

ABC5 – Internationale Konsensuskonferenz zum fortgeschrittenen Mammakarzinom, Lissabon, 16.11.2019

Deutsche Expertengruppe kommentiert ABC5-Abstimmungsergebnisse¹

ABC5 International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer, Lisbon, 16 November 2019

Commentary by the German panel of experts on the ABC5 voting results



Autoren

Michael Untch¹, Rachel Würstlein², Diana Lüftner³, Renate Haidinger⁴, Peter A. Fasching⁵, Doris Augustin⁶, Susanne Briest⁷, Johannes Ettl⁸, Frank Förster⁹, Christian M. Kurbacher¹⁰, Hans-Joachim Lück¹¹, Norbert Marschner¹², Lothar Müller¹³, Volkmar Müller¹⁴, Isabel Radke¹⁵, Eugen Ruckhäberle¹⁶, Iris Scheffen¹⁷, Eva Schumacher-Wulf¹⁸, Moritz Schwoerer¹⁹, Dieter Steinfeld-Birg²⁰, Katja Ziegler-Löhr²¹, Christoph Thomssen²², Nadia Harbeck²³

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Brustzentrum und Gynäkologisch Onkologisches Zentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 2 Brustzentrum und Comprehensive Cancer Center (CCC) München, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität München (LMU), München
- 3 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- 4 Brustkrebs Deutschland e. V.; Patientenvertreterin
- 5 Universitätsfrauenklinik Erlangen, Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- 6 Mammazentrum Ostbayern, DONAUISAR Klinikum Deggendorf, Deggendorf
- 7 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 8 Frauenklinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum rechts der Isar, München
- 9 Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe, Gynäkologische Onkologie und Palliativmedizin, Poliklinik gGmbH, Chemnitz
- 10 Gynäkologie I (Gynäkologische Onkologie), Gynäkologisches Zentrum, Bonn-Friedensplatz, Bonn
- 11 Schwerpunktpraxis für Hämato-Onkologie, Hannover
- 12 Gemeinschaftspraxis für interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie, Freiburg
- 13 Onkologische Schwerpunktpraxis Leer-Emden-Papenburg, Leer, Emden, Papenburg
- 14 Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 15 Brustzentrum, Universitätsklinikum Münster, Münster
- 16 Frauenklinik, der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
- 17 Brustzentrum am St. Elisabeth-Krankenhaus GmbH, Köln

- 18 Mamma Mia! Brustkrebs-Magazin, Kronberg
- 19 Frauenklinik, Klinikum Fürstfeldbruck, Fürstfeldbruck
- 20 Gynäkologische Onkologie Augsburg, Augsburg
- 21 Schwerpunktpraxis für gynäkologische Onkologie, Köln, Köln
- 22 Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität, Halle an der Saale; ABC Panel Mitglied, ABC Scientific Committee Mitglied
- 23 Brustzentrum und Comprehensive Cancer Center (CCC) München, Universität München (LMU), München; ABC Panel Mitglied

Schlüsselwörter

ABC5-Konsensus, fortgeschrittenes Mammakarzinom, Präzisionsmedizin, Studiendaten 2019

Key words

ABC5 consensus, advanced breast cancer, precision medicine, 2019 study data

eingereicht 12.3.2020

akzeptiert 16.3.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1139-9380>

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 588–601 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

¹ Die Stellungnahme der deutschen Expertengruppe basiert auf den Abstimmungsergebnissen der ABC5-Panelisten vor Ort in Lissabon. Das vorliegende Manuskript ist ein Meinungsbild aus der Sicht deutscher Brustkrebs-Experten. Der offizielle ABC5-Konsensus wird an anderer Stelle unter der Autorenschaft der ABC5-Panelisten publiziert.

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

Vom 14. bis 16. November 2019 fand in Lissabon die fünfte internationale Konsensuskonferenz ABC5 (Advanced Breast Cancer Fifth Consensus) zu Diagnostik und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms statt. Ziel ist es, die Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom weltweit auf evidenzbasierter Grundlage zu standardisieren und sicherzustellen, dass Patientinnen überall auf der Welt adäquat behandelt werden und Zugang zu neuen Therapien erhalten. Ein inhaltlicher Schwerpunkt lag dieses Jahr auf neuen Entwicklungen und Studienergebnissen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sowie der Präzisionsmedizin. Zudem ist die Zusammenarbeit mit den Patientenvertreterinnen aus aller Welt ein wichtiges Anliegen der ABC-Konferenz, weshalb in dem international zusammengesetzten ABC-Panel auch Patientenvertreterinnen sind. Im vorliegenden Manuskript werden die Abstimmungsergebnisse der ABC5-Panelisten vor Ort durch eine Arbeitsgruppe deutscher Brustkrebsexperten für den Therapiealltag in Deutschland

kommentiert. Der Kommentierung liegen die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission „Mamma“ zugrunde. Sie erscheint sinnvoll, da in den ABC-Konsensus auch länderspezifische Besonderheiten einfließen.

ABSTRACT

The Advanced Breast Cancer Fifth International Consensus Conference (ABC5) which focuses on the diagnosis and treatment of advanced breast cancer was held in Lisbon on November 14–16, 2019. The aim of the conference is to standardize the treatment of advanced breast cancer worldwide using evidence-based data and to ensure that patients with advanced breast disease anywhere in the world are treated appropriately and have access to the latest therapies. This year, the emphasis was on new developments and study results from patients with advanced breast cancer as well as precision medicine. The collaboration with patient advocates from all over the globe is also an important goal of the ABC Conference, which is why the international ABC panel also included a number of patient advocates. We present a commentary on the voting results of the ABC5 panelists in Lisbon by a working group of German breast cancer specialists together with the implications for routine clinical care in Germany. The commentary is based on the recommendations of the Breast Commission of the German Gynecological Oncology Working Group (AGO). This commentary is useful, it includes country-specific features for the ABC consensus.

Einleitung

Die mittlerweile fünfte internationale Konsensuskonferenz ABC (Advanced Breast Cancer Consensus) zu Diagnostik und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (ABC5) tagte vom 14. bis 16. November 2019 in Lissabon. Ziel des ABC-Konsensus ist es, die Versorgungssituation von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom international zu vereinheitlichen und zu standardisieren. Veranstalter der ABC-Konferenz ist die „European School of Oncology“ (ESO) in Kooperation mit der europäischen Krebsgesellschaft ESMO (European Society of Clinical Oncology).

Der Konsensus wird von einer internationalen und interdisziplinär zusammengesetzten Expertengruppe erarbeitet. Das diesjährige Panel (siehe Kasten) für den ABC5-Konsensus bestand aus 44 Brustkrebsexperten, darunter 4 Patientenvertreterinnen, 1 onkologische Fachkrankenschwester und 1 Psychoonkologin. Aus Deutschland saßen die beiden Brustkrebsexperten Prof. Nadia Harbeck, München, und Prof. Christoph Thomssen, Halle (Saale) sowie mit Renate Haidinger erstmals eine Patientenvertreterin aus Deutschland im Panel. Prof. Thomssen war zudem Mitglied des 4-köpfigen „Scientific Committee“ der ABC5-Konferenz.

ABC5-PANELISTEN

1. Fatima Cardoso, PT (coordinating chair)
2. Eric P. Winer, US (chair)
3. Alberto Costa, CH/IT (chair)
4. Larry Norton, US (chair)
5. Giuseppe Curigliano, IT (co-chair, ESMO)
6. Shirley A. Metz, US (co-chair, patient advocate)
7. Karen Gelmon, CA (scientific committee)
8. Frédérique Penault-Llorca, FR (scientific committee)
9. Elzbieta Senkus, PL (scientific committee)
10. Christoph Thomssen, DE (scientific committee)
11. Mona Elzayat, AT (advocate)
12. Renate Haidinger, DE (advocate)
13. Ranjit Kaur, MY (advocate)
14. Theresa Wiseman, UK (nurse, EONS)
15. Lesley Fallowfield, UK (psycho-oncologist)
16. Matti S. Aapro, CH
17. Fabrice André, FR
18. Carlos H. Barrios, BR
19. Jonas Bergh, SE
20. Gouri S. Bhattacharyya, IN
21. Laura Biganzoli, IT
22. Maria João Cardoso, PT
23. Lisa Carey, US

24. Javier Cortés, ES
25. Nagi El Saghir, LB
26. Alex Eniu, RO
27. Prudence A. Francis, AU
28. Joseph Gligorov, FR
29. Nadia Harbeck, DE
30. Xichun Hu, CN
31. Bella Kaufman, IL
32. Belinda E. Kiely, AU
33. Sung-Bae Kim, KR
34. Nancy U. Lin, US
35. Silvia Neciosup, PE
36. Birgitte V. Offersen, DK
37. Shinji Ohno, JP
38. Olivia Pagani, CH
39. Shani Paluch-Shimon, IL
40. Aleix Prat, ES
41. Hope S. Rugo, US
42. George W. Sledge, US
43. Daniel A. Vorobiof, US
44. Binghe Xu, CN

ABC5-Konsensus aus deutscher Sicht diskutiert

In der vorliegenden „Post ABC5“-Publikation werden die ABC5-Abstimmungsergebnisse vor dem Hintergrund der deutschen Therapieempfehlungen, speziell der jährlich aktualisierten Therapieempfehlungen der Kommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [1], kommentiert und für den klinischen Alltag in Deutschland konkretisiert. Die deutsche Expertengruppe bezieht sich auf die Abstimmungsergebnisse der ABC5-Panelisten vor Ort in Lissabon und nicht auf den schriftlich finalisierten ABC5-Konsensus, der wie schon in den vergangenen Jahren in den Fachjournals „Annals of Oncology“ und „The Breast“ publiziert wird [2, 4–6].

