on the votes of the ABC panelists in Lisbon.

Einleitung

Seit 2011 findet in Lissabon alle 2 Jahre die internationale Konsensuskonferenz ABC (Advanced Breast Cancer Consensus) zu Diagnostik und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms statt. Ziel des ABC-Konsensus ist es, die Versorgungssituation der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom (ABC) international zu vereinheitlichen und zu standardisieren. Die internationalen Experten trafen sich vom 02. bis 04. November 2017 bereits zum 4. Mal in Lissabon.

Das interdisziplinär zusammengesetzte ABC-Panel (siehe Kasten) setzte sich 2017 Jahr aus 42 internationalen Brustkrebsexperten zusammen, inklusive 5 Patientenvertreterinnen und einer onkologischen Fachkrankenschwester. Mit Prof. Nadia Harbeck, München, und Prof. Christoph Thomssen, Halle/Saale, waren 2 Brustkrebsexperten aus Deutschland im ABC4-Panel vertreten. Prof. Harbeck war zudem Mitglied des 3-köpfigen „Scientific Committee“ der ABC4-Konferenz. Renate Haidinger (Brustkrebs Deutschland e.V.) war erstmals als Mitglied des „Patient Advocacy Committee“ der ABC4 und in der „Faculty“ präsent.

ABC4-PANELISTEN

1. Fatima Cardoso, PT (Vorsitz, Koordination)
2. Eric P. Winer, US (Vorsitz)
3. Alberto Costa, CH/IT (Vorsitz)
4. Larry Norton, US (Vorsitz)
5. Elzbieta Senkus-Konefka, PL (Co-Vorsitz, ESMO)
6. Evi Papadopoulou, CY (Co-Vorsitz, Patientenvertreterin)
7. Matti S. Aapro, CH (wiss. Komitee)
8. Nadia Harbeck, DE (wiss. Komitee)
9. Fabrice André, FR (wiss. Komitee)
10. Musa Mayer, US (Patientenvertreterin)
11. Daniell Spence, AU (Patientenvertreterin)
12. Bertha Aguilar Lopez, MX (Patientenvertreterin)
13. Gertrude Nakigudde, UG (Patientenvertreterin)
14. Christine B. Boers-Doets, NL (Fachkrankenschwester)
15. Lesley Fallowfield, UK (Psychoonkologin)
16. Bella Kaufman, IL
17. Olivia Pagani, CH
18. George W. Sledge, US
19. Carlos H. Barrios, BR
20. Laura Biganzoli, IT
21. Maria João Cardoso, PT
22. Lisa Carey, US
23. Javier Cortés, ES
24. Giuseppe Curigliano, IT
25. Véronique Dieras, FR
26. Nagi El Saghir, LB
27. Prudence A. Francis, AU
28. Karen Gelmon, CA
29. Smruti Koppikar, IN
30. Birgitte V. Offersen, DK
31. Shani Paluch-Shimon, IL
32. Frédérique Penault-Llorca, FR
33. Christoph Thomssen, DE
34. Daniel A. Vorobiof, ZA
35. Stephen RD Johnston, UK
36. Jonas Bergh, SE
37. Alex Eniu, RO
38. Aleix Prat, ES
39. Hope S. Rugo, US
40. Ian E. Krop, US
41. Shinji Ohno, JP
42. Binghe Xu, CN

Inhaltlich standen beim diesjährigen ABC4-Konsensus neue Entwicklungen in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms im Fokus. Diskutiert wurden neue Substanzgruppen wie zum Beispiel die Hemmung der cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6-Inhibitoren) und die Auswirkungen der aktuellen Studiendaten auf den Therapiealgorithmus. Intensiv diskutiert wurde die Behandlung von Patientinnen mit BRCA-assoziiertem Mammakarzinom sowie jenen mit Hirnmetastasen. Ein weiterer inhaltlicher Schwerpunkt war die Präzisionsmedizin, die mittels molekularer Testung die Therapieentscheidung weiter individualisieren soll. Erneut war die Zusam-

► **Tab. 1** Evidenzlevel und Grading-System der ABC4-Panelisten (mod. nach: [29]).

Evidenzlevel	
I	Evidenz aus mindestens einer großen randomisierten, kontrollierten Studie von hoher methodischer Qualität (niedriges Potenzial für Bias) oder einer Metaanalyse mit validiert durchgeführten randomisierten Studien ohne Heterogenität
II	kleine randomisierte Studien oder große randomisierte Studien mit nicht auszuschließendem Bias (geringere methodische Qualität) oder Metaanalyse basierend auf solchen Studien bzw. basierend auf heterogenen Studien.
III	prospektive Kohortenstudien
IV	retrospektive Kohortenstudien oder Fallkontrollstudien
V	Studien ohne Kontrollgruppe, Fallberichte, Expertenmeinungen
Empfehlungsgrade	
A	hohe Evidenz für eine Wirksamkeit mit substanziellem klinischen Benefit, starke Empfehlung
B	hohe oder mittlere Evidenz für eine Wirksamkeit, aber nur limitiertem klinischen Benefit, allgemeine Empfehlung
C	ungenügende Evidenz für eine Wirksamkeit bzw. der Therapievorteil überwiegt nicht die Risiken oder Nachteile (Nebenwirkungen, Kosten, ...), optionale Empfehlung
D	mittlere Evidenz gegen eine Wirksamkeit oder für ein schlechteres Outcome, keine grundsätzliche Empfehlung
E	hohe Evidenz gegen eine Wirksamkeit oder für ein schlechteres Outcome, keinesfalls zu empfehlen
Übernommen und angepasst mit Genehmigung der Infectious Diseases Society of America – United States Public Health Service Grading System (mod. nach: [29])	

menarbeit mit den Vertreterinnen der Patientenorganisationen aus aller Welt ein wichtiges Anliegen der ABC-Konferenz. Diese Zusammenarbeit wurde weiter intensiviert.

Veranstalter der ABC-Konferenz sind die „European School of Oncology“ (ESO) in Kooperation mit der europäischen Krebsgesellschaft ESMO (European Society of Clinical Oncology). Wie schon in den vergangenen Jahren werden die Empfehlungen des ABC4-Konsensus 2017 in dem „peer-reviewed“ Fachjournal „The Breast“ publiziert* [3–5]. Die Publikation erfolgt unter anderem in Abstimmung mit verschiedenen internationalen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen.

Ziel der ABC-Konferenz ist es, eine Grundlage für eine individuelle, evidenzbasierte Therapieentscheidung zu schaffen. Die vor Ort zur Abstimmung gestellten Statements wurden von den Panelisten mit „ja“ (Zustimmung), „nein“ (Ablehnung) oder „Enthaltung“ bewertet. Neu war dieses Jahr, dass bei einigen Fragestellungen eine vierte Abstimmungsoption „keine ausreichende Datenlage“ („insufficient data“) bestand. Sie kam in Betracht, wenn das Panelmitglied der Meinung war, dass die Datenlage nicht ausreicht, um mit „ja“ oder „nein“ zu votieren. Neu ist außerdem die Einführung eines neuen Evidenz- und Grading-Systems in Anlehnung an die Therapierichtlinien der ESMO [6] (► **Tab. 1**).

Um Redundanzen zu vermeiden, wurde auf der ABC4-Konferenz nur über aktuelle Fragestellungen abgestimmt. Die State-

ments zu den vorherigen ABC1-2-3-Konferenzen, zu denen es keine neue Abstimmung gab, haben weiterhin ihre Gültigkeit. Die ABC4-Panelisten waren angehalten, vor dem Hintergrund der vorhandenen, evidenzbasierten, klinischen Studiendaten abzustimmen. Unerheblich ist, ob eine Therapieoption in jedem Land verfügbar ist oder nicht. Ziel müsse es sein, auch in diesen Ländern medizinisch notwendige Therapien verfügbar zu machen. Gesundheitspolitische Fragestellungen wurden und werden im Rahmen des Konsensus nicht diskutiert.

