

ABC7-Konsens – diskutiert vor dem Hintergrund deutscher Empfehlungen

Discussion of ABC7 Consensus and German Recommendations



Autorinnen/Autoren

Michael Untch¹, Nina Ditsch², Peter A. Fasching³, Steffi Busch⁴, Johannes Ettl⁵, Renate Haidinger⁶, Nadia Harbeck⁷, Christian Jackisch⁸, Diana Lüftner⁹, Lothar Müller¹⁰, Eugen Ruckhäberle¹¹, Eva Schumacher-Wulf¹², Christoph Thomssen¹³, Rachel Wuerstein¹⁴, Volkmär Müller¹⁵

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, interdisziplinäres Brustzentrum, HELIOS Klinikum Berlin Buch, Berlin
- 2 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Brustzentrum, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg
- 3 Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- 4 Onkologische Schwerpunktpraxis, Dr. Busch MVZ GmbH, Mühlhausen
- 5 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikverbund Allgäu gGmbH, Klinikum Kempten, Kempten
- 6 Brustkrebs Deutschland e. V., Hohenbrunn; **Patientenvertreterin, Board Member ABC Global Alliance**
- 7 Brustzentrum, Frauenklinik und Comprehensive Cancer Center (CCC), LMU Klinikum München, München; **ABC7-Panelmitglied**
- 8 Klinik für Gynäkologie und Frauenheilkunde, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach
- 9 Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow & Immanuel Klinik Rüdersdorf, Medizinische Hochschule Brandenburg, Rüdersdorf bei Berlin
- 10 Onkologie UnterEms, Studienzentrum UnterEms, Leer
- 11 Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf
- 12 Mamma Mia! Brustkrebsmagazin, Köln; **Patientenvertreterin, Co-Vorsitzende, ABC7-Panelmitglied**
- 13 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- 14 Brustzentrum, Frauenklinik und Comprehensive Cancer Center (CCC), LMU Klinikum München, München
- 15 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsfrauenklinik und Brustzentrum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; **ABC7-Panelmitglied**

Keywords

ABC and pregnancy, systemic therapy, ADCs, oligometastases, brain metastases, leptomeningeal disease

Schlüsselwörter

ABC und Schwangerschaft, Systemtherapie, ADCs, Oligometastasierung, Hirnmetastasen, leptomeningeale Erkrankung

eingereicht 5.2.2024

angenommen 11.3.2024

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 431–442

DOI 10.1055/a-2263-5152

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Untch

Frauenklinik und Interdisziplinäres Brustzentrum, Perinatalzentrum Level 1, Zertifiziertes Gynäkologisches Onkologisches Zentrum, Helios Klinikum Berlin-Buch Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin, Deutschland
michael.untch@helios-gesundheit.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der „Internationalen Konsenskonferenz zum fortgeschrittenen Mammakarzinom“ (International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer [ABC]) ist es, die Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Mammakarzinom auf evidenzbasierter Grundlage weltweit zu standardisieren und sicherzustellen, dass in allen Ländern eine adäquate Behandlung mit Zugang zu den aktuellen Therapie-

empfehlungen und -standards ermöglicht wird. Die mittlerweile 7. „Internationale Konsenskonferenz zum fortgeschrittenen Mammakarzinom“ (ABC7) fand vom 9.–12. November 2023 in Lissabon/Portugal statt. ABC7 fokussierte neben der metastasierten Erkrankung auch auf das lokal fortgeschrittene und das inflammatorische Mammakarzinom. Spezielle Themen waren unter anderem die Behandlung oligometastasierter Patientinnen, die leptomeningeale Erkrankung, die Behandlung von Hirnmetastasen sowie von schwangeren Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. Wie schon in den vergangenen Jahren nahmen auch Patientenvertreterinnen aus der ganzen Welt an der Konferenz teil und waren an der Konsensfindung beteiligt.

ABSTRACT

The rationale behind the “International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer” (ABC) is to standardize the treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer worldwide using an evidence-based approach. The aim is also to ensure that patients in all countries receive adequate treatment based on current treatment recommendations and standards. The 7th International Consensus Conference on Advanced Breast Cancer (ABC7) took place from November 9 to 12, 2023 in Lisbon/Portugal. ABC7 focused on metastatic disease as well as on locally advanced and inflammatory breast cancer. Special topics included the treatment of oligometastatic patients, leptomeningeal disease, treatment of brain metastases, and pregnant women with ABC. As in previous years, patient advocates from all over the world participated in the consensus conference and were involved in decision making.

Einführung

Die internationale Konsenskonferenz zur Diagnose und Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (ABC: Advanced Breast Cancer) findet seit November 2011 in Lissabon/Portugal statt. Internationale Mammakarzinom-Expert*innen diskutieren neue Entwicklungen und Studienergebnisse und erarbeiten einen Konsens zur diagnostischen und therapeutischen Einordnung für den klinischen Alltag. Im Fokus stehen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, nicht primär operablem Mammakarzinom sowie solche mit inflammatorischer oder metastasierter Erkrankung. Ziel ist es, Diagnostik und Behandlung weltweit auf evidenzbasiertem Niveau zu standardisieren. Allen Patientinnen mit Mammakarzinom soll die Möglichkeit geboten werden, Zugang zu neuen Therapien zu erhalten.

Die aktuelle, 7. Konsenskonferenz (ABC7) fand vom 09. bis 12. November 2023 statt. Das internationale Panel bestand aus 44 Teilnehmer*innen, inkl. Patientenvertreterinnen (siehe Kasten). Aus Deutschland waren 3 Vertreter*innen im Panel: Professorin Nadia Harbeck, München, Professor Volkmar Müller, Hamburg, sowie die Patientenvertreterin Eva Schumacher-Wulf, die auch Co-Vorsitzende bei den Konsensabstimmungen war.

ABC7-Konsens aus deutscher Sicht diskutiert

Die Diskussion im vorliegenden Manuskript bezieht sich auf die ABC7-Abstimmungsergebnisse vor Ort. Sie erfolgt vor dem Hintergrund der deutschen Empfehlungen, speziell der Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO Mamma), die jedes Jahr aktualisiert werden [1]. Die deutsche Expertengruppe fokussierte auf Themen, die für den klinischen Alltag in Deutschland relevant sind, weshalb nicht alle ABC7-Abstimmungsergebnisse diskutiert werden. Empfehlungen von den ABC-Konsenskonferenzen der vergangenen Jahre, über die bei der ABC7-Konferenz nicht neu abgestimmt wurden, behalten ihre Gültigkeit und werden in diesem Manuskript ebenfalls nicht besprochen. Da überwiegend Frauen am Mammakarzinom erkranken, wird im Manuskript von „Patientinnen“ gesprochen. Die Empfehlungen gelten auch für Männer mit Mammakarzinom, so nichts anderes vermerkt ist. ▶ **Tab. 1** zeigt das Grading-System, das dem ABC7-Konsens zugrunde liegt [2].

▶ **Tab. 1** Grading-System für den ABC7-Konsens [2].

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 Fall-Kontroll-Studien.
V	Studien ohne Kontrollgruppe, Fallberichte, Expertenmeinungen.
Empfehlungsgrade	
A	Hohe Evidenz für eine Wirksamkeit mit substanziellem klinischem Benefit, starke Empfehlung.
B	Hohe oder mittlere Evidenz für eine Wirksamkeit, aber nur limitiertem klinischem 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.