Inhaltlich standen beim ABC5-Konsensus die neuen Entwicklungen und aktuellen Studiendaten zur Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms im Fokus. Die ABC5-Konsensus-Abstimmungen vor Ort bezogen sich ausschließlich auf neue bzw. modifizierte Statements. Dort, wo es keine inhaltlichen Veränderungen gab, wird auf den ABC4-Konsensus aus dem Jahr 2017 und das dazu erstellte Konsensus-Paper verwiesen; nicht veränderte Statements sind weiterhin gültig [2]. Auch die deutsche Expertengruppe diskutiert im Folgenden nur die neuen Statements und Abstimmungsergebnisse und verweist hinsichtlich weiterer Fragestellungen auf das Post-ABC4-Manuskript, das im Nachgang zum ABC4-Konsensus erstellt wurde [3].

Die vor Ort zur Abstimmung gestellten Statements wurden von den Panelisten mit „ja“ (Zustimmung), „nein“ (Ablehnung) oder „Enthaltung“ bewertet. Die zusätzliche Abstimmungsoption „keine ausreichende Datenlage“ („insufficient data“) kommt in Betracht, wenn ein Panelmitglied der Meinung ist, dass die Datenlage nicht ausreicht, um mit „ja“ oder „nein“ zu votieren. Das Gradingssystem des ABC5-Konsensus lehnt sich an die Therapierichtlinien der ESMO an [7] (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Level of Evidence Grading-System für den ABC5-Konsensus [49].

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 ausschließendem 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 substantiellem 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

Allgemeine Statements und Definitionen zum ABC5-Konsensus

Definition „viszerale Krise“

Eine „viszerale Krise“ induziert einen hohen Behandlungsdruck und erfordert ein anderes therapeutisches Vorgehen als bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ohne eine „viszerale Krise“. Die ABC5-Panelisten definieren die „viszerale Krise“ als schwere Organdysfunktion, die mit deutlichen Beschwerden und einer schnellen Krankheitsprogression einhergeht und sich durch entsprechende Laborwerte belegen lässt. Der Nachweis einer viszeralen Metastasierung per se reicht laut ABC5-Konsensus nicht aus, um von einer „viszeralen Krise“ zu sprechen. Vielmehr müssen lebenswichtige Organe derart kompromittiert sein, dass Therapien eingesetzt werden müssen, die schnell und zuverlässig wirken, da die Patientin ansonsten verstirbt. Exemplarisch sind im ABC5-Konsensus die „viszerale Krise“ für die Leber bzw. Lunge beschrieben:

► **Tab. 2** Prädiktive Faktoren für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms (Quelle: [1], mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma).

Therapie	Faktor	Oxford		AGO
		LoE	GR	
▪ endokrine Therapie	ER/PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
	autokrine Rezeptormutation (ESR1)	2b	B	+
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2-Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1-IC-Positivität [#] beim TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	+
▪ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying Drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
▪ beliebige Therapie	CTC-Monitoring	1b	A	+*

* in klinischen Studien
[#] ≥ 1 % bestimmt auf Immunzellen (IC) mit SP142 (siehe Kapitel „Pathologie“ [1])
 CTC: Circulating Tumor Cells, PDL-1: Programmed Cell Death Ligand-1, TNBC: Triple-negative Breast Cancer

- Eine „viszerale Krise“ der Leber liegt vor, wenn der Bilirubin-Wert sehr schnell ansteigt ($> 1,5 \times$ ULN), ohne dass ein Gilbert-Syndrom (Anm.: Meulengracht-Syndrom) oder eine Gallenwegsobstruktion vorliegen.
- Von einer „viszeralen Krise“ der Lunge ist auszugehen, wenn die Dyspnoe in Ruhe schneller zunimmt, ohne dass durch Pleuradrainage Abhilfe geschaffen werden kann (LoE: Expert opinion/NA).

Die deutsche Expertengruppe stimmt dieser Präzisierung der ABC5-Definition zur „viszeralen Krise“ zu.

Herausforderung „Langzeitüberleben“

Dank neuer Therapieoptionen haben immer mehr Patientinnen in der fortgeschrittenen und auch metastasierten Erkrankungssituation die Chance, mehrere Jahre zu überleben. Die „Präzisionsmedizin“ eröffnet möglicherweise sogar die Perspektive auf ein Langzeitüberleben. Damit stellt sich die Frage, wie die langfristige Betreuung dieser Patientinnen aussehen sollte.

Befinden sich Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in einer anhaltend stabilen Krankheitssituation oder sogar in kompletter Remission, empfehlen die ABC5-Panelisten mehrheitlich (83,3%), im Rahmen der Kontrolluntersuchungen auch regelmäßig eine adäquate Bildgebung der Brust durchzuführen. Sie verweisen darauf, dass sich frühe Läsionen der Brust mittels Staging – Computertomografie oder PET/CT – nicht adäquat darstellen lassen (LoE/GoR: expert opinion/C).

Aus deutscher Sicht ist die Brustuntersuchung – ggf. mit nachfolgender Bildgebung – bei einer Patientin in stabiler Krankheitssituation Bestandteil des Stagings [1]. Rationale hierfür ist die lokale Kontrolle. Potenzielle Zweitumoren mit möglicherweise abweichender Tumorbiologie sollten frühzeitig detektiert werden, um ggf. die Therapie rechtzeitig umzustellen.

Statements zur Systemtherapie

Für die Therapieentscheidung relevante Faktoren

Die Tumorbiologie spielt eine immer größere Rolle bei der Therapieentscheidung. Neben dem Hormonrezeptor- (HR-) und dem HER2-Status, deren Bestimmung etabliert ist, empfehlen die ABC5-Panelisten (95,1 %) die *PIK3CA*-Mutationstestung am Tumorgewebe sowie eine Keimbahngenotypisierung der Gene *BRCA1* und *BRCA2* (*gBRCA*). Beim tripel-negativen Mammakarzinom (TNBC) soll die Expression von PD-L1 (programmed cell death-ligand-1) im Tumor oder in der Metastase getestet werden (siehe Kapitel „Präzisionsmedizin“ sowie ► **Tab. 2**). Die jeweilige Testung sollte laut ABC5-Konsensus nur dann durchgeführt werden, wenn entsprechende zielgerichtete Substanzen verfügbar sind, sodass die Testung eine therapeutische Konsequenz hat.

Zudem sollten weitere Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden: Vortherapien und deren Toxizität, das krankheitsfreie Intervall, die Tumorlast (Anzahl und Lokalisation von Metastasen), das biologische Alter und der Allgemeinzustand der Patientin, inkl. potenzieller Komorbiditäten (inkl. Organdysfunktionen), ggf. der Menopausenstatus (endokrine Therapie), der Behandlungsdruck (Notwendigkeit eines schnellen Ansprechens und Symptomkontrolle), sozioökonomische und psychologische Faktoren, die Präferenz der Patientin und die Verfügbarkeit der Therapien (LoE/GoR: expert opinion/A).

Die Liste der ABC5-Panelisten zur Testung therapierelevanter Mutationen sollte aus deutscher Sicht um die *ESR1*-Mutationstestung (evtl. Hinweis auf Resistenz gegen Aromatasehemmer) und den Nachweis einer *NTRK*-(neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-)Genfusion (Einsatz selektiver TRK-[Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-]Inhibitoren) erweitert werden. Seit Oktober 2019 steht mit Larotrectinib der erste TRK-Inhibitor für die Behandlung solider Tumoren mit *NTRK*-Genfusion zur Verfügung. Die deutschen Experten gehen davon aus, dass in naher Zukunft tumoragnostische (tumorentitätsübergreifende) Indikationen zunehmend

eine Rolle spielen werden. *NTRK*-Genfusionen werden hauptsächlich beim histologischen Subtyp des sekretorischen Mammakarzinoms beobachtet.