Rationale der vorliegenden Publikation ist es, die ABC4-Abstimmungsergebnisse vor dem Hintergrund der deutschen Leitlinien und Empfehlungen [1, 2] zu kommentieren und für den klinischen Alltag in Deutschland zu konkretisieren. Dies erscheint sinnvoll, da die Abstimmungsergebnisse auf der Meinung von Experten unterschiedlicher Fachbereiche basieren und länderspezifische Sichtweisen mit einfließen. Die deutschen Experten fokussieren auf die Abstimmungsergebnisse vor Ort. Nachträgliche Konkretisierungen durch das ABC4-Panel mit Blick auf die geplante Konsensuspublikation sind nicht Inhalt dieser Publikation.

Hormonrezeptorpositives, HER2-negatives (HR+/HER2-) ABC

Suppression der Ovarfunktion (OFS)

Prämenopausale Patientinnen mit HR+/HER2- (negativer humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) fortgeschrittenem Mammakarzinom werden häufig nicht in endokrine Therapiestudien randomisiert, weshalb Studiendaten zur Behandlung dieser Frauen limitiert sind. Vor diesem Hintergrund betonen die ABC4-Panelisten mit deutlicher Mehrheit (94,5%), dass prämenopausale Patientinnen eine adäquate Suppression der Ovarfunktion (OFS) benötigen und danach wie postmenopausale Patientinnen weiterbehandelt werden sollten. Das ABC4-Panel empfiehlt, die Behandlung mit einer endokrinen Substanz plus/minus eine zielgerichtete Therapie einzusetzen. Lehnen prämenopausale Patientinnen eine OFS ab, ist die Behandlung mit Tamoxifen die einzige, allerdings weniger effiziente Option (91,6%). Das Panel (91,8%) betonte zudem die Notwendigkeit, zukünftige Studien zum Einsatz neuer endokrin-basierter Therapiestrategien so zu konzipieren, dass prä- und postmenopausale Patientinnen in die Studien eingeschlossen werden können (Level-of-Evidence [LoE]: expert opinion). – Die deutsche Expertengruppe stimmt allen 3 Statements zu und verweist auf den BCY3-Konsensus (Breast Cancer Young Patients) [7], der dies untermauert.

Einsatz von Everolimus

Patientinnen mit endokrin-resistentem HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom haben die Chance auf ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (PFS: progression-free survival), wenn sie zusätzlich zu einem Aromatasehemmer (AH) den mTOR-(mammalian-Target-of-rapamycin-)Inhibitor Everolimus erhalten (vs. AH-Monotherapie). Auch wenn ein medianer Überlebensvorteil nicht gezeigt wurde, ist die Kombination AH + Everolimus daher eine valide Therapieoption für einige Patientinnen, so das Mehrheitsvotum (87,8%; Enthaltung: 9,7%).

Die ABC4-Panelisten weisen jedoch darauf hin, dass aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils die Therapieentscheidung im besonderen Maße unter Beachtung potenzieller Nebenwirkungen getroffen werden muss (LoE: 1B). Weitere Kombinationspartner von Everolimus sehen die ABC4-Panelisten mehrheitlich (79,4%; Enthaltungen: 15,3%) in Tamoxifen (LoE: 2B) und Fulvestrant (LoE: expert opinion).

Auch für ältere Patientinnen kann die Kombination mit Everolimus eine Option sein, allerdings empfehlen die ABC4-Panelisten (97,4%) ein engmaschiges Monitoring sowie ein proaktives Nebenwirkungsmanagement. Sie verweisen auf die erhöhte Toxizität, inklusive toxischer Todesfälle im Everolimus-Arm der Bolero-2-Studie [8,9], die sich damit verhindern lassen. In der Bolero-2-Studie war die Kombination Everolimus + AH eingesetzt worden.

Aus deutscher Sicht ist allen Statements zuzustimmen. Die deutschen Experten ergänzen, dass die Kombinationen Fulvestrant + Everolimus sowie Tamoxifen + Everolimus nicht zugelassen sind. Die Datenlage [10], so die deutschen Experten, stütze aber das ABC4-Votum. Zusätzlich zum sekundär prophylaktischen Nebenwirkungsmanagement werden aus deutscher Sicht primär prophylaktische Maßnahmen (z. B. Dexamethason, Mundspülungen) empfohlen, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Eine sorgfältige Mundhygiene ist wichtig, da die Medikation bei einer Pilzinfektion im Mund abgesetzt werden muss.

CDK4/6-Inhibition plus Aromatasehemmer

Die ABC4-Panelisten empfehlen die First-Line-Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem AH mit deutlicher Mehrheit und auf hohem Evidenzlevel (LoE: 1A) als eine zu bevorzugende Therapieoption (89,7%, Enthaltungen: 10,2%). Lediglich Patientinnen, die nach einer adjuvanten AH-Therapie innerhalb von 12 Monaten progredient sind, werden von dieser Empfehlung ausgenommen. Die ABC4-Panelisten begründen ihr Votum mit dem signifikanten medianen PFS-Vorteil von etwa 10 Monaten durch die Hinzunahme eines CDK4/6-Inhibitors bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil [11–13]. In den Lebensqualitätsanalysen gaben die Patientinnen eine der alleinigen endokrinen Therapie mindestens vergleichbare Lebensqualität an. Reife Überlebensdaten aus Phase-III-Studien liegen noch nicht vor. Im Rahmen der Diskussion vor Ort wiesen die ABC4-Panelisten darauf hin, dass es wichtig sei, die CDK4/6-Inhibitoren in allen Ländern verfügbar zu machen.

Die deutschen Experten stimmen allen Statements zu.

CDK4/6-Inhibition plus Fulvestrant

Die Kombination aus CDK4/6-Inhibitor plus Fulvestrant ist eine bevorzugte Option für endokrin bereits vorbehandelte Patientinnen mit HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom, die First Line keinen CDK4/6-Inhibitor erhalten haben (LoE: 1A). Dies gilt unabhängig vom Menopausenstatus. Prä-/perimenopausale Patientinnen benötigen zusätzlich eine OFS. Die ABC4-Panelisten vergeben erneut einen hohen Evidenzlevel (LoE: 1A) und begründen ihr Mehrheitsvotum (90%; Enthaltung: 10%) mit dem signifikanten medianen PFS-Vorteil von 6–7 Monaten gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie mit Fulvestrant [14]. Die ABC4-Panelisten weisen darauf hin, dass auch für diese Kombination noch keine reifen Gesamtüberlebensdaten vorliegen.

Die deutschen Experten stimmen zu: Spätestens ab der 2. endokrinen Therapielinie sollte ein CDK4/6-Inhibitor hinzugenommen werden. Das mediane PFS ist aus deutscher Sicht ein wichtiger patientenorientierter Studienendpunkt. Auch für die Kombination mit Fulvestrant zeigt die Lebensqualitätsanalyse Vorteile gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie [15].

Therapiesequenz nach endokrin-basierter Therapie

Derzeit ist unklar, wie die optimale Therapiesequenz nach endokrin-basierter Erstlinientherapie beim HR+/HER2– metastasierten Mammakarzinom aussieht. Anhaltspunkte geben laut Mehrheitsvotum (94,7%; Enthaltung: 5,2%) die Vorbehandlung aus dem (neo)adjuvanten Setting bzw. der Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen Stadium sowie das Ausmaß der Erkrankung, die Präferenz der Patientin sowie Kosten und Verfügbarkeit. Verwiesen sei allerdings an dieser Stelle auf das grundsätzliche Statement der ABC4-Panelisten, dass die Verfügbarkeit keine Rolle für die Konsensus-Empfehlung spielt.