Lokal fortgeschrittenes/inflammatorisches Mammakarzinom (LABC/IBC)

Ein lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom (LABC) ist laut ABC7-Panel definiert als inoperable, nicht metastasierte, lokal fortgeschrittene Erkrankung. Das inflammatorische Mammakarzinom (IBC) definiert das ABC7-Panel als klinisch-pathologische Diagnose, die interprofessionell gestellt wird (T4d oder Stadium IV bei Nachweis von Metastasen). Folgende Kriterien müssen für die IBC-Diagnose vorliegen:

1. frühzeitiger Nachweis von Erythemen, Ödemen und/oder Orangenhaut und/oder überwärmtes Brustgewebe mit/ohne tastbares Tumorgewebe,
2. kurze Krankheitsgeschichte (< 6 Monate),
3. Erytheme bedecken mindestens ein Drittel der Brust,
4. Bestätigung eines invasiven Karzinoms durch den Pathologen.

Hautulzerationen sind beim IBC selten. Eine Stanzbiopsie der Haut kann die Diagnosefindung unterstützen (Level of Evidence/Grading [LoE/GR]: I/A; ABC-Mehrheitsvotum: 95,4%).

Diagnostik und Staging

Die Biopsie ist laut ABC7-Panel Standard und wichtig, um für die Therapieentscheidung den histologischen Subtyp, das Grading und die Biomarker-Expression zu definieren. Bei Nachweis eines nicht operablen LABC bzw. IBC (jeweils M0) muss der Hormonrezeptorstatus (ER/PR), der HER2-Status, der *Ki67*-Wert und der *BRCA1/2*-Status in der Keimbahn (*gBRCA1/2*) bestimmt werden. Bei Nachweis eines metastasierten IBC werden beim tripel-negativen Mammakarzinom (TNBC) zusätzlich der PD-L1-Status und beim ER+/HER2- IBC ergänzend der *PIK3CA*-Status bestimmt. Auf den *Ki67*-Wert kann verzichtet werden (LoE/GR: I/A; ABC-Mehrheitsvotum: 88,6%).

Aus deutscher Sicht sind beim inoperablen LABC/IBC (jeweils M0) nur der ER/PR-Status, der HER2-Status und *Ki67* von therapeutischer Relevanz. In der metastasierten Situation empfiehlt die deutsche Expertengruppe beim HER2-negativen (HER2-) IBC zusätzlich den *gBRCA*-Status zu bestimmen, beim TNBC sollte zusätzlich die PD-L1-Expression bekannt sein und beim östrogenrezeptorpositiven/HER2-negativen (ER+/HER2-) IBC sollten der *ESR1*- und der *PIK3CA*-Mutationsstatus bestimmt werden, sobald die Erkrankung nach endokrin-basierter Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor progredient ist [1]. Die *ESR1*-Mutation sollte anhand der zirkulierenden DNA im Blut aus der sog. „Liquid Biopsy“ gemessen werden.

Aufgrund des hohen Metastasierungsrisikos beim LABC und IBC ist vor Beginn einer systemischen Therapie ein umfassendes Staging mit kompletter Histologie, körperlicher Untersuchung und Laboruntersuchungen plus Bildgebung (Thorax, Abdomen, Skelett) notwendig (LoE/GR: I/A, 100%). Bei nicht lobulären invasiven Mammakarzinomen empfiehlt das ABC7-Panel das PET-CT statt CT-Scan und Knochenszintigrafie. Für die meisten lobulären Mammakarzinome werden CT-Scan und Knochenszintigrafie oder ein Ganzkörper-MRT bevorzugt (LoE/GR: II/A) (ABC-Mehrheitsvotum: 95,2%).

Der Einsatz des PET-CTs wird in Deutschland in den Leitlinien nicht empfohlen und ist finanziell nicht abbildbar, da keine Kostenerstattung besteht. Aus medizinischer Sicht unterstützt die deutsche Expertengruppe jedoch den Einsatz des PET-CTs, da mit dem PET-CT etwa 20% mehr Metastasen detektiert werden können [3–5]. Derzeit ist allerdings unklar, ob sich dies in einer Prognoseverbesserung als Folge einer besseren Therapie niederschlägt. Entscheidend ist aus deutscher Sicht, dass die Differenzierung zwischen Stadium III und Stadium IV für die Therapiewahl und die Therapiedauer von Bedeutung ist. Im Stadium III mit potenziell kurativer Chance ist die Therapiedauer – anders als im Stadium IV – begrenzt.

Therapie des HR+ LABC/IBC

Primäre systemische Therapieoptionen sind beim HR+ LABC (M0) eine Anthrazyklin- und Taxan-basierte Chemotherapie oder eine endokrin-basierte Therapie zum Beispiel mit einem CDK4/6-Inhibitor (LoE/GR: I/A). Die Therapiewahl orientiert sich an den Tumoreigenschaften und der Präferenz der Patientin (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Wird beim nicht fernmetastasierten, inoperablen HR+ IBC primär eine Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie eingesetzt, empfiehlt das ABC7-Panel postoperativ die Weiterbehandlung mit einer endokrin-basierten Therapie plus CDK4/6-Inhibitor (LoE/GR: I/A; ABC-Mehrheitsvotum: 95,2%). Dies entspricht jeweils den Empfehlungen der AGO Mamma [1].

Therapie beim tripel-negativen LABC/IBC

Übereinstimmung mit der AGO-Empfehlung [1] besteht auch bei Patientinnen mit inoperablem tripel-negativem LABC/IBC. Sie erhalten primär eine Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie (LoE/GR: I/A), die bei nicht metastasierten Patientinnen – unabhängig vom PD-L1-Status – um Pembrolizumab ergänzt wird [6]. In der metastasierten Situation des TNBCs ist die zusätzliche Pembrolizumab-Gabe nur bei PD-L1-Positivität (CPS \geq 10) indiziert [7] (LoE/GR: I/A) (ABC-Mehrheitsvotum: 93,0%).

Therapie bei HER2-Positivität

Für die primäre systemische Therapie bei Patientinnen mit inoperablem HER2-positivem (HER2+) LABC/IBC empfiehlt das ABC7-Panel, zusätzlich zur anti-HER2-gerichteten Therapie (doppelte Blockade) plus Taxan-basierte Chemotherapie ein Anthrazyklin zu integrieren (LoE/GR: I/B; ABC-Mehrheitsvotum: 62,7% bei 32,5% Ablehnung). Beim ABC6-Konsens hatte es hierfür noch keine Mehrheit gegeben. Aus deutscher Sicht sind Anthrazykline eine Option für diese Patientinnen. Die Anthrazyklin-/Taxan-basierte Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie ist eine gleichwertige Option zum TCHP-Regime (Taxan/Platin plus doppelte Blockade) über 6 Zyklen [1].

Therapie bei *gBRCA1/2*-Mutation

Derzeit ist unklar, wie sich der PARP-Inhibitor Olaparib bei Patientinnen mit inoperablem tripel-negativem LABC/IBC und Nachweis einer *gBRCA1/2*-Mutation postoperativ am besten in die Behandlung mit Capecitabin oder Pembrolizumab integrieren lässt. Sicherheitsdaten aus der metastasierten Situation weisen darauf hin, dass die Kombination Olaparib/Pembrolizumab eine Option sein kann (LoE/GR: III/B) [8,9]. Das ABC-Panel unterstreicht dies

mit einem Mehrheitsvotum (79,5%) für Patientinnen mit *gBRCA1/2*-mutiertem inoperablem LABC/IBC. Aus deutscher Sicht ist dem für M0-Patientinnen mit LABC/IBC und *gBRCA1/2*-Mutation zuzustimmen, die nach systemischer Therapie mit Pembrolizumab plus Olaparib (simultan oder sequenziell gegeben) keine pathologische Komplettremission (non-pCR) erreicht haben.