Metronome Chemotherapie

Die deutschen Experten stimmen dem Mehrheitsvotum der ABC5-Panelisten (97,6%) zu, dass die metronome Chemotherapie eine Option ist, wenn kein schnelles Tumoransprechen benötigt wird. Mögliche Regime sind laut ABC5-Abstimmung die Kombination aus niedrig dosiertem Cyclophosphamid und Methotrexat sowie der metronomische Einsatz von Capecitabin oder Vinorelbin. Aus deutscher Sicht dürfen nur evidenzbasierte metronome Regime eingesetzt werden, die sich gegenüber der Standarddosierung als gleichwertig erwiesen haben. Die deutschen Experten empfehlen folgende Dosierungen und Applikationsformen metronomer Therapien [8–16]:

- Capecitabin: 500 mg, 2–3 mal täglich,
- Vinorelbin 30 mg täglich oder jeden 2. Tag,
- Cyclophosphamid 50 mg täglich plus Methotrexat 2,5 mg alle 2 Tage, oder alternativ Cyclophosphamid 50 mg täglich plus Methotrexat 2,5 mg BID an Tag 1 + 4 pro Woche [17]
- VEX-Regime: Cyclophosphamid 50 mg (p. o.) täglich, Capecitabin 500 mg (p. o.) 3 × täglich, Vinorelbin 40 mg (p. o.) 3 × pro Woche.

Einsatz von Bevacizumab

Der Einsatz von Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie wurde von den ABC5-Panelisten kontrovers diskutiert. Laut ABC5-Statement sollte der Einsatz von Bevacizumab auf Ausnahmefälle beschränkt werden und wird nicht jenseits der 1. und 2. Therapielinie empfohlen. In dem Statement wird darauf verwiesen, dass die zusätzliche Gabe von Bevacizumab in kontrollierten klinischen Studien beim metastasierten Mammakarzinom nur das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert hat und prospektiv bislang keine Überlebensverlängerung gezeigt wurde bei gleichzeitig potenziell nicht unerheblicher Toxizität [18–20]. Eine knappe Mehrheit von 52,6% der ABC5-Panelisten lehnte dieses negative Statement zu Bevacizumab ab (5,2% Enthaltungen). Anders als in Deutschland wurde Bevacizumab in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) die Zulassung für den First-Line-Einsatz beim metastasierten HER2-negativen Mammakarzinom entzogen.

Damit behält das alte Statement (ABC4-Konsensus) [3] seine Gültigkeit – allerdings mit Fokus auf den First-Line-Einsatz von Bevacizumab. Danach ist Bevacizumab zusätzlich zur First-Line-Chemotherapie eine Option beim metastasierten HER2-negativen Mammakarzinom. In Ermangelung prädiktiver Faktoren müsse der Einsatz von Bevacizumab individuell entschieden werden. Dies entspricht den Empfehlungen der AGO Mamma [1]. Die deutschen Experten unterstützen die First-Line-Indikation von Bevacizumab, die der Zulassung in Europa entspricht. Sie ergänzen, dass für den Einsatz von Bevacizumab auch der Chemotherapie-Partner eine Rolle spielt. In Deutschland ist Bevacizumab für die First-Line-Behandlung des metastasierten HER2-negativen Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zugelassen.

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

Die Datenlage zum Einsatz der CDK4/6-Inhibition hat sich in den letzten 2 Jahren deutlich erweitert. Mittlerweile liegen prospektive Studiendaten vor, die einen Überlebensvorteil unter Therapie mit der Kombination aus einem CDK4/6-Inhibitor und einer endokrinen Therapie im Vergleich mit einer alleinigen endokrinen Therapie belegen [21,22]. Vor diesem Hintergrund definierten die ABC5-Panelisten die endokrin basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als Therapiestandard beim HR+/HER2-fortgeschrittenen Mammakarzinom (97,4% Zustimmung). Das positive Votum basiert neben dem Überlebensvorteil auch auf der insgesamt guten Verträglichkeit der CDK4/6-basierten Kombinationstherapie und der damit einhergehenden guten und oft auch verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen.

Kombinationspartner der CDK4/6-Inhibitoren sind laut ABC5-Panelisten Aromatasehemmer (AI) oder Fulvestrant. Beide Kombinationsregime sind breit einsetzbar – bei „de-novo“-metastasierten und bei rezidierten fortgeschrittenen Mammakarzinomen, First- oder Second-Line, unabhängig davon, ob eine primäre oder sekundär erworbene endokrine Resistenz vorliegt (siehe ABC-Definition [3]) und unabhängig vom Menopausenstatus. Prämenopausale Patientinnen benötigen zusätzlich ein GnRH-(Gonadotropin-Releasing-Hormone-)Analogon. Auch für Männer mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ist die CDK4/6-Inhibition eine wirksame Therapie und sollte bei Männern ebenfalls mit einem GnRH-Analogon kombiniert werden. – Die deutschen Experten stimmen diesen Statements zu. Sie ergänzen, dass bei peri- und prämenopausalen Patientinnen auch Tamoxifen (plus GnRH-Analogon) ein Kombinationspartner der CDK4/6-Inhibition ist.

Bedeutung der ESMO-MCBS Scores

Im Rahmen des ABC5-Konsensus stimmten alle ABC5-Panelisten der Bewertung der derzeit verfügbaren Therapien mit einem CDK4/6-Inhibitor anhand der ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Grading Scale) [23] zu, die Unterschiede zwischen den einzelnen Optionen macht. Die unterschiedliche Bewertung begründen die Panelisten mit den jeweiligen Studien- und Follow-up-Daten. Danach hat der First-Line-Einsatz von Ribociclib plus endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen den höchsten Score-Wert (MCBS 5) aufgrund von Wirksamkeitsvorteilen beim medianen PFS und Gesamtüberleben und gleichzeitig verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität.

ESMO-MCBS 5

- First-Line-Therapie mit Ribociclib plus endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Wirksamkeitsscore 4 [PFS/OS], verbesserte Lebensqualität)

ESMO-MCBS 4

- Second-Line-Therapie mit Palbociclib/Fulvestrant (Wirksamkeitsscore 3 [PFS/OS], verbesserte Lebensqualität),
- First- und Second-Line-Behandlung mit Ribociclib/Fulvestrant (Wirksamkeitsscore 4 [PFS/OS]; keine verbesserte Lebensqualität),
- Second-Line-Therapie mit Abemaciclib (Wirksamkeitsscore 3 [PFS/OS], keine verbesserte Lebensqualität).

ESMO-MCBS 3

- First-Line-Behandlung mit Palbociclib/AI (Wirksamkeitsscore 3 [PFS], keine verbesserte Lebensqualität) bzw. Abemaciclib/AI (Wirksamkeitsscore 3 [PFS], keine Daten zu Lebensqualität) jeweils in Kombination mit einem AI.
- First-Line-Behandlung mit Ribociclib/AI bei postmenopausalen Patientinnen (Wirksamkeitsscore 3 [PFS], keine verbesserte Lebensqualität).

In Deutschland ist die ESMO-MCBS bislang wenig verbreitet. Es handelt sich um ein Scoring-System zur klinisch-ökonomischen Bewertung, insbesondere für neue Medikamente, das bei Bedarf zur generellen Einschätzung der klinischen Bedeutung eines Medikamentes herangezogen werden kann [24,25]. Die deutschen Experten betonen, dass die ESMO-MCBS keine Bedeutung für die individuelle Therapieentscheidung hat.

In einem homogenen Gesundheitssystem, so die deutschen Experten, sollte der Score nicht dafür genutzt werden, die Therapieentscheidung für oder gegen einen bestimmten CDK4/6-Inhibitor zu treffen. In der AGO-Empfehlung [1] werden alle 3 derzeit verfügbaren CDK4/6-Inhibitoren als gleichwertig eingestuft, da von einem Klasseneffekt ausgegangen wird. Die deutschen Experten betonen, dass der Einsatz der CDK4/6-basierten endokrinen Kombinationstherapie grundsätzlich mit Patientinnen mit einem HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinom besprochen werden sollte.

CDK4/6-Inhibition – in welcher Therapielinie?

Das ABC5-Panel votierte einstimmig (100%) dafür, die CDK4/6-Inhibitoren vorzugsweise im Rahmen der First-Line-Behandlung einzusetzen und als First-Line-Standard beim HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinom zu empfehlen. Dennoch kann im Einzelfall eine rein endokrine Therapie First-Line indiziert sein. Dies muss mit der aufgeklärten Patientin besprochen werden. Die deutschen Experten verweisen auf die aktuelle AGO-Empfehlung, welche die endokrin basierte Kombinationstherapie als First-Line-Standard definiert [1]. In Deutschland werden die CDK4/6-Inhibitoren im klinischen Alltag zunehmend First-Line eingesetzt [26].

In der derzeit laufenden multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie SONIA (NCT03425838) wird die endokrin basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor First- bzw. Second-Line beim HER2-/HR+ fortgeschrittenen Mammakarzinom eingesetzt mit nachfolgender bzw. vorangegangener rein endokriner Therapie. Beide Sequenzen werden miteinander verglichen [27].

Keine Erhaltungstherapie mit CDK4/6-Inhibition

Bislang gibt es keine Daten, die endokrin-basierte Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor nach abgeschlossener Chemotherapie als Erhaltungstherapie einzusetzen (LoE/GoR: NA/D). Kommt eine endokrine Erhaltungstherapie in Betracht, ist eine endokrine Monotherapie indiziert. Nach intensiver Diskussion stimmten 65,7% der ABC5-Panelisten dieser Aussage zu.