Laut Mehrheitsvotum (73,6%; Enthaltung: 21,0%) kommen folgende Therapieoptionen nach endokrin-basierter Erstlinientherapie für die metastasierte Patientin infrage: Tamoxifen, Fulvestrant ± CDK4/6-Hemmer bzw. Everolimus in Kombination mit einem AH, mit Tamoxifen oder mit Fulvestrant. In späteren Therapielinien sehen die ABC4-Panelisten eine Indikation für Megestrolacetat und Estradiol. Sie betonen, dass derzeit keine Daten aus „head-to-head“-Studien vorliegen, welche die verschiedenen endokrin-basierten Therapieoptionen miteinander bzw. mit einer Mono-Chemotherapie (± Bevacizumab) vergleichen. Die derzeit laufenden Studien müssen abgewartet werden (LoE: 1A).

Die deutschen Experten stimmen jeweils zu, weisen aber darauf hin, dass es derzeit keine „TbP“-Daten („treatment beyond progression“) mit zielgerichteten Substanzen (CDK4/6- bzw. mTOR-Inhibition) gibt. Zudem sehen sie mit Verweis auf die Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma (AGO Mamma) [1] keine Indikation für hoch dosierte Gestagene (Megestrolacetat) und Estradiol – auch nicht in späteren Therapielinien (► **Tab. 2**).

Selektionskriterien für endokrin-basierte Therapie dringend erforderlich

Außer dem HR-Status gibt es derzeit keine weiteren validierten prädiktiven Marker, um jene Frauen zu identifizieren, die von einer endokrin-basierten Therapie mit einem CDK4/6- oder mTOR-Inhibitor profitieren. Hier besteht Forschungsbedarf, so das Mehrheitsvotum (95,0%; Enthaltung: 5,0%) der ABC4-Panelisten (LoE: 1D).

Auch die deutschen Experten betonen den dringenden Bedarf für weitere Selektionskriterien wie zum Beispiel Biomarker, molekulare Faktoren, inkl. molekulare Bildgebung, oder Krankheitsdynamik. Aus deutscher Sicht geht es auch darum, jene Patientinnen zu identifizieren, die initial mit einer endokrinen Monotherapie adäquat behandelt werden könnten und First Line keine endokrin-basierte Kombinationstherapie benötigen.

Fulvestrant als Erstlinienoption?

Die zur Abstimmung gestellte Frage, ob Fulvestrant eine adäquate Erstlinienoption für endokrin nicht vorbehandelte postmenopausale Patientinnen mit HR+/HER2– metastasiertem Mammakarzi-

► **Tab. 2** Endokrin-basierte Therapieoptionen für postmenopausale Patientinnen mit HR+/HER2– metastasiertem Mammakarzinom laut AGO Mamma 2018 (mod. nach: [1]).

endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom			
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Letrozol* + Palbociclib	1b	B	++
Fulvestrant + Palbociclib	1b	B	++
Letrozol* + Ribociclib	1b	B	++
Letrozol/Anastrozol + Abemaciclib	1b	B	+
Fulvestrant + Abemaciclib	1b	B	+
Abemaciclib Monotherapie	3	C	+/-
Exemestan + Everolimus	1b	A	+
Tamoxifen + Everolimus	2b	B	+
Letrozol + Everolimus	2b	B	+/-
Fulvestrant + Everolimus	2b	B	+
CDK4/6i beyond progression	5	D	-

* Daten können auf andere Als extrapoliert werden.

nom ist, die in der ersten Linie keinen CDK4/6-Inhibitor erhalten können (LoE: 1B), wurde vor Ort zurückgezogen. Es liegt daher kein Abstimmungsergebnis vor. Die Frage basiert auf den FALCON-Daten [16]. Hier hatte Fulvestrant (500 mg) gegenüber der Erstlinientherapie mit Anastrozol ein längeres medianes PFS für diese Patientinnen erreicht, speziell bei Patientinnen ohne viszerale Metastasierung (LoE: 1B). Bislang liegen jedoch noch keine reifen Überlebensdaten vor. Diese werden in Kürze erwartet. Die Ergebnisse sollen abgewartet und im Konsensusmanuskript berücksichtigt werden. Zudem wurde darauf verwiesen, dass die optimale Therapiesequenz derzeit nicht bekannt ist.

Die deutschen Experten sehen in der Fulvestrant-Monotherapie eine Alternative in der Erstliniensituation der HR+/HER2– metastasierten Erkrankung, mit der einzelne Patientinnen ausreichend behandelt sein mögen, speziell jene ohne viszerale Metastasierung. Die Patientin muss darüber aufgeklärt sein, dass es derzeit kein gesichertes Selektionskriterium gibt, welche Patientinnen das sind. Sie muss außerdem über alle verfügbaren Therapieoptionen in der Erstliniensituation – unter anderem Einsatz einer endokrin-basierten zielgerichteten Therapie – informiert sein und vor diesem Hintergrund mit der Fulvestrant-Monotherapie einverstanden sein.

Hormonrezeptor- und HER2-positives (HR+/HER2+) ABC

Endokrine Therapie plus HER2-Blockade

Grundlage der ABC4-Abstimmungen zum HR+/HER2+ metastasierten Mammakarzinom ist folgendes Eingangstatement: Frauen mit HR+/HER2+ metastasiertem Mammakarzinom, die statt

Chemotherapie eine endokrine Therapie erhalten, sind eine hoch selektierte Patientinnengruppe. Die endokrine Therapie sollte mit einer anti-HER2-gerichteten Substanz (Trastuzumab oder Lapatinib) kombiniert werden, da diese Kombination gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie einen PFS-Vorteil hat und damit unter anderem eine längere Zeit ohne Chemotherapie induziert (LoE: 1A). Ein Gesamtüberlebensvorteil wurde durch die zusätzliche anti-HER2-gerichtete Therapie nicht gezeigt, allerdings wurde in den verfügbaren Studien keine Langzeitnachsbeobachtung durchgeführt. Derzeit wird die Strategie der kombinierten endokrinen/anti-HER2-gerichteten Therapie mit der kombinierten Behandlung aus Chemotherapie plus anti-HER2-gerichtete Substanz in großen kontrollierten Studien verglichen.

Vor diesem Hintergrund votierten die ABC4-Panelisten mit deutlicher Mehrheit (80,4%) dafür, die endokrine Therapie mit der dualen HER2-Blockade (Trastuzumab/Pertuzumab bzw. Trastuzumab/Lapatinib) zu kombinieren, da sie den Patientinnen die Chance auf ein längeres PFS bietet. Die Entscheidung zugunsten der dualen anti-HER2-gerichteten Therapie müsse unter Berücksichtigung eines potenziell höheren Nebenwirkungsspektrums, höherer Kosten und einem bis dato nicht nachgewiesenen zusätzlichen Überlebensvorteil getroffen werden.

Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass die duale anti-HER2-gerichtete Therapie in Kombination mit einer taxanbasierten Chemotherapie derzeit Standard für metastasierte Patientinnen mit HR+/HER2+ Mammakarzinom ist, da sie einen substanzialen Überlebensvorteil bietet [1]. Kontraindikationen gegen eine Taxan-Chemotherapie, wie zum Beispiel die in Deutschland favorisierte Taxan-Monotherapie mit „Paclitaxel weekly“, sind sehr selten. Lehnt die Patientin eine Chemotherapie ab, muss sie darüber aufgeklärt werden, dass für die endokrine Kombination mit einer anderen HER2-gerichteten Substanz kein Überlebensvorteil gezeigt wurde. Die deutschen Experten empfehlen, Patientinnen mit HR+/HER2+ metastasiertem Mammakarzinom in die randomisierte DETECT-V-(CHEVENDO-)Studie einzubringen, in der die Frauen die duale HER2-Blockade (Trastuzumab/Pertuzumab) in Kombination mit einer endokrinen oder einer Chemotherapie erhalten. Im Fokus von DETECT V steht die Lebensqualität der Patientinnen in den beiden Studienarmen.