Eine analoge Situation besteht beim *gBRCA1/2*-mutierten initial inoperablen ER+/HER2- LABC/IBC: Hier ist die Frage, ob postoperativ Olaparib zusätzlich zu Abemaciclib eingesetzt werden kann. Angesichts des Nebenwirkungsspektrums beider Substanzen ist aus Sicherheitsgründen der kombinierte Einsatz nicht möglich. Das ABC7-Panel sieht aber eine Option in der postoperativen Sequenz mit Olaparib gefolgt von Abemaciclib (LoE/GR: III/B; ABC-Mehrheitsvotum: 68,2%; Ablehnung: 14,6%). Die Evidenz für diese Sequenz ist derzeit aus deutscher Sicht gering. Gleichwohl ist sie grundsätzlich denkbar.

Allgemeine Aussagen zum HR+/HER2- fortgeschrittenen Mammakarzinom (ABC)

Endokrine Resistenz

In einem Eingangsvotum bestätigte das ABC7-Panel, dass die Definition für primäre und sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz auch für die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor gilt und sich nicht allein auf die endokrine Therapie (ET) bezieht. Inhaltlich bleiben die Definitionen unverändert. Sie entsprechen der Empfehlung der AGO Mamma [1]. Wichtig ist aus deutscher Sicht, dass die Entwicklung einer endokrinen Resistenz ein Kontinuum darstellt. Die Definitionen spielen daher primär für den Einschluss in klinische Studien eine Rolle und sind im klinischen Alltag von untergeordneter Bedeutung (ABC-Mehrheitsvotum: 95,4%). Für den klinischen Alltag ist aus deutscher Sicht der klinische Verlauf entscheidend [1].

CDK4/6-Inhibition auch bei aggressiver Erkrankung First-Line-Standard

Das ABC7-Panel bestätigte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als First-Line-Standard, und zwar auch für die Mehrzahl der Patientinnen mit HR+/HER2- ABC und klinisch aggressiver Erkrankung (LoE/GR: I/A) sowie für postmenopausale Patientinnen und Männer mit Mammakarzinom. Voraussetzung ist, dass die Krankheitscharakteristika der RIGHT Choice-Studie [10] erfüllt sind (LoE/GR: Expertenmeinung/B; ABC-Mehrheitsvotum: 95,4%).

In der RIGHT Choice-Studie [10] wurde die endokrin-basierte First-Line-Therapie mit Ribociclib/Aromatasehemmer (AI) bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit klinisch aggressivem HR+/HER2- ABC (\pm viszerale Krise) mit einer Kombinationschemotherapie (Taxan/Capecitabin oder Capecitabin/Vinorelbine) verglichen. Eine „klinisch aggressive“ Erkrankung (ohne viszerale Krise) war definiert als symptomatische viszerale Metastasen, schnelle Krankheitsprogression, drohende viszerale Krise sowie bedeutsame nicht viszerale Beschwerden – dies bei einem Bilirubin-Wert $< 1,5$ mg/dl. Median blieben diese Patientinnen mit klinisch aggressiver Erkrankung (ohne viszerale Krise) unter endo-

krin-basierter First-Line-Therapie 12 Monate länger ohne Progression im Vergleich zur Kombinationschemotherapie (HR 0,42) [10].

Bei den Patientinnen mit viszeraler Krise erreichte die endokrin-basierte Therapie eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Chemotherapie bei insgesamt besserer Therapieerträglichkeit [10]. Laut ABC7-Panel ist die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor auch bei viszeraler Krise möglicherweise die bessere Therapieoption und der Chemotherapie vorzuziehen (LoE: II/B; ABC-Mehrheitsvotum: 95,4%).

Beiden Abstimmungsergebnissen ist zuzustimmen. Unklar ist aus deutscher Sicht allerdings, inwieweit die Ergebnisse auf Patientinnen mit niedriger ER-Expression, zum Beispiel ER-Expression $\leq 20\%$, übertragbar sind [1].

HR+/HER2-low ABC

Die deutsche Expertengruppe stimmt zu [1], bei Patientinnen mit HR+ ABC und niedriger HER2-Expression (HER2-low) den HER2-Score entsprechend den aktualisierten ASCO/CAP-Empfehlungen von 2023 [11] anzugeben: Danach muss immunhistochemisch zwischen IHC0, IHC1+, IHC2+ (amplifiziert oder nicht) sowie IHC3+ differenziert werden. Im pathologischen Befundbericht sollte zwischen HER2-zero (IHC0), HER2-low (IHC1+ oder IHC2+ nicht amplifiziert) sowie HER2+ (ISH 2+ amplifiziert oder HER2 3+) unterschieden werden (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC-Mehrheitsvotum: 97,6%). Relevant ist dies mit Blick auf die Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) und Sacituzumab Govitecan beim HR+/HER2-low ABC. Zum HR+ ABC mit HER2-ultra-low gab es keine Panel-Abstimmung. Hier werden die Ergebnisse der DestinyBreast(DB)-06-Studie (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425>) abgewartet.

Behandlung des ER+/HER2- ABC

Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der SONIA-Studie [12] sieht das ABC7-Panel in der endokrinen Monotherapie eine akzeptable Alternative für manche Patientinnen mit ER+/HER2- ABC, zum Beispiel bei geringer Tumorlast, langem krankheitsfreien Intervall (DFI) sowie entsprechendem Wunsch der Patientin (ABC Mehrheitsvotum: 93,1%). Davon unbenommen ist, dass die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor der First-Line-Standard ist.

In der SONIA-Studie ging es beim ER+/HER2- ABC um die Frage, ob die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (90% hatten Palbociclib erhalten) First- oder Second-Line eingesetzt werden sollte. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von gut 37 Monaten zeigten sich keine statistisch signifikanten Wirksamkeitsunterschiede. Unklar ist laut ABC7-Panel, ob Ribociclib und Abemaciclib als First-Line-Therapie das gleiche Ergebnis erzielt hätten. Unklar ist auch, wie viele Patientinnen aus dem Monotherapie-Arm keine Zweitlinientherapie erhalten haben.

Auch in Deutschland kann die endokrine Monotherapie für selektierte Patientinnen mit ER+/HER2- ABC eine First-Line-Option sein. Standard ist jedoch die endokrin-basierte Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor. Anders als das ABC7-Panel hat die AGO Mamma die Evidenz der verfügbaren CDK4/6-Inhibitoren jedoch

einzel – entsprechend den PFS- und Gesamtüberlebens-(OS-)Daten – bewertet [1].

Erhaltungstherapie nach First-Line-Chemotherapie

Derzeit gibt es kaum Daten, die beim ER+/HER2- ABC eine endokrin-basierte Erhaltungstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor nach First-Line-Chemotherapie unterstützen [13]. Dennoch sehen 75,0% der ABC7-Panelisten nicht nur in der endokrinen Monotherapie, sondern auch in der endokrin-basierten Therapie eine mögliche Erhaltungstherapie nach First-Line-Chemotherapie. In einer weiteren Abstimmung entschieden sich 39,5% für eine Erhaltungstherapie mit endokriner Monotherapie und 41,8% dagegen. In Deutschland wird nur noch selten beim ER+/HER2- ABC First-Line eine Chemotherapie eingesetzt. Für die nachfolgende Erhaltungstherapie empfiehlt die AGO Mamma eine endokrine Monotherapie [1].