Aus deutscher Sicht muss zunächst in der First-Line-Situation geklärt werden, ob eine Chemotherapie-Indikation besteht. Ist dies der Fall, sollte der Effekt der Chemotherapie abgewartet werden und nicht voreilig eine hoch effektive Therapieoption wie die endokrin basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor eingesetzt werden. Die endokrin basierte Kombination mit dem CDK4/6-Inhibitor sollte nach primärer Chemotherapie-Indikation erst bei Progression eingesetzt werden.

Alpelisib beim *PIK3CA*-mutierten Mammakarzinom

Eine *PIK3CA*-Mutation wird bei 30–40% aller HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinome nachgewiesen. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Aktivierung der Alpha-Isoform der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), wodurch das Tumorstadium stimuliert werden soll. Zudem scheinen *PIK3CA*-mutierte Mammakarzinome schlechter auf eine endokrine Therapie anzusprechen. PI3K-Inhibitoren wie Alpelisib bieten damit eine vielversprechende neue Therapieperspektive für besagte Patientinnen. In der randomisierten Phase-III-Studie SOLAR-1 hat Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant das mediane PFS von postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Mammakarzinom mit *PIK3CA*-Mutation fast verdoppelt (HR 0,65; $p < 0,001$) [28]. Alle Patientinnen waren auf die vorherige endokrine Therapie progredient. Das PFS war primärer Studienendpunkt.

Derzeit ist Alpelisib in Europa (noch) nicht für die Behandlung des *PIK3CA*-mutierten Mammakarzinoms zugelassen. Bereits vor Zulassung sehen fast 90% (87,8%) der ABC5-Panelisten in der Kombination Alpelisib/Fulvestrant eine Therapieoption für postmenopausale Patientinnen mit HR+/HER2- metastasiertem Mammakarzinom, wenn eine *PIK3CA*-Mutation auf Exon 9 oder 20 vorliegt, die Patientin bereits mit einem AI vorbehandelt ist und adäquate HbA_{1c}-Spiegel aufweist. Die ABC5-Panelisten schränken allerdings ein, dass die Therapieentscheidung angesichts des Nebenwirkungsspektrums von Alpelisib (Risiko eines therapieinduzierten Diabetes mellitus) im besonderen Maße einer Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden muss, da bislang kein Überlebensvorteil für die Kombination gezeigt wurde. Da in der SOLAR-1-Studie nur etwa 7% der Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt waren, ist zudem unklar, wie wirksam die Kombination bei Patientinnen ist, die mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt sind.

Aus deutscher Sicht kann – solange keine Zulassung vorliegt – keine Empfehlung für den Einsatz von Alpelisib im klinischen Alltag und die Behandlung des HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinoms abgegeben werden. Die deutschen Experten verweisen zudem darauf, dass unter der Behandlung mit Alpelisib/Fulvestrant ein erhöhtes Hyperglykämie-Risiko besteht. Obwohl in der SOLAR-1-Studie keine Patientinnen mit einem Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, waren bei etwa einem Drittel der Patientinnen Grad-3-Hyperglykämien aufgetreten, die sich mit oralen

Antidiabetika kontrollieren lassen, aber auch zu Therapieabbrüchen führten [28].

Vorbehaltlich der fehlenden Zulassung empfehlen die deutschen Experten vor Therapiebeginn und unter Therapie ein Diabetescreening. Kritische Patientinnen sollten interdisziplinär betreut werden. Sie stimmen darüber hinaus den ABC5-Panelisten zu, dass bei Einsatz von Alpelisib begleitend ein nicht sedierendes Antihistaminikum gegeben werden sollte. In den ersten 2 Wochen ab Therapiebeginn besteht ein erhöhtes Risiko für Hautkomplikationen („rash“). Das Antihistaminikum kann in der Regel nach 4 Wochen abgesetzt werden.

Endokrine Therapiesequenz – zahlreiche Optionen

Eine optimale endokrine Therapiesequenz ist derzeit nicht definiert. Sie hängt u. a. von der Vortherapie, der Tumorlast und der Patientinnenpräferenz ab. Mögliche Therapieoptionen sind laut ABC5-Panel endokrin basierte Kombinationstherapien (AI oder Fulvestrant) mit einem CDK4/6-Inhibitor sowie mit Fulvestrant oder Tamoxifen plus Everolimus, eine endokrine Monotherapie (AI, Fulvestrant, Tamoxifen) sowie die Kombination Fulvestrant/Alpelisib (bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation). Für spätere Therapielinien sehen die ABC5-Panelisten in Megestrolacetat und Estadiol und ggf. im erneuten Einsatz einer endokrinen Therapie eine Option.

Die deutschen Experten ergänzen, dass die Therapiesequenz auch von der Qualität des Ansprechens auf vorangegangene Therapien abhängt. Der Einsatz von Gestagenen bzw. niedrig dosierten Östrogenen ist in Deutschland aufgrund der vielen Therapieoptionen und Alternativen obsolet. Die deutschen Experten weisen darauf, dass es derzeit keine evidenzbasierten Daten gibt, welche die Fortsetzung einer endokrin basierten Therapie (TbP: treatment beyond progression; Fortsetzung CDK4/6- oder mTOR-Inhibitor, Wechsel des endokrinen Kombinationspartners) unterstützen. Alpelisib/Fulvestrant ist für Patientinnen mit einem *PIK3CA*-mutierten Karzinom erst nach Zulassung eine Option.

In einem separaten Statement mit Fokus auf die späteren Therapielinien votierten die ABC5-Panelisten (97,5%) dafür, dass jenseits der 2. Therapielinie statt einer endokrinen Monotherapie auch die Monotherapie mit Abemaciclib eine Therapieoption ist. Die ABC5-Panelisten verweisen in diesem Zusammenhang darauf, dass die Re-Induktion einer Therapie im klinischen Alltag immer wieder in Betracht gezogen und eingesetzt wird, obwohl es keine robusten Daten gibt, die diesen Ansatz unterstützen. Letzteres entspricht obiger Kommentierung der deutschen Expertengruppe sowie der AGO-Empfehlung [1].

Endokrin basierte Kombination oder Chemotherapie?

Derzeit laufen klinische Studien beim metastasierten HR+/HER2– Mammakarzinom, die eine endokrin basierte Kombinationstherapie versus Monochemotherapie miteinander vergleichen. Erste Ergebnisse aus randomisierten Phase-II-Studien deuten darauf hin, dass die endokrin basierten Kombinationen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der Mono-Chemotherapie mindestens gleichwertig oder überlegen sind (LoE/GoR: II/B) [29,30]. Die ABC5-Panelisten und die deutschen Experten sind sich einig, dass die endokrin basierte Kombinationstherapie die zu bevorzugende

Therapieoption beim HR+/HER2– metastasierten Mammakarzinom ist.

Nicht steroidaler AI plus Fulvestrant

Die endokrine Kombination aus einem nicht steroidalen AI (Anastrozol) und Fulvestrant zeigte in einer US-amerikanischen Phase-III-Studie der Southwest Oncology Group (SWOG S0226; NCT00075764) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2– metastasiertem Mammakarzinom eine signifikante Verbesserung sowohl des medianen PFS als auch des medianen Gesamtüberlebens (OS) im direkten Vergleich mit einer AI-Monotherapie (Anastrozol) [31]. In weiteren Studien mit vergleichbarem Design konnte dieser Vorteil nicht bestätigt werden [32,33].

Laut Subgruppenauswertung der SWOG-Studie [31] beschränkt sich der PFS/OS-Vorteil auf Patientinnen ohne vorherige adjuvante Hormontherapie (Tamoxifen), weshalb eine endokrine Kombinationstherapie möglicherweise nur eine Option für diese Patientinnen-Subgruppe ist. Die ABC5-Panelisten haben dieses Statement vor Ort intensiv diskutiert. Knapp zwei Drittel (60,0%) der ABC5-Panelisten sehen in der endokrinen Kombinationstherapie – auch für die besagte Subgruppe (keine vorherige adjuvante Hormontherapie) – nur dann eine Option, wenn eine endokrin basierte Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nicht verfügbar ist.

Aus deutscher Sicht sind die Daten der SWOG-Studie für den Klinikalltag in Deutschland nicht relevant. Die deutschen Experten verweisen auf die konsistente Daten- und Studienlage der CDK4/6-Inhibitoren [21,22]. Zudem habe die SWOG-Studie Schwächen [21]:

1. Die Standarddosierung von Fulvestrant beträgt 500 mg; die in der Studie eingesetzte Dosierung von 250 mg Fulvestrant ist daher zu niedrig.
2. Der PFS/OS-Vorteil war nur in der Subgruppe der endokrin nicht vortherapierten Patientinnen signifikant.

HER2-positives Mammakarzinom: Einsatz von Neratinib

Die Kombination Neratinib/Capecitabin war zum Zeitpunkt der ABC5-Abstimmung nicht für die Behandlung des HER2-positiven (HER2+) metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Die ABC5-Panelisten waren sich daher einig (90%), die Kombination Neratinib/Capecitabin nicht für den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag für besagte Patientinnen zu empfehlen (LoE/GoR: I/D). Zwischenzeitlich hat die FDA (Food and Drug Administration) die Kombination für das metastastasierte HER2-positiv Mammakarzinom zugelassen für Patientinnen mit mindestens 2 Anti-HER2-Vortherapien im metastasierten Stadium. Die FDA-Zulassung basiert auf den Ergebnissen der NALA-Studie [34].