Anti-HER2-gerichtete Erhaltungstherapie

Für Patientinnen mit HR+/HER2+ metastasiertem Mammakarzinom, die erfolgreich mit einer Chemotherapie plus anti-HER2-gerichtete Therapie behandelt wurden, ist nach Beendigung der Chemotherapie eine nachfolgende endokrine Erhaltungstherapie plus fortgeführte HER2-Blockade eine sinnvolle Therapiestrategie – auch, wenn es dazu keine randomisierten Studiendaten gibt, so das Mehrheitsvotum der ABC4-Panelisten (80,4%; Enthaltung: 17,0%). Die optimale Dauer der Erhaltungstherapie muss in klinischen Studien validiert werden. Derzeit gilt: Die Erhaltungstherapie sollte nur bei Progression, bei inakzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch der Patientin abgebrochen werden.

Die deutschen Experten stimmen jeweils zu.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes tripel-negatives Mammakarzinom (TNBC)

Bedeutung des Androgenrezeptors (AR)

Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC und positivem (überexprimiertem) Androgenrezeptor (AR+), die auf die verfügbaren Standardtherapien nicht mehr ansprechen, haben eine besonders schlechte Prognose. Vor diesem Hintergrund diskutierten die ABC4-Panelisten, ob bei diesen Patientinnen im Einzelfall eine Indikation für den AR-Inhibitor Bicalutamid (150 mg pro Tag) besteht. Die Bedeutung der AR-Inhibition wurde beim AR+ metastasierten TNBC (mTNBC) bislang nicht im Rahmen randomisierter Phase-III-Studien validiert.

In einem vor Ort modifizierten Statement bewerteten die ABC4-Panelisten den AR in einem Mehrheitsvotum (85,3%; Enthaltung: 14,6%) als potenzielles Target beim AR+ TNBC, betonten aber, dass es keine standardisierte Messmethode der AR-Expression gibt. Limitierte Daten weisen auf eine gewisse Wirksamkeit der AR-Inhibitoren Bicalutamid und Enzalutamid (2. Generation) hin. Allerdings werden weitere Studiendaten benötigt, weshalb AR-Inhibitoren nicht routinemäßig im klinischen Alltag eingesetzt werden sollten. Die ABC4-Panelisten plädierten für verstärkte Forschungsaktivitäten sowie klinische Studien.

Aus deutscher Sicht kann Bicalutamid im Einzelfall nach Ausschöpfung der Standardtherapie eine Therapieoption für die entsprechend aufgeklärte Patientin mit AR+ mTNBC sein. Die deutschen Experten ergänzen, dass derzeit kein prädiktiver AR-Test verfügbar ist. Sie bestätigen, dass die immunhistochemische Testung der AR-Positivität nicht validiert ist. Sie verweisen darauf, dass die Entwicklung von Enzalutamid beim Mammakarzinom eingestellt wurde, sodass in absehbarer Zeit nicht mit weiteren Studiendaten zur AR-Inhibition zu rechnen ist.

BRCA-assoziiertes ABC

Frühzeitige genetische Testung

Für Patientinnen mit ABC und positiver Familienanamnese empfehlen alle ABC4-Panelisten (100%) eine frühzeitige genetische Testung, da das Testergebnis die Therapieentscheidung beeinflussen kann. Die ABC4-Panelisten fordern, die Empfehlung zur genetischen Testung dieser Frauen in die internationalen und nationalen Leitlinien aufzunehmen (LoE: expert opinion).

Die deutschen Experten stimmen beiden Statements mit Verweis auf die deutschen Leitlinien [1,2] zu: In Deutschland wird derzeit empfohlen, Patientinnen mit familiärem Risiko sowie jene mit TNBC (ohne Altersbeschränkung und auch ohne positive Familienanamnese) sowie sehr junge Patientinnen (<35 Jahre, auch ohne positive Familienanamnese) genetisch zu testen. Betroffene Patientinnen sollten für die Testung an spezialisierte Brustzentren oder einen Humangenetiker überwiesen werden. Therapieoptionen laut AGO Mamma sind ► **Tab. 3** zu entnehmen [1].

Nur BRCA1/2-Keimbahntestung sinnvoll

Einigkeit (100%) bestand bei den ABC4-Panelisten auch, dass die genetische Testung aufgrund einer positiven (Familien-)Anamnese erfolgt und dass derzeit nur BRCA1/2-Keimbahnmutationen eine therapeutische Konsequenz und insofern einen klinischen Nutzen haben. Die Testung auf weitere moderate bis Hochrisikogene kann nach Rücksprache mit dem Humangenetiker in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall muss die Patientin darüber aufgeklärt sein, dass das Testergebnis derzeit keine unmittelbaren Auswirkungen auf die Behandlung hat, aber Familienmitgliedern zugutekommen kann (LoE: expert opinion).

In einem weiteren Statement sind sich die ABC4-Panelisten mehrheitlich einig (82,5%; Enthaltung: 15,0%), dass eine somatische BRCA1/2-Mutationstestung derzeit im klinischen Alltag nicht eingesetzt werden sollte. Daraus möglicherweise resultierende therapeutische Konsequenzen müssten unter Forschungsbedingungen weiter untersucht werden (LoE: expert opinion).

Auch diesen Abstimmungsergebnissen ist aus deutscher Sicht zuzustimmen. Die deutschen Experten bestätigen, dass die BRCA-Bestimmung am Tumorgewebe derzeit beim Mammakarzinom keine therapeutischen Konsequenzen hat. Sie weisen aber darauf hin, dass nicht alle somatischen Tumormutationen durch die Keimbahntestung erkannt werden [17]. Die klinische Relevanz der Testung am Tumorgewebe sollte daher in kontrollierten klinischen Studien weiter untersucht werden.

Stellenwert der PARP-Inhibition

Der Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitor Olaparib hat derzeit beim (hereditären) ABC keine Zulassung. Dennoch sieht die Mehrheit der ABC4-Panelisten (80,0%; Enthaltung: 17,5%) in Olaparib eine sinnvolle Therapieoption für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRCA-assoziiertem TNBC oder Luminal-like Mammakarzinom; für letztere dann, wenn keine endokrine Therapie infrage kommt. In den USA liegt eine Zulassung von Olaparib für die metastasierte, BRCA-mutierte Situation vor, in Europa ist die Zulassung für 2018 in Sicht. Die Patientinnen sollten (neo)adjuvant oder First Line für die metastasierte Erkrankung mit Anthrazyklinen plus/minus Taxanen vorbehandelt und nicht platinresistent sein.

Die ABC4-Panelisten verweisen auf die Phase-III-Studie OlympiAD und begründen ihr Votum damit, dass Olaparib den Patientinnen die Chance auf ein verlängertes PFS bietet bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil und verbesserter krankheitsbedingter Lebensqualität gegenüber der Chemotherapie. Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. Außerdem ist unklar, wie PARP-Inhibitoren im Vergleich mit Platin abschneiden (LoE: 1A). Die Patientinnen, für die Olaparib möglicherweise eine Therapieoption darstellt, sollten noch konkret(er) spezifiziert werden, so die Diskussion der ABC4-Panelisten vor Ort.

Die deutschen Experten stimmen grundsätzlich zu. Sie betonen, dass Olaparib derzeit beim ABC keine Zulassung hat und damit im klinischen Alltag nur im Einzelfall eine Option ist („off-label“-Antrag notwendig). Ebenfalls derzeit nicht zugelassen ist Talazoparib. Für diesen PARP-Inhibitor wurden auf dem San Antonio Breast Cancer Meeting 2017 sehr gute Daten aus der EM-BRACA-Studie [18] vorgestellt.

► **Tab. 3** Therapieoptionen beim BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinom laut AGO Mamma 2018 (mod. nach: [1]).