Immer wieder wird diskutiert, ob bei Progression unter endokrin-basierter First-Line-Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor Second-Line erneut eine endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (TbP: „treatment beyond progression“) eingesetzt werden kann. Mit deutlicher Mehrheit lehnte das ABC-Panel ein „TbP“ außerhalb klinischer Studien ab (LoE/GR: Expertenmeinung/D; ABC-Mehrheitsvotum: 90,6%).

Dem ist aus deutscher Sicht hinzuzufügen, dass „TbP“ in dieser Situation eine Option sein kann. In der MAINTAIN-Studie [14] war der Wechsel des CDK4/6-Inhibitors plus Wechsel der endokrinen Therapie dem Kontrollarm mit endokriner Monotherapie (+ Placebo) beim medianen PFS überlegen (HR 0,57; $p = 0,006$). Unabhängig davon bestehen jedoch zahlreiche weitere Therapieoptionen nach endokrin-basierter First-Line-Therapie, die alternativ eingesetzt werden können. Dazu gehören Elacestrant bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation, Alpelisib/Fulvestrant bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation sowie Everolimus plus endokrine Therapie oder Fulvestrant als Monotherapie [1]. Die *ESR1*-Mutation sollte anhand der zirkulierenden DNA im Blut aus der sog. „Liquid Biopsy“ bestimmt werden.

Orale SERDs: Stellenwert von Elacestrant

Elacestrant ist der erste orale SERD (Selective Estrogen Receptor Degradier), der eine europäische Zulassung beim ER+/HER2- ABC mit Nachweis einer *ESR1*-Mutation erhalten hat. Damit ist Elacestrant bei diesen Patientinnen eine neue Option für die Second- und/oder Third-Line-Therapie im metastasierten Setting (ABC-Mehrheitsvotum: 81,3%). Dies entspricht auch der AGO-Empfehlung [1].

Die Zulassung basiert auf der randomisierten Phase-III-Studie EMERALD [15, 16] bei Patientinnen mit 1–2 endokrinen Vortherapien, inkl. endokrin-basierter Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Patientinnen mit *ESR1*-Mutation, die in der Vortherapie über mehr als 12 Monate einen CDK4/6-Inhibitor erhalten hatten, profitierten etwas stärker als jene mit kürzerer CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie [17]. Die *ESR1*-Mutation sollte anhand der zirkulierenden DNA im Blut aus der sog. „Liquid Biopsy“ bestimmt werden.

Stellenwert von Capivasertib

Seit November 2023 ist die Kombination Capivasertib/Fulvestrant in den USA für Patientinnen mit endokrin resistentem ER+/HER2- ABC und *PI3K/PTEN/AKT*-Alterationen zugelassen. Die Kombination ist unabhängig vom Menopausenstatus (+ GnRH bei prämenopausalen Frauen) und auch für Männer mit ER+/HER2- ABC eine neue Therapieoption (LoE/GR: I/B). Da die Kombination zum Zeitpunkt der ABC7-Konsensuskonferenz noch nicht zugelassen war, gab es vor Ort keine Abstimmung.

Die Zulassung basiert auf der randomisierten Phase-III-Studie CAPitello-291 [18] bei Patientinnen mit ER+/HER2- ABC, die systemisch mehrfach vorbehandelt waren (u. a. 1–2 endokrine Vortherapien; 70% hatten einen CDK4/6-Inhibitor). Capivasertib/Fulvestrant erreichte gegenüber der Fulvestrant-Monotherapie (+ Placebo) sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Subgruppe der Patientinnen mit alteriertem *PI3K/PTEN/AKT*-Signalweg (~ 41%) einen medianen PFS-Vorteil (jeweils $p < 0,001$). Die OS-Daten waren noch nicht reif. Alle Patientinnen hatten innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter AI-Therapie oder unter AI-Therapie im metastasierten Setting ein Rezidiv bzw. eine Progression [18].

Für den Einsatz in Deutschland muss die europäische Zulassung der EMA (European Medicine Agency) abgewartet werden. Unklar ist, ob die Zulassung an den Biomarker (alterierter *PI3K/PTEN/AKT*-Signalweg) gebunden sein wird.

Sacituzumab Govitecan beim ER+/HER2-ABC

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der AGO Mamma [1] bestätigte das ABC7-Panel das anti-TROP2-gerichtete ADC Sacituzumab Govitecan (SG) als neue Therapieoption für vielfach vorbehandelte Patientinnen mit ER+/HER2- ABC (LoE/GR: I/B); ABC-Mehrheitsvotum: 95,3%). In der Zulassungsstudie, der randomisierten Phase-III-Studie TROPiCS02 [19, 20], hatte SG bei stark vorbehandelten Patientinnen mit ER+/HER2- ABC (60% hatten mindestens 3 Chemotherapien im metastasierten Setting) einen statistisch signifikanten medianen PFS-Vorteil (HR 0,66; $p = 0,0003$) [19] und einen bereits deutlichen OS-Vorteil erreicht [20]. Sowohl die HER2-zero- als auch die HER2-low-Patientinnen profitierten. Aufgrund eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhö und Übelkeit/Erbrechen, ist ein proaktives Nebenwirkungsmanagement mit entsprechender Aufklärung der Patientinnen notwendig. – Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass sich SG mit einem proaktiven Management gut handhaben lässt.

T-DXd beim ER+/HER2-low ABC

Das ABC7-Panel empfiehlt T-DXd als bevorzugte Therapieoption für Patientinnen mit endokrin resistentem ER+/HER2-low ABC, die mit 1–2 Chemotherapien für die metastasierte Erkrankung vorbehandelt sind. Verwiesen wird auf die DB04-Studie [21], die für T-DXd einen klaren medianen PFS- (HR 0,51; $p < 0,001$) und OS-Vorteil (HR 0,64; $p = 0,003$) gegenüber der Mono-Chemotherapie (TPC: Treatment of Physician's Choice) gezeigt hat. Auch für T-DXd fordert das ABC7-Panel ein proaktives Nebenwirkungsmanagement. Im Fokus steht das Risiko für eine interstitielle Lun-

generkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis sowie für gastrointestinale Toxizitäten, weshalb alle 6–8 Wochen eine Computertomografie (CT) erfolgen sollte. Zudem werden prophylaktische Maßnahmen gegen Übelkeit/Erbrechen empfohlen (LoE/GR: I/A; ABC-Votum 100%).

Dem ist grundsätzlich zuzustimmen. Aus deutscher Sicht besteht allerdings keine Notwendigkeit, routinemäßig alle 6–8 Wochen ein CT-Thorax durchzuführen. Eine Bildgebung sollte symptomorientiert erfolgen. Wichtig ist dabei, auf frühe Symptome zu achten, wie zum Beispiel Kurzatmigkeit, die bereits auf eine ILD hinweisen kann. Die Patientin muss entsprechend aufgeklärt werden. Schon bei frühen Beschwerden bzw. Auffälligkeiten sollte eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem entsprechenden Facharzt erfolgen und bei Kurzatmigkeit zum Beispiel ein CT Thorax durchgeführt und ein Pneumologe hinzugezogen werden. Die frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit kann essenziell dafür sein, die Behandlung nicht absetzen zu müssen. Darüber hinaus müssen die Vorgaben der aktuellen Fachinformation beachtet werden.