In der randomisierten Phase-III-Studie NALA [34] hatte die Kombination bei bereits mehrfach vorbehandelten Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom gegenüber der Kombination Lapatinib/Capecitabin einen medianen PFS-Vorteil von 2,2 Monaten erreicht, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil. Die ABC5-Panelisten forderten weitere klinische Studien zum Einsatz von Neratinib/Capecitabin beim fortgeschrittenen

Mammakarzinom, u. a. bei Patientinnen mit Hirnmetastasen. In ihrem Statement verweisen sie zudem darauf, dass Neratinib/Capecitabin nicht mit Trastuzumab/Capecitabin verglichen wurde. Trastuzumab/Capecitabin hatte gegenüber Lapatinib/Capecitabin einen Überlebensvorteil erreicht [35].

Aus deutscher Sicht erübrigt sich eine Stellungnahme zum klinischen Einsatz von Neratinib/Capecitabin beim HER2+ metastasierten Mammakarzinom, da die Kombination derzeit in Europa nicht zugelassen ist. Sollte eine Zulassung erteilt werden, ist Neratinib/Capecitabin eine potenzielle Alternative für eine späte Therapielinie beim HER2+ metastasierten Mammakarzinom.

TNBC: Rolle der Immuntherapie

Mit Atezolizumab/nab-Paclitaxel steht erstmals eine Immun-/Chemotherapie-Kombination für die First-Line-Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC: ER-, PR-, HER2-) mit PD-L1-Expression auf den Immunzellen (PD-L1/IC $\geq 1\%$) zur Verfügung [1]. Die ABC5-Panelisten sehen zu 95% (94,8%) in der Kombination Atezolizumab/nab-Paclitaxel eine Therapieoption für die First-Line-Therapie des PD-L1/IC+ fortgeschrittenen TNBCs (MCBS 3; LoE/GoR: I/B). In der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion-130 [36] erreichte die Kombination gegenüber der alleinigen Chemotherapie (nab-Paclitaxel) eine signifikante PFS-Verlängerung (primärer Studienendpunkt) für die Patientinnen mit PD-L1+ fortgeschrittenem TNBC (HR 0,62; $p < 0,0001$). Die finalen Überlebensdaten stehen noch aus [36].

Keine Option sehen die ABC5-Panelisten (89,4%) darin, die Immuntherapie beim fortgeschrittenen TNBC als Monotherapie in einer späteren Therapielinie einzusetzen, da die Ansprechraten niedrig sind (LoE/GoR: I/E). Die deutschen Experten ergänzen, dass grundsätzlich der Erstlinien-Einsatz mit Atezolizumab/nab-Paclitaxel zu favorisieren ist. Vor dem Hintergrund der Daten aus der KEYNOTE-119-Studie [37] sehen die deutschen Experten im Einzelfall bei Patientinnen, die bereits mehrfach vorbehandelt sind, die Option, eine Monotherapie zum Beispiel mit Pembrolizumab anstelle einer Mono-Chemotherapie zu verabreichen. Voraussetzung ist der Nachweis eines CPS (combined positive score) $\geq 20\%$ im Gewebe. Es wird darauf hingewiesen, dass die Monotherapie mit Pembrolizumab derzeit in Deutschland nicht für die Behandlung des metastasierten TNBC zugelassen ist.

Die ABC5-Panelisten (97,5%) und die deutschen Experten stimmen darin überein, dass die Immuntherapie derzeit – außerhalb klinischer Studien – keine Option für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom anderer Subtypen als dem TNBC ist. Diesbezüglich müssen die Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden.

TNBC: Empfehlung für PD-L1-Testung

Einigkeit besteht auch, dass vor dem Hintergrund der Zulassung von Atezolizumab/nab-Paclitaxel als First-Line-Therapie für Patientinnen mit PD-L1-positivem fortgeschrittenem TNBC eine PD-L1-Testung beim fortgeschrittenen TNBC durchgeführt werden muss. Die ABC5-Panelisten empfehlen eine Testung nur dann, wenn die Kombination Atezolizumab/nab-Paclitaxel auch zur Verfügung steht und eingesetzt werden kann (LoE/GoR: I/A). Als Testverfahren empfehlen sie (97,4%) den Companion Diagnos-

tik-Test „Ventana“ mit dem SP142-Antikörper, der in der Zulassungsstudie [36] eingesetzt wurde. Der Cut-off-Wert für einen positiven PD-L1-Status liegt bei PD-L1 $\geq 1\%$ auf den Immunzellen (LoE/GoR: I/A).

Die deutschen Experten ergänzen, dass für die verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren unterschiedliche Testverfahren erforderlich sind. Aus diesem Grund ist es wichtig, die jeweilige Testung mit der zentrumseigenen Pathologie und den Fachgesellschaften abzustimmen. Das im Rahmen der Studien bzw. Zulassung validierte Testverfahren steht in der jeweiligen Fachinformation und muss beachtet werden. Abweichende Testverfahren müssen validiert und mit dem Originalverfahren abgeglichen werden.

Vorgehen bei schwach positivem HR-Status

Bei HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinomen mit nur schwach positivem HR-Status (ER-positive Zellen 1–10%) ist von einer ähnlichen Biologie auszugehen wie beim fortgeschrittenen TNBC (LoE/GoR: III/B). Bei diesen Patientinnen (ER-positive Zellen 1–10%) empfehlen die ABC5-Panelisten daher mehrheitlich (94,8%), nicht ausschließlich auf die endokrinen Therapieoptionen zu fokussieren.

Die deutschen Experten stimmen zu und verweisen auf die Therapieempfehlungen der AGO [1] sowie die „Brainmet Register Studie“ des BMBC (Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany). Letzteres wurde von der GBG (German Breast Group; Prof. Volkmar Müller, Hamburg) ins Leben gerufen [38]. Die Gruppe der „schwach HR-positiven“ Mammakarzinome wird als spezielle Subgruppe betrachtet und als „fraglich endokrin sensitiv“ definiert.

Laut AGO-Empfehlung können diese Patientinnen ggf. endokrin basiert behandelt werden. Der Therapieerfolg sollte aber engmaschig kontrolliert werden. Die Mehrzahl dieser Karzinome entspricht biologisch eher einem Mammakarzinom vom „basal-like“ Phänotyp. Die deutschen Experten plädieren daher dafür, Patientinnen mit „schwach HR-positivem“ (ER $< 10\%$), fortgeschrittenem Mammakarzinom in klinische Studien zum TNBC einzubringen, um das Therapieansprechen zu validieren.

BRCA-Keimbahntestung im Fokus

Die deutschen Experten stimmen den ABC5-Panelisten zu, dass die *gBRCA*-Testung beim fortgeschrittenen Mammakarzinom frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen sollte, da das Ergebnis therapeutische Konsequenzen hat. Eine primäre Panel-Testung ist indiziert bei Patientinnen mit familiärer Belastung (Mamma- und/oder Ovarialkarzinom) sowie unabhängig von der Familienanamnese bei TNBC-Patientinnen ≤ 60 Jahre (Erstattung in Deutschland nur für Patienten unter 50 Jahren). Zu diskutieren ist, ob in der metastasierten Situation allen Frauen mit HER2-negativer Erkrankung – auch ohne positive Familienanamnese – eine Testung angeboten werden sollte.

Die deutschen Experten verweisen darauf, dass bei Nachweis einer *gBRCA*-Mutation eine Indikation für einen PARP-(Poly-ADP-Ribose-Polymerase-)Inhibitor besteht. Zudem sollte bei positiver *gBRCA*-Testung – so die Patientin einverstanden ist – auch die Familie aufgeklärt und eine genetische Beratung angeboten werden. Bei metastasierter Erkrankung spielt das Alter der Patientin für die

► **Tab. 3** Therapierelevante genomische Faktoren für die Therapieentscheidung beim metastasierten Mammakarzinom (Quelle: [1], mit freundlicher Genehmigung der AGO Mamma).

Mutationsdiagnostik bei mBC: „Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP-Inhibitor	alle Exons	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exon 7, 9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exon 4, 7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK-Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, insbesondere beim sekretorischen MammaCa	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten-Instabilität	Gewebe	2a	B	+

Indikation zur *gBRCA*-Testung keine Rolle. Trotz niedrigerer Inzidenz einer *gBRCA*-Mutation bei älteren Frauen bleibt die therapeutische Relevanz bestehen. Die deutschen Experten betonen, dass aus therapeutischer Sicht nur eine *BRCA1/2*-Testung sinnvoll ist.