Therapie des BRCA1/2-assoziierten Mammakarzinoms			
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Es liegen prospektive Kohortenstudien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit vor			
<ul style="list-style-type: none"> brusterhaltende Operation: adäquate lokale Tumorkontrolle (~ 10 Jahre Follow-up) 	2a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> systemische Therapie nach den allgemeinen Standards 	3a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> gBRCA1-Mutationsstatus ist ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie bei TNBC 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> Carboplatin (vs. Docetaxel) bei metastasiertem Mammakarzinom 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> PARP-Inhibitor bei metastasiertem Mammakarzinom + Gesamtprognose muss berücksichtigt werden 	1b	A	+

Biosimilars

Mit einer klaren Mehrheit (dafür 90,2%; Enthaltung: 7,3%) gaben die ABC4-Panelisten eine starke Empfehlung für den Einsatz von Biosimilars sowohl für die Behandlung des Mammakarzinoms (z.B. Trastuzumab) als auch für die Supportivtherapie (z.B. Wachstumsfaktoren). Voraussetzung für den Einsatz eines Biosimilars ist, dass die Substanz zugelassen ist und den von der EMA (European Medicines Agency), der FDA (Food and Drug Administration) bzw. einer vergleichbaren Institution vorgeschriebenen, stringenten Entwicklungs- und Validierungsprozess erfolgreich durchlaufen hat (LoE: 1A).

Die deutschen Experten stimmen zu. Sie weisen darauf hin, dass seit November 2017 die ersten Biosimilars beim Mammakarzinom zugelassen sind.

Präzisionsmedizin

Multigen-Panels im Fokus

Für den klinischen Alltag wird seit einigen Jahren über die Bedeutung von Multigen-Testverfahren, zum Beispiel NGS (next generation sequencing) oder andere Technologien auf Tumor-DNA-Ebene, diskutiert. Rationale dahinter ist die gezielte Patientenselektion bzw. die immer stärker personalisierte Therapieentscheidung, die mit der Hoffnung auf eine bessere Prognose durch den individuelleren Therapieansatz einhergeht. Mit deutlicher Mehrheit (82,9%) sehen die ABC4-Panelisten derzeit in der Multigen-Testung keine Option für den klinischen Routinealltag. Sie verweisen darauf, dass sich in kontrollierten klinischen Studien bislang kein Vorteil für die Patientinnen gezeigt hat, sodass unklar ist, ob die Prognose günstig beeinflusst wird.

Davon unbenommen ist laut ABC4-Panelisten der Einsatz von NGS im Kontext prospektiver molekularer Studien, um Patientinnen für therapeutische Studien zu selektieren. Dies setzt voraus, dass die Patientin bereit ist, an einer klinischen Studie zum Einsatz neuer Therapieoptionen teilzunehmen und sich an einem Zentrum behandeln lässt, das an entsprechenden klinischen Studien und Registern teilnimmt sowie über Erfahrung beim Antrag und Einsatz des Off-Label-Medikaments verfügt. Spezifische Testverfahren, die speziell für den Einsatz bestimmter Medikamente entwickelt und validiert wurden, werden nach dem Mehrheitsvotum der ABC4-Panelisten im klinischen Alltag eine Rolle spielen, sobald ein solches Medikament offiziell zugelassen ist (LoE: 1D).

Die deutschen Experten stimmen den Statements vor dem Hintergrund zu, dass es in Deutschland keine Register mit entsprechenden Patientendaten gibt. Multigen-Testungen sollten in Deutschland bevorzugt in den „Comprehensive Cancer Centers“ (CCCs), die über molekulare Tumorboard unter Beteiligung von Gynäkoonkologen verfügen, durchgeführt werden. Dies erleichtert den Aufbau entsprechender Daten- und Biobanken. Der Nutzen klinischer und translationaler Register zeichnet sich bereits in der derzeit laufenden PRAEGNANT-Studie ab.

Zirkulierende Tumor-DNA auswerten?

Die Auswertung zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) ist keine Option für den klinischen Alltag und wird von den ABC4-Panelisten weder für den Nachweis einer Progression noch für die Auswahl einer zielgerichteten Behandlung empfohlen (74,3%; Enthaltung: 10,2%; ungenügende Datenlage: 15,3%) (LoE: 1D). Die deutschen Experten stimmen zu und verweisen darauf, dass die klinische Rolle der ctDNA ebenso wie die CTC-Analysen (CTC: circulating tumour cells) derzeit in deutschen Studienzentren im Rahmen translationaler Forschungsprojekte großer klinischer Studien geprüft werden (vgl. DETECT, PRAEGNANT).

Mikrosatelliteninstabilität beim Mammakarzinom

Über die Bedeutung und die Konsequenzen einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H/MMRD) stimmten die ABC4-Panelisten kontrovers ab: Für gut 40% der ABC4-Panelisten (41,4%) sind PD1-(programmed-cell-death-1-)gerichtete Substanzen (sog. PD1-Hemmer) bei diesen Patientinnen eine mögliche Option (LoE: expert opinion). Knapp die Hälfte der ABC4-Panelisten (48,7%) stimmte dem wegen ungenügender Datenlage nicht zu. Knapp 10% (9,7%) enthielten sich.

Die deutschen Experten verweisen auf die Amsterdam-II-Kriterien, die unter anderem klinische Kriterien aus der eigenen oder familiären Anamnese angeben, die auf eine mögliche MSI-Positivität hindeuten [19]. Diese Kriterien müssen systematisch in die anamnestische Erhebung jeder Patientin einfließen. Die Amsterdam-Kriterien gelten als wegweisend für eine MSI-Testung. Bei positivem Testergebnis ist aus deutscher Sicht eine PD1-gerichtete Therapie mit einem PD1-Antikörper, wie zum Beispiel Pembrolizumab, angesichts der limitierten Therapieoptionen bei diesen Patientinnen zu unterstützen (siehe aktuelle FDA-Zulassung) [20].

NTRK-Fusion beim Mammakarzinom

Bei ABC-Patientinnen mit NTRK-Gen-Fusion (NTRK = neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) sieht eine einfache Mehrheit der ABC4-

Panelisten (47,3%; Enthaltung: 23,6%) keine ausreichende Datenlage für den Einsatz eines selektiven TRK-(Tyrosin-Rezeptor-Kinase-)Inhibitors (Entrectinib). Weniger als ein Drittel der ABC4-Panelisten (28,9%) würde bei diesen Patientinnen möglicherweise einen TRK-Inhibitor in Erwägung ziehen.

Aus deutscher Sicht spielt die NTRK-Fusion derzeit keine Rolle im klinischen Alltag. Zudem ist die Inzidenz gering. Die Fragestellung spiegelt eine zukünftige Entwicklung wider, bei der molekulare Tumorboards an Bedeutung gewinnen. Sie unterstreicht die Notwendigkeit, in Deutschland Tumorregister mit entsprechenden Tumordaten aufzubauen, um die Präzisionsmedizin für eine immer individuellere Therapieentscheidung voranzubringen.

Immuntherapie beim Mammakarzinom

Die Immuntherapie ist bereits eine wichtige neue Therapiesäule für verschiedene Tumorentitäten. Beim Mammakarzinom liegen derzeit jedoch keine entsprechend validierten Daten vor. Über 80% der ABC4-Panelisten (84,6%) sehen daher außerhalb klinischer Studien keine Indikation für den Einsatz der Immuntherapie beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom. Unabhängig vom biologischen Subtyp sollte die Immuntherapie im klinischen Alltag nicht eingesetzt und nicht empfohlen werden. Die ABC4-Panelisten verweisen auf die derzeit laufenden klinischen Studien, die den Stellenwert der Immuntherapie bei den verschiedenen Mammakarzinom-Subtypen evaluieren (LoE: expert opinion).

Die deutschen Experten stimmen dem Mehrheitsvotum der ABC4-Panelisten grundsätzlich zu. Sie schließen allerdings nicht aus, dass die Immuntherapie nach vorangegangener Testung und Aufklärung der Patientin eine Option für den Einzelfall sein kann, wenn die verfügbaren Standardtherapien ausgeschöpft sind und Allgemeinzustand und Lebenserwartung im Einzelfall dafür sprechen. In diesem Fall ist zu beachten, dass schwere und neue Toxizitäten unter der Immuntherapie zwar selten, aber möglich sind, weshalb eine hohe onkologische Expertise erforderlich ist. Die deutschen Experten ergänzen, dass derzeit kein prädiktiver Biomarker für den Einsatz einer Immuntherapie beim Mammakarzinom validiert ist. Sie unterstreichen, dass es derzeit beim Mammakarzinom keine positiv validierten Daten gibt. Erste Phase-III-Studienergebnisse werden 2018 erwartet.