ADC-Sequenz in der Diskussion

Mit T-DXd und SG stehen 2 ADCs für die fortgeschrittene Therapielinie beim ER+/HER2-low ABC zur Verfügung. Das ABC7-Panel empfiehlt mit Verweis auf die Studiendaten der beiden ADCs und die jeweils eingeschlossenen Populationen [20, 21], T-DXd zeitlich vor SG einzusetzen (LoE/GR: Expertenmeinung/B; ABC-Mehrheitsvotum: 95,3%). Die Studienpatientinnen der TROPICS02-Studie [20] waren deutlich intensiver vorbehandelt als jene in der DB04-Studie [21]. Dies schlägt sich im Zulassungstext beider ADCs nieder, sodass sich die jeweiligen Indikationen auch aus den Zulassungen ergeben. Das Votum des ABC7-Panels ist für die deutsche Expertengruppe nachvollziehbar und entspricht der Empfehlung der AGO Mamma [1].

Tripel-negatives/HER2-low ABC

Die Zulassung von T-DXd beim HER2-low ABC ist unabhängig von der HR-Expression und umfasst auch das tripel-negative HER2-low ABC. In der Zulassungsstudie, der DB04 [21], hatten allerdings nur 11,3% der Patientinnen einen negativen HR-Status. Diese Subgruppe profitierte in einem vergleichbaren Ausmaß wie die Gesamtpopulation von T-DXd (PFS: HR 0,46; OS: HR 0,48). Laut ABC7-Panel ist T-DXd auch für die tripel-negativen HER2-low ABC-Patientinnen eine effektive Therapieoption ab der 2. Therapielinie im metastasierten Setting. Bezüglich des Umgangs mit Nebenwirkungen gelten die gleichen Empfehlungen wie für die ER+/HER2- ABC-Patientinnen (LoE/GR: I/B; ABC-Mehrheitsvotum: 88,6%). Die deutsche Expertengruppe verweist auf die Ausführungen beim ER+/HER2- ABC.

Beim tripel-negativen HER2-low-ABC empfiehlt das ABC7-Panel aufgrund der Datenlage – anders als beim ER+/HER2- ABC – SG vor T-DXd einzusetzen. Die Evidenz für T-DXd ist beim tripel-negativen HER2-low ABC aufgrund der kleinen Subgruppe in der DB04-Studie [21] geringer als für SG. SG erreichte in der randomisierten Phase-III-Studie ASCENT [22] bei Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem TNBC signifikante Wirksamkeitsvorteile (PFS: HR 0,41; $p < 0,001$; OS: HR 0,48; $p < 0,001$) ge-

genüber der Mono-Chemotherapie (TPC). Dem ABC7-Votum, das der AGO-Empfehlung entspricht, ist zuzustimmen [1]. Die deutsche Expertengruppe ergänzt jedoch, dass mit Blick auf ein individuelles Nebenwirkungsmanagement und Präferenzen der Patientinnen auch die umgekehrte ADC-Sequenz vertretbar sein kann.

T-DXd bei Hirnmetastasen

Die Behandlungsoptionen für Patientinnen mit ABC und Hirnmetastasen (HM) hat sich durch neue Substanzen wie T-DXd erweitert. Laut ABC7-Panel ist T-DXd bei Patientinnen mit HER2+ ABC sowohl bei lokal vorbehandelten als auch lokal nicht vorbehandelten HM eine Therapieoption (LoE/GR: II/B; ABC-Mehrheitsvotum: 97,7%). Datenbasis sind die 3 DB01-, -02- und -03-Studien [23–25] sowie eine explorative gepoolte Analyse der 3 Studien, die auf die Wirksamkeit von T-DXd bei aktiven HM fokussierte [26].

Aus deutscher Sicht ist dem Votum zuzustimmen mit der Einschränkung, dass die gepoolte Datenanalyse zum Einsatz von T-DXd bei aktiven HM [26] explorativen Charakter hat. Die Evidenz ist weniger belastbar als bei einer randomisierten Studie, wie der HER2Climb mit Tucatinib/Capecitabin/Trastuzumab [27]. Für die Therapieentscheidung bei aktiven HM ist dies zu beachten.

Oligometastasierte Erkrankung

Einigkeit besteht, dass bei ABC-Patientinnen mit extrakraniellen asymptomatischen Oligometastasen eine routinemäßige Ablation nicht gerechtfertigt ist. Das ABC7-Panel diskutierte den Stellenwert einer stereotaktischen Bestrahlung des Körpers (SBRT [stereotactic body radiation] bzw. SABR [stereotactic ablative body radiotherapy]) bei diesen Patientinnen aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse: Während sich in der randomisierten Phase-II-Studie NRG-BR002-Studie [28] keine Wirksamkeitsvorteile zeigten, erzielte die SBRT/SABR in der deutlich kleineren randomisierten Phase-II-Studie SABR-COMET [29] bei gut kontrolliertem Primärtumor einen OS-Vorteil (HR 0,47; $p = 0,006$).

Das ABC7-Panel lehnte eine Ablation asymptomatischer extrakranieller Oligometastasen außerhalb klinischer Studien mit klarem Mehrheitsvotum ab (LoE/GR: II/D; ABC-Mehrheitsvotum: 97,6%). Aus deutscher Sicht ist die Ablation extrakranieller asymptomatischer Oligometastasen nur im Einzelfall eine Option und sollte im multidisziplinären Team entschieden werden. Die wichtigste Frage ist in diesem Kontext, ob die Therapie postoperativ mit kurativer oder palliativer Intention fortgeführt werden soll/muss. Ein Problem ist, dass es schwierig ist, prospektiv randomisierte Studien zu dieser Thematik durchzuführen, um weitere Evidenz zu generieren.

Resektion des Primärtumors nur im Einzelfall

Bei Patientinnen mit „de novo“ metastasiertem Mammakarzinom (Stadium IV) wird der Primärtumor in der Regel *nicht* reseziert, da die Resektion nicht mit einem OS-Vorteil einhergeht [1]. Ausnahmen kann es mit Blick auf die Lebensqualität der Patientinnen geben. Laut ABC7-Konsens spielt der Wunsch der Patientin hierbei

eine entscheidende Rolle und muss beachtet werden (LoE/GR: I/C [70%]).

Beispiele für die Indikation einer Resektion des Primärtumors sind laut ABC7-Panel ein symptomatischer Primärtumor (Palliation), ein progredienter Primärtumor bei gleichzeitig guter Kontrolle der metastatischen Erkrankung oder eine komplette Rückbildung der Metastasenlast („no evidence of disease“) bei weiterhin nachweisbarem Tumorgewebe im Primärtumor (ABC-Mehrheitsvotum: 97,6%). Das Vorgehen entspricht der klinischen Praxis in Deutschland [1].

Therapieunterbrechung bei Langzeitansprechen – eine Option?

Das ABC7-Panel sieht bei ABC-Patientinnen mit anhaltendem Therapieansprechen und gut kontrollierter Erkrankung die Option einer längeren Therapieunterbrechung („treatment holiday“), wenn dies von der Patientin gewünscht wird (LoE/GR: IV/B; ABC-Mehrheitsvotum: 97,7%). Das kann im Einzelfall auch für Patientinnen mit anhaltender kompletter Remission gelten. Das Vorgehen sollte mit der Patientin ausführlich besprochen werden. Bei Progression muss die Therapie fortgesetzt werden (LoE/GR: Expertenmeinung/B; ABC-Mehrheitsvotum: 97,7%).