Einsatz von PARP-Inhibitoren

Für Patientinnen mit HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom und Nachweis einer *gBRCA*-Mutation stehen mit Olaparib und Talazoparib 2 PARP-Inhibitoren als Therapieoption zur Verfügung. Die Patientinnen sollten (neo)adjuvant oder im metastasierten Setting mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan und ggf. endokrin vorbehandelt sein. Besteht bei besagten Patientinnen eine Chemotherapie-Indikation, empfehlen die ABC5-Panelisten (78,0%) zunächst eine Monotherapie mit einem PARP-Inhibitor. Die Chemotherapie sollte erst nach Versagen des PARP-Inhibitors eingesetzt werden. Die ABC5-Panelisten verweisen auf die Datenlage [39–41], wonach die PARP-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie ein längeres medianes PFS erreichen bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil und damit einhergehend verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität (MCBS 4; LoE/GoR: I/A).

Aus deutscher Sicht sollte der Einsatz eines PARP-Inhibitors beim fortgeschrittenen HER2-negativen Mammakarzinom so früh wie möglich erfolgen. Ein Gesamtüberlebensvorteil wurde bis dato nur in der OlympiAD-Studie im First-Line-Einsatz gezeigt [39,40]. Da es sich dabei um die Analyse einer nur kleinen Subgruppe der *gBRCA*-mutierten Patientinnen handelt, sollten weitere Überlebensdaten generiert werden. Aus deutscher Sicht wird kritisch angemerkt, dass die *gBRCA*-Mutationsanalyse beim HER2-fortgeschrittenen Mammakarzinom derzeit bundesweit noch nicht flächendeckend durchgeführt wird [42].

Therapiesequenz bei Nachweis einer *gBRCA*-Mutation

Derzeit gibt es keine ausreichende Datenlage zur optimalen Therapiesequenz für Patientinnen mit HER2-negativem und *gBRCA*-mutierten fortgeschrittenen Mammakarzinom. Das gilt auch für

das HR-positive *gBRCA*-assoziierte fortgeschrittene Mammakarzinom. Angesichts des mittlerweile dokumentierten Überlebensvorteils unter endokrin basierter Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor [21, 22] empfiehlt das ABC5-Panel hier jedoch mehrheitlich (90,2%), initial eine endokrin basierte Kombination mit CDK4/6-Inhibition und in der 2. Therapielinie einen PARP-Inhibitor einzusetzen. Die deutschen Experten stimmen zu. Einigkeit besteht, dass die Frage der Therapiesequenz weiter evaluiert werden muss.

In der randomisierten Phase-III-Studie BROCADE-3 [43] wurde erstmals ein PARP-Inhibitor (Veliparib) beim *gBRCA*-mutierten metastasierten Mammakarzinom als Erhaltungstherapie nach erfolgreicher platinbasierter Chemotherapie eingesetzt. Unter der Veliparib-Erhaltungstherapie war ein Viertel der Patientinnen nach 3 Jahren weiterhin progressionsfrei. Da Veliparib derzeit nicht zugelassen ist, wurde auf eine Abstimmung zur Bedeutung oder Empfehlung dieses Ansatzes verzichtet.

Perspektive „Präzisionsmedizin“ („precision medicine“)

Die „Präzisionsmedizin“ ist ein neuer Therapieansatz in der Onkologie. Im Fokus stehen genomische und molekulare Veränderungen, die als prognostische und oder prädiktive Marker dienen, der Tumorentstehung zugrunde liegen und Proliferation und Metastasierung vorantreiben. Genomische/molekulare Veränderungen/Mutationen sind häufig auch die Angriffspunkte für zielgerichtete Substanzen (► **Tab. 2** und **3**) [1].

Stellenwert der ctDNA-Analyse

- Die ABC5-Panelisten (97,2%) und die deutschen Experten sind sich einig, dass der Nachweis von zellfreier Tumor-DNA (ctDNA) im Blut von Tumorpatienten derzeit noch nicht reif für den klinischen Einsatz ist, um eine Tumorprogression frühzeitig und zuverlässig zu erkennen.

- Mehrheitlich sehen die ABC5-Panelisten (92,6%) jedoch in der ctDNA-Analyse eine Option zur Detektion einer *PIK3CA*-Mutation, um daran die Therapieentscheidung (z. B. Einsatz von Alpelisib) auszurichten (LoE/GoR: II/A). Da Alpelisib derzeit nicht zugelassen ist, besteht aus deutscher Sicht keine Notwendigkeit einer ctDNA-Analyse. Die deutschen Experten empfehlen ggf. die Mutationsanalyse aus dem Tumorgewebe. Diese kann im Einzelfall beim Pathologen angefordert werden. Liegt eine *PIK3CA*-Mutation vor, sollte die Teilnahme am „Managed Access Program“ (MAP) von Alpelisib in Erwägung gezogen werden.
- Die deutschen Experten stimmen dem ABC5-Statement zu, dass eine *PIK3CA*-Mutationstestung (Exon 9 + 20) am Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastase) oder mittels ctDNA-Analyse erfolgen sollte, sobald Alpelisib zugelassen ist. Die ctDNA-Mutationsanalyse ist allerdings in Deutschland flächendeckend weder etabliert noch validiert. Wenn keine Tumorgewebeprobe archiviert wurden und kein eindeutiges Ergebnis aus einer „Liquid Biopsy“-Testung vorliegt, sollte die *PIK3CA*-Mutationstestung an einer Metastasenbiopsie vorgenommen werden (LoE/GoR: I/B).

Keine Empfehlung für *ESR1*-Mutationstestung?

Der *ESR1*-Mutationsstatus spielt laut ABC5-Konsensus derzeit keine Rolle für die klinische Routine und Behandlung des HR+ fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Eine *ESR1*-Bestimmung wird daher nicht empfohlen (90,2%) – weder für den Nachweis einer Krankheitsprogression noch für die endokrine Therapieselektion (Wechsel von AI auf Fulvestrant oder SERDs [selektive Estrogen Receptor Degradern]) (LoE/GoR: I/D). Die deutschen Experten ergänzen, dass die Bedeutung des *ESR1*-Mutationsstatus für den Einsatz einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren unklar ist, weshalb die Bedeutung einer *ESR1*-Bestimmung in Deutschland nicht definiert ist. Retrospektive Daten deuten auf eine verminderte Wirksamkeit einer AI-Monotherapie hin. Dies müsse weiter validiert werden.

Spezielle Metastasenlokalisationen

Ossäre Metastasierung

Zur ossären Metastasierung und dem Einsatz sog. „bone-modifying“-Substanzen verweisen die ABC5-Panelisten auf die „Clinical Practice Guidelines“ der ESMO zur Supportivtherapie [44], deren Inhalte im Wesentlichen den Empfehlungen der AGO Mamma entsprechen [1]. Danach sollten Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom und ossären Metastasen zusätzlich zur onkologischen Systemtherapie und lokalen Bestrahlung routinemäßig mit einem Bisphosphonat oder Denosumab behandelt werden (LoE/GoR: I/A). Patientinnen, die über 6 bis 12 Monate alle 4 Wochen Zoledronsäure erhalten haben und sich in einer stabilen Erkrankungssituation befinden, können auf eine 3-monatliche Gabe der Zoledronsäure umgestellt werden (LoE/GoR: I/B). Dies gilt aufgrund fehlender Daten nicht für Denosumab (LoE/GoR: NA/D).

Bestehen keine Kontraindikationen, sollten zusätzlich Kalzium und vor allem Vitamin D₃ supplementiert werden (LoE/GoR: I/A). Unter Denosumab ist eine Kalzium- und Vitamin-D₃-Supplementierung

zwingend erforderlich. Ist diese nicht möglich, zum Beispiel wegen Kontraindikationen, darf Denosumab nicht eingesetzt werden.

Die optimale Dauer einer „bone modifying“-Therapie ist derzeit unklar. Bei anhaltend stabiler Erkrankungssituation und langer Therapiedauer steigt das Risiko für Kieferosteonekrosen und skelettale Ereignisse wie Knochenfrakturen. In diesen Situationen sollten längere Therapieintervalle (z.B. eine 6-monatige Bisphosphonat-Gabe) in Betracht gezogen und mit der Patientin besprochen werden [45,46].

Leptomeningeale Erkrankung

Die Leptomeningeale Erkrankung (LMD) ist eine seltene, aber schwerwiegende Metastasierungsform, die mit ausgeprägten neurologischen Komplikationen einhergehen kann. Es gibt derzeit kein Standardvorgehen für diese Situation. Neben „best supportive care“ kommen laut ABC5-Konsensus-Abstimmung als Therapieoptionen eine Radio- oder Chemotherapie infrage. Die Therapieentscheidung sollte im interdisziplinären Team (Tumorboard) unter Berücksichtigung der weiteren Prognoseeinschätzung erfolgen (LoE/GoR: expert opinion). Eine fokale Bestrahlung empfehlen die ABC5-Panelisten bei klar umschriebenen, speziell symptomatischen Läsionen. Eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT: whole brain radiotherapy) kann bei extensiver nodularer oder symptomatischer LMD in Betracht gezogen werden (jeweils LoE/GoR: expert opinion). – Die deutschen Experten stimmen zu.