Behandlung von Hirnmetastasen

Die Radionekrose nach stereotaktischer Bestrahlung von Hirnmetastasen ist eine seltene Komplikation, die auch Jahre nach der Bestrahlung auftreten kann. Mit der zunehmend längeren Überlebenszeit metastasierter Brustkrebspatientinnen steigt das Risiko, speziell bei wiederholter Hirnbestrahlung. Die Differenzialdiagnose – Abgrenzung zur Tumorprogression – kann schwierig sein. Für symptomatische Patientinnen mit Radionekrose sind laut Mehrheitsvotum der ABC4-Panelisten (60,5%; Enthaltung: 31,5%) – hoch dosierte Steroide die Therapie der ersten Wahl. Sprechen die Patientinnen darauf nicht adäquat an, sehen die ABC4-Panelisten in der Behandlung mit Bevacizumab (7,5 mg/kg, alle 2 Wochen) eine Option, den erhöhten Hirndruck im umgebenden Gewebe zu senken. Im Median sollten die Patientinnen 4 Zyklen Bevacizumab erhalten. Prospektive randomisierte Studien sind

notwendig, um weitere therapeutische Optionen für diese Patientinnen zu validieren (LoE: IIIB). – Die deutschen Experten ergänzen, dass die Radionekrose ein seltenes Krankheitsbild ist und die Behandlung betroffener Patientinnen im interdisziplinären Tumorboard besprochen werden sollte.

Hirnmetastasen beim HER2+ metastasierten Mammakarzinom

Sind lokale Maßnahmen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2+ Mammakarzinom und progressiver Hirnmetastasierung nicht mehr verfügbar bzw. helfen nicht und ist das Gehirn der vorherrschende Metastasierungsort, sieht die deutliche Mehrheit der ABC4-Panelisten (85,0%) im Wechsel der systemischen Behandlung eine sinnvolle Option (LoE: IIIA).

Die ABC4-Panelisten verweisen ergänzend auf frühere Statements, die weiterhin Gültigkeit haben:

1. Bei Patientinnen, die bei stabiler extrakranieller Erkrankung Hirnmetastasen entwickeln, sollte kein Wechsel der systemischen Therapie vorgenommen werden, wenn lokale Therapiemaßnahmen möglich sind (LoE: 1C).
2. Sind Hirnmetastasen bei Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom der einzige Metastasierungsort, gibt es keine Hinweise, dass eine zusätzlich zur lokalen Behandlung eingesetzte Chemotherapie den Krankheitsverlauf ändert. Es wird allerdings empfohlen, die anti-HER2-gerichtete Therapie (Trastuzumab) wieder aufzunehmen, falls sie zwischenzeitlich unterbrochen wurde (LoE: 1C).

Die deutschen Experten stimmen dem neuen Statement zu und verweisen auf Daten, die insbesondere für T-DM1 und Lapatinib eine Wirkung auf progrediente Hirnmetastasen belegen [21–24]. Die Behandlung von Hirnmetastasen muss interdisziplinär diskutiert werden. Wertvolle Daten werden hierzu aus dem von der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf initiierten und geleiteten Register der German Breast Group (GBG) zur Behandlung von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom erwartet (Prof. Volkmar Müller, PD Dr. med. Isabell Witzel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf).

Wichtige Definitionen

Adäquate Suppression der Ovarfunktion (OFS)

Wie eine adäquate OFS bei prämenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom aussieht, wurde anlässlich der ABC4-Konsensus-Abstimmung in Teilen kontrovers diskutiert, weshalb das nachfolgende Statement für den publizierten Konsensus des ABC4-Panels im Nachgang noch einmal diskutiert und ggf. überarbeitet werden soll.

Gleichwohl stimmte eine Mehrheit der ABC4-Panelisten (84,2%; Enthaltung: 10,5%) dem vor Ort vorgeschlagenen Statement zu: Eine adäquate OFS kann bei prämenopausalen Patientinnen mittels bilateraler Ovariectomie, kontinuierlicher Gabe eines LHRH-(luteinizing hormone-releasing hormone-)Agonisten oder mittels pelviner Bestrahlung der Ovarien (Ablation der Ovarfunktion) erreicht werden. Die ABC4-Panelisten schränken ein, dass die pelvine Bestrahlung eine weniger präferierte Option ist. Die

medikamentöse OFS mittels GnRH-(Gonadotropin-releasing-hormone-)Agonist sollte für ein optimales Ergebnis bei prämenopausalen Frauen alle 28 Tage erfolgen. Zudem wird eine regelmäßige Kontrolle des FSH- (follikelstimulierendes Hormon) und des Estradiol-Spiegels empfohlen. Das gilt auch für Patientinnen mit therapieinduzierter Amenorrhö.

Die ABC4-Panelisten weisen darauf hin, dass alle endokrinen Maßnahmen bei diesen jungen Frauen mit endokrin-sensiblen ABC eine dauerhafte OFS erfordern. Bei der Entscheidung, welche Maßnahme zu präferieren ist, sollten daher der potenzielle Wunsch der Patientin auf Fertilitätserhalt, die Compliance der Patientin für monatliche Injektionen über einen langen Zeitraum sowie die Kosten der Behandlung und mögliche operative Alternativen gegeneinander abgewogen werden.

Die deutschen Experten betonen, dass insbesondere bei der Neueinstellung auf einen GnRH-Agonisten (alle 28 Tage) die engmaschige Verlaufskontrolle wichtig ist. Das gilt insbesondere unter der kombinierten Gabe mit einem AH. In diesem Fall empfehlen die deutschen Experten, in den ersten 3–6 Monaten eine engmaschige laborchemische Kontrolle des Hormonstatus, inkl. FSH- und Estradiol-Spiegel. Nach Leitlinie [1] ist bei prämenopausalen Patientinnen im Rahmen der endokrin basierten Therapie eine dauerhafte Suppression der Ovarialfunktion notwendig. Im weiteren Verlauf kann mit der Patientin eine bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) besprochen werden. Die deutschen Experten weisen darauf hin, dass die Patientin unter medikamentöser OFS über die Verhütungsnötigkeit aufgeklärt werden muss (Verweis auf Statement zum Fertilitätserhalt).

Update zum lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom (LABC)

Dauer der adjuvanten HER2-Blockade

Die ABC4-Panelisten definieren das LABC als inoperables, lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom ohne Fernmetastasen. Mit deutlicher Mehrheit (84,6%; Enthaltung: 15,3%) stimmten die ABC4-Panelisten folgendem Statement zur Dauer einer adjuvanten HER2-gerichteten Therapie bei Patientinnen mit inflammatorischem oder nicht inflammatorischem HER2+ LABC zu: Haben diese Patientinnen nach adäquater neoadjuvanter systemischer Therapie und entsprechender lokoregionärer Behandlung eine komplette Remission, ist die optimale Dauer der adjuvanten anti-HER2-gerichteten Therapie unklar. Die ABC4-Panelisten empfehlen daher, die adjuvante Therapiedauer in Abhängigkeit von der Therapieverträglichkeit, dem logistischen Aufwand und den Kosten zu definieren. Patientinnen, die mit kurativer Intention behandelt werden, sollten adjuvant über insgesamt ein Jahr eine anti-HER2-gerichtete Therapie erhalten (LoE: expert opinion).