Für beide Situationen gibt es keine belastbaren Daten, die eine längere Therapiepause unterstützen. Standard ist in Deutschland, metastasierte Patientinnen mit effektiven Substanzen möglichst lange bei guter Lebensqualität zu behandeln und entsprechend zu führen [1]. Eine längere Therapieunterbrechung im Sinne eines „treatment holiday“ sollte daher nicht proaktiv angestoßen werden. Sie kann aber mit Blick auf die Lebensqualität der Patientin und ihre Präferenz gerechtfertigt sein. Eine Alternative sieht die deutsche Expertengruppe darin, die Therapie in ihrer Intensität zu reduzieren (Deeskalationsstrategie), zum Beispiel, indem bei einer endokrin-basierten Therapie auf den CDK4/6-Inhibitor verzichtet oder dieser vorübergehend pausiert wird. Bei der Chemotherapie besteht in der Regel die Möglichkeit, diese kurzzeitig, zum Beispiel wegen einer Urlaubsreise, zu unterbrechen.

Behandlung bei viszeraler Krise

Die viszerale Krise ist bei vielen klinischen Studien ein Ausschlusskriterium, weshalb die Datenlage limitiert und die therapeutische Evidenz gering ist. Sie ist jedoch laut ABC7-Panel beim ER+/HER2-ABC keine Kontraindikation für eine endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Die endokrin-basierte Therapie ist einer primären Chemotherapie möglicherweise sogar vorzuziehen. Für Patientinnen mit HER2+ ABC und viszeraler Krise ist wichtig, dass sie auf jeden Fall eine anti-HER2-gerichtete Therapie erhalten (LoE: II/A; ABC-Mehrheitsvotum 95,4%). Dem ist jeweils aus deutscher Sicht zuzustimmen [1].

Viszerale Krise bei hepatischer Metastasierung

Kommt es aufgrund einer ausgedehnten Metastasierung in der Leber zu einer viszeralen Krise, sind die Therapieoptionen wegen der deutlich verschlechterten Leberfunktion besonders limitiert. Das ABC7-Panel empfiehlt in dieser Situation wöchentliche Therapie-

regime mit reduzierter Dosis (LoE/GR: IV/B; ABC-Mehrheitsvotum: 92,8%). Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass eine viszerale Krise in der Leber ab einem Bilirubin-Wert > 1,5 mg/dl definiert ist [30] und besondere Achtsamkeit ab einem Bilirubin-Wert > 2 mg/dl geboten ist. Betroffene Patientinnen sollten keine Medikamente erhalten, die hepatisch metabolisiert werden. Therapieoptionen sind Capecitabin und Platin, die in der Regel ohne Dosisreduktion eingesetzt werden können.

Viszerale Krise bei Knochenmarkinfiltration

Für Patientinnen mit Knochenmark-(KM-)Infiltration empfiehlt das ABC7-Panel die Behandlung mit wöchentlicher Paclitaxel-Gabe (LoE: IV/B), oder Capecitabin (LoE: IV/B) und beim ER+/HER2-ABC eine endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor (LoE: IV/B) (ABC-Mehrheitsvotum: 86,0%). Auch hier ist aus deutscher Sicht zuzustimmen [1].

Gesundheitsbedingte Lebensqualität zeitnah erfassen

Von Patientinnen beschriebene krankheitsbedingte Beschwerden und therapiebedingte Nebenwirkungen (PRO = „patient-reported outcome“) müssen in der klinischen Routine beachtet werden. Um dies zu gewährleisten, fordert das ABC7-Panel evidenzbasierte Messinstrumente, die in der klinischen Routine und auch für die Patientinnen einfach zu handhaben sind, zum Beispiel über anwenderfreundliche „Online“-Plattformen, die über Tablets oder Handys zugänglich sind. Ein regelmäßiges und systematisches Monitoring ermöglicht eine zeitnahe Kommunikation mit den Patientinnen. Nebenwirkungen können schneller erfasst und behandelt werden (LoE/GR: I/B).

Dieses wichtige Statement ist sehr zu begrüßen. In Deutschland wurde die Thematik mit der Gesetzgebung zur Digitalen Gesundheitsapplikation (DiGa) aufgegriffen, die den Einsatz und die Verschreibung qualitätsgesicherter Apps in der Routineversorgung ermöglicht (weitere Informationen: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>). Unbenommen davon ist, dass solche Apps das Arzt-Patientinnen-Gespräch nicht ersetzen können und sollen, sondern ergänzende Funktion haben.

Standardisierte Messinstrumente einsetzen

Einigkeit besteht, dass standardisierte Messmethoden auch notwendig sind, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen zu erheben. Eine Bewertung ausschließlich anhand der CTCAE-(Common Terminology Criteria for Adverse Events-)Bewertungsskala ist nicht mehr zeitgemäß (weitere Informationen: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Gegebenenfalls sind spezifische Module oder Subskalen zum Beispiel aus den Fragebogen der EORTC (European Organization on Research and Treatment of Cancer) Alternativen. Um realistische Ergebnisse zu erzielen, müssen zudem die Methodik, die Erhebungszeitpunkte und der Umgang mit fehlenden Daten definiert werden (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC Mehrheitsvotum: 97,7%).

Kontrazeption und Schwangerschaft bei ABC-Patientinnen

Das ABC7-Panel empfiehlt, alle ABC-Patientinnen im gebärfähigen Alter – unabhängig vom Mammakarzinom-Subtyp – über die Möglichkeiten und die Notwendigkeit nicht hormoneller kontrazeptiver Maßnahmen zu beraten und auf das Risiko und die Problematik einer Schwangerschaft (SS) unter onkologischer Behandlung hinzuweisen (LoE/GR: II/A; ABC-Mehrheitsvotum: 93,0%). Besondere Aufmerksamkeit gilt bei ABC-Patientinnen, die ohne ovarielle Funktionssuppression (OFS) bzw. Ablation (OFA) behandelt werden, da einige Therapien eine geringe gonadotoxische Wirkung haben und keine Menopause induzieren (LoE/GR: II/A; ABC-Mehrheitsvotum: 100%). Aus deutscher Sicht muss die Patientin wissen, dass eine orale hormonelle Kontrazeption unter onkologischer Therapie kontraindiziert ist.

Umfängliche Aufklärung der schwangeren Patientin

Mit einem klaren Mehrheitsvotum (97,5%) betont das ABC7-Panel, dass die Behandlung und Betreuung einer schwangeren Patientin mit ABC einen multidisziplinären Ansatz und ein entsprechend erfahrenes Team erfordert (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Bei allen Entscheidungen muss der Wunsch der Patientin und ggf. des Partners beachtet werden. Patientin und Partner müssen über die komplexe Situation und die Therapieoptionen umfänglich aufgeklärt werden und die potenziellen Auswirkungen auf das Leben der Patientin (Mutter) sowie die Gesundheit des Fetus kennen (LoE/GR: Expertenmeinung/A). In Deutschland ist dies eine Selbstverständlichkeit.