Die ABC5-Panelisten weisen darauf hin, dass die Patientinnen keinen Überlebensvorteil und auch keine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erwarten haben, wenn die Chemotherapie (bei Chemotherapie-Indikation) zusätzlich intrathekal (intra-CSF [cerebrospinal fluid]) appliziert wird. Sie weisen in ihrem Statement darauf hin, dass auch die CSF-Progression durch die intrathekale Chemotherapie nicht klinisch relevant aufgehalten wird (LoE/GoR: I/D).

Die deutschen Experten ergänzen, dass die Indikation zur intrathekalen Chemotherapie sehr streng zu stellen ist. Einigkeit besteht mit den ABC5-Panelisten, dass die intrathekale Chemotherapie – wenn überhaupt – nur bei Patientinnen mit systemisch stabiler Erkrankung und normalem Liquor-Fluss in Erwägung gezogen werden sollte. Dabei muss das Risiko potenziell erheblicher Nebenwirkungen abgewogen werden (LoE/GoR: expert opinion). Die deutschen Experten verweisen auf die Ausführungen in der S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms [47].

Supportive und palliative Maßnahmen

Einsatz von Cannabis und Opioiden

Der Einsatz von Cannabis zur Schmerzkontrolle wird auch in der Onkologie seit Jahren diskutiert. Aus Sicht der ABC5-Panelisten (97,1%) sollte die Bedeutung von Cannabis für die Schmerz- und Symptomkontrolle weiter erforscht werden. Das Panel weist darauf hin, dass Cannabis keinesfalls eine evidenzbasierte Schmerztherapie, zum Beispiel mit Morphinen, ersetzen kann (LoE/GoR: I/C).

Die deutschen Experten stimmen zu und ergänzen, dass die Schmerztherapie nach den Standards der deutschen S3-Leitlinie für Palliativmedizin [48] durchgeführt werden sollte. Cannabino-

ide sind dort als Ko-Analgetikum akzeptiert, sind aber kein Ersatz für Morphin-Präparate.

Die ABC5-Panelisten und die deutsche Expertengruppe sind sich bewusst, dass nicht in allen Ländern weltweit Tumorpatienten uneingeschränkter Zugang zu Morphin-Präparaten haben. Weltweit müssen die Voraussetzungen dazu geschaffen werden, um Tumorpatienten eine adäquate Schmerzkontrolle zu gewährleisten.

Umgang mit gynäkologischen Beschwerden

Die deutsche Expertengruppe stimmt den Statements des ABC5-Konsensus zum Umgang mit gynäkologischen Beschwerden uneingeschränkt zu. Danach ist bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom eine Hormonersatztherapie nicht zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden indiziert. Das gilt insbesondere auch für Patientinnen mit HR+ fortgeschrittenem Mammakarzinom.

Valide Alternativen sehen die ABC5-Panelisten in folgenden Maßnahmen:

- Postmenopausale Beschwerden im Allgemeinen: „Mind-Body“-Interventionen, körperliche Bewegung und kognitive Verhaltenstherapie sind wirksame nichtmedikamentöse Optionen (LoE/GoR: I/B).
- Hitzewallungen: Medikamentöse Optionen sind Venlafaxin, Oxybutynin, Gapapentin oder Clonidin (LoE/GoR: I/B).
- Schlafstörungen: Einsatz von Melatonin kann helfen (LoE/GoR: II/C)

Es besteht keine überzeugende Evidenz, dass Phytopharmaka postmenopausale Beschwerden verbessern. Zudem müssen mögliche Medikamenten-Interaktionen bedacht werden (LoE/GoR: I/D).

Sexuelle Gesundheit/Sexualleben

Erstmals wird im ABC5-Konsens das Thema „Sexualität“ und sexuelle Gesundheit von Mammakarzinom-Patientinnen aufgegriffen. Die ABC5-Panelisten betonen die Bedeutung dieses Themas, bei dem Unsicherheit und Scham überwunden werden müssen. Die Sexualität müsse über den Geschlechtsakt hinaus deutlich weiter gefasst werden. Angesichts der absehbaren Lebenserwartung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sind Körperkontakt, Zuneigung, emotionale Begleitung und einfühlsame Gespräche besonders wichtig.

Bei vielen Patientinnen verschlechtert sich die sexuelle Gesundheit unter der Erkrankung. Diese Frauen benötigen eine spezielle Aufmerksamkeit. Durch offene Gespräche und Anregungen lässt sich die Situation in vielen Fällen verbessern, was positive Auswirkungen auch auf die Lebensqualität der Patientinnen hat. Die ABC5-Panelisten empfehlen den Einsatz standardisierter Messinstrumente (validierte Fragebögen), die dabei unterstützen können, das Ausmaß der Beeinträchtigung einzuschätzen (LoE/GoR: expert opinion/NA).

Umgang mit Dyspareunie

Häufige Ursache einer Dyspareunie ist eine trockene Vagina. Als primäre Maßnahme empfehlen die ABC5-Panelisten hormonfreie Gleitmittel (LoE/GoR: II/B). Eine Alternative ist der vaginale Einsatz niedriger-dosierter Östrogen-haltiger Präparate (LoE/GoR: II/B). Un-

klar ist, ob eine lokale Testosteron-Applikation Abhilfe schafft. – Die deutsche Expertengruppe stimmt jeweils zu.

ABC5 – Statement der Patientinnenvertreterinnen

Wie schon bei den vergangenen ABC-Konferenzen tagten auch während der ABC5-Konferenz Patientinnenvertreterinnen aus Europa, Asien, dem mittleren Osten, Afrika, Australien sowie Nord-, Süd- und Mittelamerika und formulierten ihre Anliegen. Die Panelistin und Patientinnenvertreterin Shirley A. Mertz aus den USA stellte die wichtigsten Forderungen der Patientinnenvertreterinnen im Rahmen der Plenarsitzung der ABC5-Konferenz vor.

Für eine individuell abgestimmte Behandlung und Begleitung sei es wichtig, dass der Arzt die Patientin als Person wahrnimmt und nicht nur die Erkrankung behandelt. Dafür reichten 10–15 Minuten Gesprächszeit nicht aus. „Ermöglichen Sie Ihren Patientinnen ein Gespräch und lernen Sie sie mit ihren Ängsten, ihren Wünschen und Hoffnungen kennen“, appellierte Mertz. Für die Therapieentscheidung sei es wichtig, zu wissen, was für ein Mensch vor einem sitzt.

Mertz wies darauf hin, dass eine verständliche Sprache wichtig ist, damit die Patientin alles verstehe. Die meisten Patientinnen wollen wissen, warum eine Therapieentscheidung gefällt wird, und sie möchten in der Regel an der Entscheidung teilhaben. Mertz: „Machen Sie uns zu Ihrem Partner im Kampf gegen den Krebs.“

Das Arzt-Patienten-Gespräch sollte immer mit einem persönlichen Einstieg beginnen, forderte Mertz. „Fragen Sie, wie wir uns fühlen, wie wir die Therapie verkraften, ob wir Schmerzen oder andere Beschwerden haben und nehmen Sie diese ernst.“ Erst danach sollten die medizinischen Ergebnisse und das weitere Vorgehen besprochen werden.

Mertz erinnerte daran, dass gerade die fortgeschrittene Krebserkrankung eine mentale Herausforderung für die Patientin bedeutet – zu wissen, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist. „Versetzen Sie sich in unsere Position und versuchen Sie zu verstehen, was wir brauchen und was uns verletzt.“

„Wir wissen, dass unsere Erkrankung auch für den Arzt eine Herausforderung ist“, resümierte Mertz. Das gegenseitige Verständnis und das offene Gespräch seien für beide Seiten eine wichtige Grundlage für ein gutes Arzt-Patientinnen-Verhältnis. Im Namen aller Patientinnenvertreterinnen bedankte sich Mertz für die Möglichkeit der Teilnahme an der ABC5-Konferenz und des internationalen Austausches untereinander und mit den Ärzten.

Im Anschluss an die ABC5-Konsensuskonferenz tagte die „ABC Global Alliance“, welche 2016 von der ESO ins Leben gerufen wurde. Diese Initiative, die im Wesentlichen von den Patientinnenvertreterinnen getragen wird, in der sich aber auch viele Ärzte und die Industrie engagieren, soll dazu beitragen, therapeutische Verbesserungen Patientinnen weltweit zugänglich zu machen. Zur neuen Vorsitzenden der Generalversammlung der „ABC Global Alliance“ wurde die deutsche Patientinnenvertreterin und ABC5-Panelistin Renate Haidinger gewählt. Die Global Alliance wurde bei dieser Sitzung von der ESO abgetrennt und als unabhängige, weltweit tätige Organisation gegründet.

Fazit und Ausblick

Die ABC5-Konferenz ist eine Plattform für wichtige Diskussionen zu den neuesten Entwicklungen beim fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom. Der ABC Konsensus leistet einen wichtigen Beitrag, die Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom auf internationaler Ebene zu standardisieren und die Behandlung weltweit zu optimieren. Der ABC-Kongress ist damit eine gute Ergänzung zu der St.-Gallen-Konsensus-Konferenz zum frühen Mammakarzinom. Die nächste ABC6-Konsensus-Konferenz wird vom 04. bis 06. November 2021 in Lissabon stattfinden.