Die deutschen Experten betonen mit Verweis auf die aktuelle AGO-Empfehlung [1], dass die adjuvante HER2-gerichtete Therapie bei kurativer Intention auf 1 Jahr begrenzt ist. Bei Patientinnen mit LABC und hohem Rezidivrisiko (Lymphknotenbefall [N+], HR-) ist – analog zur APHINITY-Studie [25] – auch der adjuvante Einsatz der dualen HER2-Blockade eine Option. Nach 1-jähriger Trastu-

zumab-Therapie könne beim HR+ HER2+ Mammakarzinom auch eine Anschlusstherapie mit Neratinib erwogen werden [26].

Inflammatorisches LABC

Zu folgenden 2 Statements zum inflammatorischen LABC gab es aufgrund kontroverser Diskussionen keine Abstimmung vor Ort beim ABC4-Meeting:

- Schon die Fragestellung wurde kontrovers diskutiert, ob beim inflammatorischen LABC im Einzelfall eine brusterhaltende Operation in Betracht gezogen werden kann, wenn es sich beim Primärtumor um einen begrenzten Primärbefund handelt und nach systemischer Therapie klinisch und in der Bildgebung eine komplette Rückbildung betroffener Hautareale erreicht wurde (LoE: IIIB).
- Ebenfalls kontrovers diskutiert wurde das Statement, dass die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) beim inflammatorischen LABC aufgrund der hohen falsch negativen Rate keine Option sei. Diese ist bedingt durch lymphovaskuläre tumorbedingte Emboli im Brustparenchym und der Dermis, wodurch höchstwahrscheinlich ein normaler Lymphabfluss in die Axilla verhindert und die bildgebende Beurteilung der Lymphknoten erschwert wird (LoE: IIID).

Die deutschen Experten weisen jeweils darauf hin, dass beim inflammatorischen LABC nach neoadjuvanter Therapie die modifizierte Mastektomie (z. B. inkl. Axilladisektion) plus Bestrahlung (Brustwand und lokoregionale Lymphknoten) nach wie vor Standard ist [1].

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim inoperablen LABC

Ein nach wie vor aktuelles ABC-Konsensus-Statement aus den vergangenen Jahren besagt, dass die meisten primär inoperablen Patientinnen mit LABC nach effektiver neoadjuvanter systemischer Behandlung plus/minus Bestrahlung sekundär operabel sind. In der Regel erhalten sie eine modifizierte radikale Mastektomie. Im Einzelfall – bei gutem Ansprechen auf die präoperative Behandlung – könne aber eine brusterhaltende Operation plus Axilladisektion in Erwägung gezogen werden (LoE: 2B).

Vor diesem Hintergrund stimmten die ABC4-Panelisten über folgendes neues Statement ab: Erreichen Patientinnen mit nur geringer Tumorlast in der Axilla bzw. klinisch unauffällige Axilla (cN0–cN1) bei Erstdiagnose unter neoadjuvanter Systemtherapie eine komplette Remission (ycN0), ist die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) eine Option. Das setzt allerdings voraus, dass diese entsprechend den Vorgaben und Empfehlungen durchgeführt wird, die für eine SLNB nach primärer Systemtherapie gelten. Dazu gehören unter anderem Markierung mit Blaufärbung und Technetium, Clipping bzw. Markierung auffälliger Lymphknoten sowie mindestens 3 entnommene Sentinel-Lymphknoten bei Operation nach neoadjuvanter Therapie (LoE: IIIA). Zwei Drittel der ABC4-Panelisten (62,1%; Enthaltung: 21,6%) stimmten diesem Statement zu.

Aus deutscher Sicht ist dem Statement nicht zuzustimmen. Die deutschen Experten verweisen auf die deutschen AGO-Empfehlungen, wonach die Axilladisektion bei primär inoperablem bzw. sekundär operablem LABC Standard ist. Alternativ kann bei kli-

nisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten im Einzelfall die Sentinel-Operation durchgeführt werden. Allerdings müsste der vorher auffällige und befallene Lymphknoten markiert werden [1, 2].

Allgemeine Statements

Kaum Änderungen bei der Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei der Behandlung des LABC bzw. metastasierten Mammakarzinoms eine zentrale Therapiesäule. Auf dem ABC4-Konsensus-Meeting gab es zur Chemotherapie-Indikation nur ein modifiziertes Statement zur metronomischen Chemotherapie. Darüber hinaus gelten die nach wie vor aktuellen Statements der vorangegangenen ABC-Konsensus-Konferenzen. – Die deutsche Expertengruppe verweist ergänzend auf die aktuellen deutschen Empfehlungen der AGO Mamma [1] sowie auf die S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinom [2].

Die metronomische Chemotherapie ist aus deutscher Sicht ein sinnvoller Ansatz für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom [1]. Auf dem ABC4-Meeting wurde über das vorbereitete Statement nicht abgestimmt, da in Kürze ein aktuelles Daten-Update erwartet wird.

Fertilitätserhalt beim fortgeschrittenen Mammakarzinom

Die deutsche Expertengruppe stimmt dem ABC4-Statement zu, dass die Frage der Fertilität bei Patientinnen im gebärfähigen Alter (und deren Partner) vor Therapiebeginn angesprochen und im Kontext der metastasierten bzw. fortgeschrittenen Erkrankung besprochen werden muss. Alle ABC4-Panelisten (100%) stimmten dem zu und sprachen sich zudem dafür aus, dass die Diskussion mit der Patientin auch Informationen über die weitere Prognose und potenzielle Konsequenzen einer Schwangerschaft umfassen muss, zum Beispiel dass eine laufende Therapie unterbrochen werden muss (LoE: expert opinion). Die deutschen Experten ergänzen, dass insbesondere die reduzierte Lebenserwartung der Frauen sowie die prognostisch ungünstige Auswirkung einer möglichen Therapieunterbrechung auf die bereits reduzierte Lebenserwartung der Patientin thematisiert werden müssen.

Stellenwert der „Integrativen Medizin“

Komplementäre und integrative Medizin (CIM) meint den Einsatz komplementärer Therapien im Kontext mit konventionellen Therapiemaßnahmen, die sich ergänzen (LoE: expert opinion), so das aktuelle Grundsatz-Statement des ABC4-Konsensus. Weitere Statements zur „integrativen Medizin“ werden im publizierten Konsensusmanuskript nachzulesen sein. Vor Ort gab es aus zeitlichen Gründen keine Abstimmung zur „Integrativen Medizin“. Aus deutscher Sicht beschreibt „Integrative Medizin“ die Nutzung komplementärer Methoden zusätzlich zur Standardtherapie. Für weitere Informationen verweisen die deutschen Experten ergänzend zur AGO-Empfehlung [1] auf die „Onkopedia Leitlinie Komplementärmedizin“ [27] und „Colloquium Senologie 2017/2018“ [28].

Supportive und palliative Behandlung

Zu Fragestellungen der Supportivtherapie und der palliativen Behandlung von ABC-Patientinnen gab es auf dem ABC4-Kongress aus Zeitgründen ebenfalls keine öffentliche Abstimmung, sodass eine Kommentierung aus deutscher Sicht entfällt. Das publizierte Manuskript ist hier abzuwarten. Ein inhaltlicher Fokus lag auf dem Management der chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathie (CIPN), des Hand-Fuß-Syndroms (HFS) und der Mukositis und Stomatitis.

Die deutsche Expertengruppe verweist hier jeweils auf die aktuellen Empfehlungen der AGO Mamma [1] und die Publikation in „Colloquium Senologie 2017/2018“ [28].

ABC4-Statement des „Patient Advocacy Committee“

Die ABC-Tagung fördert bewusst und gezielt den Austausch der Patientenvertreterinnen mit den Vertretern der Ärzteschaft. Wie schon bei den vergangenen Jahren tagte daher während der ABC4-Konferenz das „Patient Advocacy Committee“. Insgesamt waren 82 Patientenvertreterinnen aus Europa, Asien, dem mittleren Osten, Afrika, Australien sowie Nord-, Süd- und Mittelamerika vor Ort. Die Ergebnisse ihrer Arbeit fasste das „Patient Advocacy Committee“ in 4 Kernaussagen zusammen, welche die Panelistin und langjährige Patientenvertreterin Danielle Spence (Breast Cancer Network) aus Australien im Rahmen der Plenarsitzung der ABC4-Konferenz vorstellte und deren Bedeutung untermauerte.