Bildgebung während der Schwangerschaft

Bevorzugtes bildgebendes Stagingverfahren ist laut ABC7-Panel die diffusionsgewichtete Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (DWI-MRT) (LoE/GR: Expertenmeinung/B; ABC-Mehrheitsvotum: 77,2%). Aus deutscher Sicht ist zu prüfen, ob auf ein Staging verzichtet werden kann. Alternative Optionen sind in der frühen SS das Thorax-CT und die Oberbauchsonografie. Die MRT-Bildgebung ist zunehmend ein praxisrelevantes Thema für Patientinnen in langer Remission. Während der SS darf kein Kontrastmittel eingesetzt werden.

Chemotherapie während der Schwangerschaft grundsätzlich sicher

Das ABC7-Panel bestätigt, dass die Chemotherapie die derzeit einzige sicher zu applizierende Systemtherapie im 2./3. Trimenon ist (LoE/GR: II/A). Besonders schwierig ist die Situation beim HER2+ ABC, da anti-HER2-gerichtete Therapien während der gesamten SS kontraindiziert sind (LoE/GR: Expertenmeinung/A) (ABC-Mehrheitsvotum: 95,2%). Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass während der SS generell keine zielgerichteten Therapien und keine Immuntherapie eingesetzt werden dürfen.

Schwangerschaftsabbruch in der Diskussion

Für viel Diskussionsbedarf sorgte das Abstimmungsergebnis zu der Frage, ob unter bestimmten Bedingungen – auf Wunsch der Patientin – ein Schwangerschaftsabbruch ermöglicht werden sollte (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Eine klare Mehrheit (95,3%) der ABC7-Panelmitglieder stimmte zu.

Aus deutscher Sicht sollte das Statement relativiert werden: Die Patientin (werdende Mutter) muss im multidisziplinären Gespräch umfassend aufgeklärt und informiert werden. Alternativen zum Schwangerschaftsabbruch sollten diskutiert werden. Besteht keine Gefahr für das Leben der Schwangeren und/oder des Kindes, ist die Chance gut, die Schwangerschaft so lange zu erhalten, bis das Kind eine ausreichende Organreife erreicht hat. In dieser Zeit sollte die Erkrankung mit einer Chemotherapie kontrolliert werden. Wünscht die Patientin (Mutter) einen Schwangerschaftsabbruch, ist dieser in Deutschland bei medizinischer Indikation straffrei möglich.

ABC-Patientinnen mit HIV

Zur Behandlung von ABC-Patientinnen mit HIV-Erkrankung gibt es nur wenige Daten. Wichtig ist, dass diese Patientinnen grundsätzlich eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko für mehr Nebenwirkungen unter der onkologischen Behandlung haben als jene ohne HIV-Erkrankung. Aus deutscher Sicht ist allen Statements des ABC7-Panels zum Umgang mit ABC-Patientinnen mit HIV-Diagnose zuzustimmen:

Onkologen und HIV-Spezialisten sollten interdisziplinär zusammenarbeiten (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Eine gut kontrollierte HIV-Erkrankung (keine Viruslast nachweisbar) ist in der Regel kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an klinischen Studien (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Die ABC-Konsens-Empfehlungen gelten für HIV-Patientinnen genauso wie für ABC-Patientinnen ohne HIV.

Vor Beginn der onkologischen Behandlung sollten ABC-Patientinnen mit HIV auf Erkrankungen untersucht und ggf. behandelt werden, für die eine erhöhte Inzidenz aufgrund der HIV-Erkrankung besteht (LoE/GR: Expertenmeinung/B). Bei myelotoxischen Chemotherapien wird eine primäre G-CSF-Prophylaxe empfohlen (LoE/GR: Expertenmeinung/A).

Derzeit gibt es keine Daten zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen mit ER+ ABC und HIV-Erkrankung (LoE/GR: Expertenmeinung/NA). Sicherheitsdaten legen aber nahe, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren eine mögliche Therapieoption sind (LoE/GR: IV/B). Die meisten zytotoxischen Substanzen sind sicher einsetzbar, wenn keine Viruslast nachweisbar ist und unter einer modernen antiretroviralen Therapie (ART) die Anzahl der CD4+ T-Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$ liegt (LoE/GR: Expertenmeinung/B).

Die HIV-Behandlung muss parallel zur onkologischen Therapie fortgeführt werden (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Haben die Patientinnen bislang keine ART erhalten, sollte die onkologische Behandlung wenn möglich zeitversetzt – 2 Wochen nach Beginn der ART – starten (LoE/GR: Expertenmeinung/B). Potenzielle Medikamenteninteraktionen müssen kontrolliert werden. Bei klinisch relevanten Interaktionen muss die Viruslast engmaschig überprüft werden. Das gilt bei Medikamenten mit erhöhtem Risiko

für eine Lymphozytopenie auch für die Anzahl der CD4+T-Zellen (LoE/GR: Expertenmeinung/B).

Ältere ABC-Patientinnen adäquat behandeln

Die Statements des ABC7-Konsens zur Behandlung älterer und älterer ABC-Patientinnen entsprechen den Empfehlungen der AGO Mamma bzw. der klinischen Praxis in Deutschland [1]. Selbstverständlich ist, dass auch ältere Patientinnen in den Therapieentscheidungsprozess eingebunden und ihre Präferenzen berücksichtigt werden (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Auch älteren Patientinnen muss die Teilnahme an klinischen Studien angeboten werden (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC-Mehrheitsvotum: 100%).

Eine besondere Aufmerksamkeit muss bei älteren Patientinnen auf potenziellen Medikamenteninteraktionen liegen, da sie häufig mehr Medikamente einnehmen (Polypharmazie) als jüngere Patientinnen (LoE/GR: I/A; ABC-Mehrheitsvotum: 100%). Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass auch nicht verschreibungspflichtige Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel abgefragt werden müssen.

Für den Umgang mit älteren ABC-Patientinnen empfiehlt das ABC7-Panel die EUSOMA-SIOG-Leitlinien [31]. Von Bedeutung ist insbesondere der Hinweis, dass für ältere Patientinnen andere Therapieregime, Dosisreduktionen oder eine stufenweise Dosis- eskalation (bis die empfohlene Standarddosis erreicht ist) sinnvoll bzw. notwendig sein können, um ungünstige Therapieeffekte zu vermeiden (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC-Mehrheitsvotum: 77,2%).

Geriatrisches Assessment wünschenswert

Die deutsche Expertengruppe unterstützt das ABC7-Mehrheitsvotum (90,4%), für die Therapieentscheidung, bei alten Patientinnen ein geriatrisches Assessment durchzuführen. Das ABC7-Panel empfiehlt, den G8-Fragebogen als initiales geriatrisches Screening-Tool. Bei niedrigen Score-Werten sollte sich ein ausführlicheres geriatrisches Assessment anschließen (LoE/GR: I/A). In Deutschland ist dies noch zu wenig gebräuchlich. Der G8-Fragebogen besteht aus 8 Fragen, lässt sich gut in den klinischen Alltag integrieren [32,33] und ist eines von mehreren verfügbaren Instrumenten.

Ältere ER+/HER2– ABC-Patientin

Die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor ist auch für die meisten älteren Patientinnen mit ER+/HER2– ABC der First-Line-Standard (LoE/GR: II/A). Daten aus dem klinischen Alltag legen nahe, dass dies auch für ältere Patientinnen mit schlechtem („unfit“) Allgemeinzustand gilt [34–38] (LoE/GR: III/B; ABC-Mehrheitsvotum: 93,0%).