Danksagung

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

Prof. Michael Untch: Honorare an den Arbeitgeber (für Adboard-Teilnahme, Präsentationen) und Reiseunterstützung von Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Janssen Cilag, Johnson & Johnson, Lilly Deutschland, Lilly International, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics, Odonate, Pfizer, PUMA Biotechnology, Riemser, Roche, Sanofi Aventis, Sividon Diagnostics, Teva Pharmaceuticals Ind. Ltd.
 PD Dr. med. Rachel Würstlein erhielt Honorar 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. Diana Lüftner erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Genomic Health, GSK, Lilly, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Puma Biotechnology, Riemser, Roche, Tesaro Bio, Teva.
 Renate Haidinger hat keinen Interessenkonflikt.
 Prof. Peter A. Fasching erhielt Honorare von Roche, Pfizer, Celgene, Daiichi Sankyo, Merck Sharp & Dohme, Myelo Therapeutics, Eisai, Puma, Lilly, Novartis, AstraZeneca und seine Institution erhielt Forschungsunterstützung von BionTech und Cepheid.
 Prof. Christoph Thomssen erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Roche, Tesaro, Vifor.
 Prof. Nadia Harbeck erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratung von Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Daiichi Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Odonate, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics.
 Dr. med. Doris Augustin hat keinen Interessenkonflikt.
 Dr. med. Susanne Briest hat keinen Interessenkonflikt.
 Dr. med. Johannes Ettl erhielt Honorar von AstraZeneca, Roche, Celgene, Novartis, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Teva und Reiseunterstützung von Celgene, Lilly, Novartis, Pfizer, Teva, Pierre Fabre.
 Prof. Frank Förster erhielt Honorar von Roche, Novartis, AstraZeneca, Eisai, Lilly, Pfizer, Tesaro, MSD, Celgene.
 Dr. med. Christian Kurbacher erhielt Honorar von Amgen, Axios, Eli Lilly, Hilotherm, Mundipharma, NewCo, Novartis, Pfizer, Riemser, Roche, Tesaro. Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Axios, MSD Sharp & Dohme, NewCo, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Riemser, Seattle Genetics. Honorare von Amgen, Eli Lilly, Novartis, Mundipharma, Pfizer, Pharma-

Mar, Riemser, Roche, Tesaro; Reiseunterstützung und sonstige Ausgaben von Amgen, Hexal, Pfizer, PharmaMar, Tesaro, Teva Oncology. Prof. Hans-Joachim Lück hat keinen Interessenkonflikt.
 Dr. med. Norbert Marschner erhielt Vortragshonorare von Lilly, Roche, Novartis, Clovis, GSK, Amgen, Mylan, Eisai, Mundipharma, Novella, SEAGEN und Reisekostenerstattung von Lilly, Roche.
 Dr. med. Lothar Müller erhielt Reiseunterstützung von octapharm und Medac.
 Prof. Volkmar Müller erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche, Teva, und Beratungshonorar von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Amgen, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi-Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro, Nektar.
 Dr. med. Isabel Radke erhielt Honorar und/oder Reiseunterstützung von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Genomic Health, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Teva.
 Prof. Eugen Ruckhäberle erhielt Honorar von Amgen, AstraZeneca, Pharma Mar, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Riemser, Roche, Sandoz/Hexal, Seattle Genetics, Tesaro Bio, Clovis Oncology, Teva.
 Dr. med. Iris Scheffen erhielt Honorar von Amgen, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.
 Eva Schumacher-Wulf hat keinen Interessenkonflikt.
 Dr. med. Moritz Schwoerer erhielt Honorar für Adboard-Teilnahme von Roche.
 Dr. med. Dieter Steinfeld-Birg erhielt Honorar von Amgen, Hexal, Roche, Teva, Novartis.
 Dr. med. Katja Ziegler-Löhr erhielt Honorar von Celgene, Novartis, Oncovis, Roche, Tesaro.

Literatur

- [1] AGO State-of-the-Art Empfehlungen Diagnose und Therapie des frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Update 2020. Online: www.ago-online.de; Stand: 04.03.2020
- [2] Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. ESO-ESMO 4th international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–1657
- [3] Harbeck N, Lüftner D, Marschner N et al. ABC4 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 48–58
- [4] 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
- [5] Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014; 23: 489–502
- [6] Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Breast* 2017; 31: 244–259
- [7] Online: www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology; Stand: 30.11.2019
- [8] Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA et al. Capecitabine Versus Classical Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil As First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4498–4504
- [9] Cazzaniga ME, Biganzoli L, Cortesi L et al.; Metronomic Chemotherapy in Advanced Breast Cancer Study Group. Treating advanced breast cancer with metronomic chemotherapy: what is known, what is new and what is the future? *Onco Targets Ther* 2019; 12: 2989–2997
- [10] Cazzaniga ME, Pinotti G, Montagna E et al.; VICTOR Study Group. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: Final results of the VICTOR-6 study. *Breast* 2019; 48: 7–16
- [11] De Iulius F, Salerno G, Taglieri L et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori* 2015; 101: 30–35

- [12] Fedele P, Marino A, Orlando L et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 24–29
- [13] Krajnak S, Battista M, Brenner W et al. Explorative Analysis of Low-Dose Metronomic Chemotherapy with Cyclophosphamide and Methotrexate in a Cohort of Metastatic Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 272–276
- [14] Langkjer ST, Kenholm J, Jensen JD et al. The NAME trial: a direct comparison of classical oral Navelbine versus Metronomic Navelbine in metastatic breast cancer. *Future Oncol* 2019; 15: 2561–2569
- [15] Maur M, Omarini C, Picientini F et al. Metronomic Capecitabine Effectively Blocks Leptomeningeal Carcinomatosis From Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2017; 18: 208–211
- [16] Montagna E, Bagnardi V, Canello G et al. Metronomic Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase II Trial. *Breast Care (Basel)* 2018; 13: 177–181
- [17] Masci G, Losurdo A, Gandini C et al. Low-dose “metronomic chemotherapy” with oral cyclophosphamide and methotrexate in metastatic breast cancer: a case report of extraordinarily prolonged clinical benefit. *Ecanermedicalscience* 2012; 6: 275
- [18] Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4966–4972
- [19] Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676
- [20] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1252–1260
- [21] Im SA, Lu Y-S, Bardia AB et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–316
- [22] Slamon D, Neven P, Chia S et al. Overall survival results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive human-epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer treated with fulvestrant plus/minus ribociclib. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934
- [23] Online: www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs; Stand: 30.11.2019
- [24] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. *Ann Oncol* 2015; 26: 1547–1573
- [25] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340–2366
- [26] Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42–51
- [27] Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03425838>; Stand: 02.05.2020
- [28] André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–1940
- [29] Park YH, Kim TY, Kim GM et al. A randomized phase II study of palbociclib plus exemestane with GNRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (KCSG-BR 15–10, NCT02592746). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl.): Abstr. 1007
- [30] Martín M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M et al. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs). *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2019; GS2-07
- [31] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1226–1234
- [32] Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1919–1925
- [33] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P et al.; SoFEA investigators. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 989–998
- [34] Saura C, Oliveira M, Feng YH. Neratinib + capecitabine vs. lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *JCO ASCO Ann Meeting* 2019; #1002
- [35] Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al. CEREBEL (EGF11438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1564–1573
- [36] Schmid P, Adams S, Rugo H et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 379: 2108–2121
- [37] Cortes J, Lipatov O, Im S et al. KEYNOTE-119: Phase 3 study of pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v85–v934
- [38] Online: www.gbg.de/de/studien/brainmet.php; Stand: 15.12.2019
- [39] Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533
- [40] Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558–566
- [41] Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [42] Lux M, Lewis K, Rider A et al. BRCA1/2 Testing in HER2- Advanced Breast Cancer (ABC): Results from the European Component of a Multi-Country Real World Study. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v99–v103. doi:10.1093/annonc/mdz241 (Poster ESMO 2019)
- [43] Dieras VC, Han HS, Kaufman B et al. Phase 3 study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934
- [44] ESMO Clinical Practice Guidelines: Supportive and Palliative Care Online: <https://www.esmo.org/guidelines/Supportive-and-Palliative-Care>; Stand: 30.11.2019
- [45] Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs. 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 906–912

- [46] Awan AA, Hutton B, Hilton J et al. De-escalation of bone-modifying agents in patients with bone metastases from breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176: 507–517
- [47] Online: www.awmf.org; Stand: 30.11.2019. Additionally: S3 Guideline “Early Detection, Diagnostics, Therapy and Follow-up Care in Breast Cancer.” Long Version 4.0. – December 2017. AWMF Registry No. 032–0450L. Online: www.leitlinienprogramm-onkologie.de; Stand: 30.11.2019
- [48] Expanded S3 Guideline on palliative care for patients with incurable cancer. Long Version 2.0 – August 2019. AWMF Registry number: 128/001-OL. Online: <https://www.dgpalliativmedizin.de/neuigkeiten/august-2019-erweiterte-s3-leitlinie-palliativmedizin.html>; Stand: 20.01.2020
- [49] Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144