Das „Patient Advocacy Committee“ fordert:

- Jede Patientin mit fortgeschrittenem Brustkrebs sollte Zugang haben zu den aktuellsten Therapieoptionen sowie zu neuen zielgerichteten Behandlungen an entsprechend zertifizierten Zentren.
- Jede Patientin mit fortgeschrittenem Brustkrebs sollte an spezialisierten Brustzentren oder Institutionen, die mit entsprechend zertifizierten Zentren zusammenarbeiten, durch ein spezialisiertes multidisziplinär zusammengesetztes Team behandelt werden. Dazu zählen auch ein spezialisiertes Nebenwirkungsmanagement und ein auf das metastasierte Mammakarzinom spezialisiertes Pflorgeteam.
- Jede Patientin mit fortgeschrittenem Brustkrebs sollte frühzeitig – ggf. bereits im frühen Erkrankungsstadium – über Angebote für Langzeitüberleber sowie über die palliativmedizinischen Möglichkeiten aufgeklärt und informiert werden.
- In jedem spezialisierten Zentrum müsse ein qualitätsgesichertes Vorgehen implementiert sein, um sicherzustellen, dass die Patientin während ihrer Erkrankung in allen Belangen – vom Screening über Diagnose und Therapie bis zu RehaMaßnahmen, Nachbetreuung und palliativen Betreuungsangeboten – eine qualitätsgesicherte Behandlung und Betreuung erhält.

Spence bedankte sich im Namen aller Patientenvertreterinnen für die Möglichkeit der Teilnahme an der ABC4-Konferenz und des internationalen Austausches – untereinander und mit den Ärzten.

Die deutsche Expertengruppe unterstützt die Anliegen des „Patient Advocacy Committee“ und die daraus resultierenden

Statements. Aus Deutschland waren für die Patientinnen Renate Haidinger, Doris Schmitt, und Eva Schumacher-Wulf vor Ort. Aus deutscher Sicht ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit an spezialisierten Zentren eine zentrale Forderung. Dazu zählen neben der qualitätsgesicherten onkologischen Behandlung das Nebenwirkungsmanagement sowie ein adäquates palliativmedizinisches und supportives Therapieangebot, über das die Patientin aktiv aufgeklärt wird.

Zur Koordination weltweiter Maßnahmen wurde im Anschluss an die ABC4-Konferenz die sog. „Global Alliance“ mit großer deutscher Beteiligung gegründet. Folgende Ziele definierte die „Global Alliance“ für die nächsten 2 Jahre:

- Ziel 1: Verdoppelung der medianen Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf mindestens 4 Jahre bis zum Jahr 2025.
- Ziel 2: Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom im klinischen Alltag.
- Ziel 3: Verbesserung der Verfügbarkeit robuster Daten zu Epidemiologie und Therapieerfolg beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.
- Ziel 4: Verbesserung der Verfügbarkeit und des Zugangs zu multidisziplinären Einrichtungen, inklusive palliativer, supportiver und psychosozialer Betreuung für die Patientinnen und ihre Angehörigen. Sicherstellung der bestmöglichen Therapie und Betreuung für die Patientinnen durch die Krankenkassen.

Fazit und Ausblick

Die ABC4-Konferenz bot erneut eine informative Plattform für wichtige Diskussionen zu den neuesten Entwicklungen beim fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom. Der ABC-Konsensus leistet einen wichtigen Beitrag, die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms auf internationaler Ebene zu standardisieren und die Behandlung weltweit zu optimieren. Der ABC-Kongress ist insofern auch eine gute Ergänzung zu der St.-Gallen-Konsensuskonferenz zum frühen Mammakarzinom. Die nächste ABC5-Konsensuskonferenz wird vom 14. bis 16. November 2019 stattfinden.

Anmerkung

Das Treffen der deutschen Experten in Lissabon wurde von der Firma AURIKAMED Institut GmbH unterstützt und organisiert. Für die redaktionelle Begleitung der Manuskripterstellung danken die Autoren Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen. Die finale Freigabe der Inhalte des Manuskriptes liegt in der alleinigen Verantwortung der Autoren.

Interessenkonflikt

Michael Untch hat keinen Interessenkonflikt.
 Rachel Würstlein erhielt Honorar von Celgene, Pfizer, Novartis, Roche, Eisai, AstraZeneca, Amgen, MSD, Pierre Fabre.
 Norbert Marschner hat keinen Interessenkonflikt.
 Diana Lüftner erhielt Honorar von Celgene, Pfizer, Novartis, Roche, Eisai, AstraZeneca, Amgen, MSD, Pierre Fabre, L'Oreal.
 Doris Augustin hat keinen Interessenkonflikt.
 Susanne Briest hat keinen Interessenkonflikt.

Johannes Ettl erhielt Honorar von Celgene, Eisai, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Forschungsunterstützung von Celgene, Reiseunterstützung von Celgene, GSK, Novartis, Pfizer, Roche.
 Renate Haidinger hat keinen Interessenkonflikt.
 Lothar Müller hat keinen Interessenkonflikt.
 Volkmar Müller erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Nektar, Novartis, Roche, TESARO, Teva, Janssen-Cilag.
 Eugen Ruckhäberle erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Janssen-Cilag, Novartis, Pierre Fabre, Roche.
 Nadia Harbeck erhielt Honorar von Amgen, Celgene, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz.
 Christoph Thomssen erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Lilly, Novartis, NanoString, Pfizer, Puma, Roche.

Literatur

- [1] Janni W; für die AGO Kommission Mamma. AGO Empfehlungen „Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit frühem Brustkrebs“. Update 2018. Online: www.ago-online.de; Stand: 14.03.2018
- [2] Konsultationsfassung S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“. Langversion 0.4.1. – August 2017. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Online: www.awmf.org; Stand: 13.11.2017, ergänzend: www.leitlinienprogramm-onkologie.de; Stand: 13.11.2017
- [3] Cardoso F, Costa A, Norton L et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012; 21: 242–252. doi:10.1016/j.breast.2012.03.003
- [4] Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23: 489–502
- [5] Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3). *Breast* 2017; 31: 244–259
- [6] Online: www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology; Stand: 13.11.2017
- [7] Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017; 35: 203–217
- [8] Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–529
- [9] Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 459–467
- [10] Kornblum NS, Manola J, Klein P et al. PrECOG 0102: A randomized, double-blind phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium 2016; Abstract S1-02
- [11] Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936
- [12] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line-therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–1748
- [13] Hortobagyi GN. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line Ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *JCO ASCO* 2017; 35 (15S): #1038
- [14] Christofanilli M, Turner NC, Bonarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439
- [15] Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1047–1054
- [16] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2997–3005
- [17] 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
- [18] Litton J, Rugo H, Ettl J et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced germline BRCA-mutation breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017; Abstract GS6-07
- [19] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456
- [20] Online: www.fda.gov/NewsEvents; Stand: 03.12.2017
- [21] Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer* 2012; 106: 25–31
- [22] Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol* 2014; 116: 205–206
- [23] Bachelot T, Romieu G, Campone M et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 64–71
- [24] Montemurro F, Ellis P, Delalogue S et al. Safety and efficacy of trastuzumab emtansin in 399 patients with central nervous system metastases: exploratory subgroup analysis from the KAMILLA study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2016; Abstract P1-12-10
- [25] Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131
- [26] Martin M, Holmes FA, Ejleresen 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; 18: 1688–1700
- [27] Online: www.onkopedia.com/de/news/komplementaere-und-alternative-therapieverfahren; Stand: 12.11.2017
- [28] Untch M, Harbeck N, Thomssen C. Colloquium 2017/2018. Oktober 2017. München: Lukon Verlag; 2017
- [29] Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144