Bei den sog. „unfit“ ABC-Patientinnen empfiehlt das ABC7-Panel, den CDK4/6-Inhibitor ggf. initial in reduzierter Dosierung einzusetzen – auch, wenn evidenzbasierte Daten dazu fehlen (LoE/GR: Expertenmeinung/B; ABC-Mehrheitsvotum: 90,6%). Aus deutscher Sicht sollte auch bei älteren Patientinnen zunächst die evidenzbasierte Standarddosierung angestrebt werden und eine Dosisreduktion die Ausnahme sein. Gegebenenfalls kann auch auf eine rein endokrine Therapie umgestellt werden [1].

Ältere HER2+ ABC-Patientin

Bestehen keine absoluten Kontraindikationen, erhalten ältere und alte Patientinnen mit HER2+ ABC genauso wie jüngere Patientinnen eine anti-HER2-gerichtete Therapie (LoE/GR: I/A; ABC-Mehrheitsvotum: 100%). Bei den neuen anti-HER2-gerichteten Substanzen, die potenziell mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko einhergehen, empfiehlt das ABC7-Panel, ggf. mit einer reduzierten Dosis zu starten und bei sorgfältigem Monitoring in Abhängigkeit von der Verträglichkeit die Dosis anzupassen (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC-Mehrheitsvotum: 83,7%). Aus deutscher Sicht kann diesem Vorgehen zugestimmt werden. Alternativ kann bei Kombinationstherapien, zum Beispiel Tucatinib/Capecitabin/Trastuzumab, auch nur die Dosis des Kombinationspartners (Capecitabin) reduziert werden.

Leptomeningeale Erkrankung im Fokus

Für das Vorgehen und die Behandlung bei ABC-Patientinnen mit leptomeningealer Erkrankung (LMD) gibt es keinen akzeptierten Standard.

LMD adäquat diagnostizieren

Wenn möglich sollten diese Patientinnen in klinische Studien eingeschlossen werden, speziell in solche, in denen es um die Behandlung von ZNS-Metastasen geht (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Die Therapieentscheidung muss unter Berücksichtigung der Prognose interdisziplinär besprochen werden. Wichtig ist zudem das ausführliche Gespräch mit der Patientin und ihren Betreuern (LoE/GR: Expertenmeinung/A). Um die volle Krankheitsausbreitung zu erfassen, wird eine MRT-Bildgebung der gesamten Wirbelsäule mit einem Gadolinium-haltigen Kontrastmittel empfohlen (LoE/GR: Expertenmeinung/A; ABC-Mehrheitsvotum: 100%).

Aus deutscher Sicht ist zu ergänzen, dass bei LMD-Verdacht das klinische Beschwerdebild, die Bildgebung und die Liquoruntersuchung die Säulen der Diagnostik sind. Sind 2 der 3 Befunde positiv, gilt die Diagnose als gesichert. Die alleinige Bildgebung reicht für die Diagnose nicht aus, da ein falsch positiver Befund nicht ausgeschlossen ist. Unabhängig davon sollte die Bildgebung bei LMD-Verdacht immer ein MRT der Neuroachse enthalten.

Therapieoptionen beim LMD

Bei klar umschriebenen symptomatischen Läsionen ist laut ABC7-Panel eine fokale Bestrahlung (Gehirn oder kraniospinal) eine Option (LoE/GR: III/B). Bei extensiven nodularen Läsionen oder einer gleichmäßigen symptomatischen Verdickung der Meningen wird dagegen eine Ganzhirn-Bestrahlung (WBRT) empfohlen (LoE/GR: III/B) (ABC-Mehrheitsvotum: 97,7%).

Aus deutscher Sicht ist die interdisziplinäre Abstimmung bei der Therapieentscheidung essenziell. Eine Strahlentherapie, insbesondere eine WBRT, muss sorgfältig abgewogen werden – zum einen wegen der schlechten Prognose der LMD-Patientinnen und zum anderen vor dem Hintergrund, dass auch andere Therapieoptionen bestehen, wie zum Beispiel eine systemische Therapie. Bei extensiven Läsionen ist aus deutscher Sicht eine systemische Therapie mit den neuen Substanzen einer WBRT vorzuziehen. Das gilt insbesondere beim HER2+ ABC mit LMD.

Zurückhaltung mit Shuntanlage

Sehr zurückhaltend ist die deutsche Expertengruppe in den beschriebenen Situationen mit einer Shuntanlage. Ein ventrikulo-peritonealer Shunt ist aber eine Option bei erhöhtem intrakraniälem Druck oder einem symptomatischen Hydrozephalus, da dies akute Situationen sind. Die deutsche Expertengruppe stimmt hier dem ABC-Panel zu, das dies einstimmig konsentiert (LoE/GR: Expertenmeinung/B). Erneut gilt, die Therapieentscheidung im interdisziplinären Dialog zu treffen.

Intrathekale Chemotherapie – eine Option?

Eine intrathekale Chemotherapie verlängert nicht das Gesamtüberleben der Patientinnen, verbessert nicht ihre Lebensqualität und sie kann mit einer nicht unerheblichen Toxizität einhergehen. Dennoch kann sie im Einzelfall bei stabiler systemischer Erkrankung eine Therapieoption sein, um die Symptome der Erkrankung zu lindern (LoE/GR: III/C).

Die intrathekale Gabe von Trastuzumab zeigte in Studien mit kleinen Fallzahlen im Vergleich zu historischen Daten eine relative Effektivität, weshalb das ABC7-Panel sie als Option für den Einzelfall bei ABC-Patientinnen mit HER2+ LMD bewertete (LoE/GR: III/B). Aus deutscher Sicht sollte die intrathekale Gabe von Trastuzumab zurückhaltend eingesetzt werden, da es für diese Situation (HER2+ LMD) eine ganze Reihe neuer Systemtherapien mit belegter Effektivität gibt, zum Beispiel T-DXd oder Tucatinib/Capécitabin. Zudem gibt es Wirksamkeitsdaten für eine Capécitabin-Monotherapie (LoE/GR V/B).

Fazit und Ausblick

Wie in den vergangenen Jahren war die ABC7-Konsensuskonferenz eine Plattform für intensive Diskussionen zu den neuesten diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen beim fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom. Erneut hat sich der Austausch zwischen Ärzteschaft und Patientenvertreterinnen sowie den Patientenvertreterinnen aus den verschiedenen Ländern und Kontinenten untereinander bewährt. Die nächste ABC8-Konsensuskonferenz wird vom 6. bis 8. November 2025 in Lissabon stattfinden.

ABC7-PANEL

1. Fatima Cardoso, PT (Vorsitz)
2. Eric P. Winer, US (Ehrenvorsitz)
3. Larry Norton, US (Ehrenvorsitz)
4. Alberto Costa, CH/IT (Ehrenvorsitz, *nicht vor Ort*)
5. Eva Schumacher-Wulf, DE (Co-Vorsitz, Patientenvertreterin)
6. Sandra Ximena Franco Millan, CO (wiss. Komitee)
7. Karen Gelmon, CA (wiss. Komitee)
8. Joseph Gligorov, FR (wiss. Komitee)
9. Volkmar Mueller, DE (wiss. Komitee)
10. Birgitte V. Offersen, DK (wiss. Komitee)
11. Sandra Swain, US (wiss. Komitee)
12. Matti S. Aapro, CH
13. Jyoti Bajpai, IN
14. Carlos H. Barrios, BR
15. Laura Biganzoli, IT
16. Maria João Cardoso, PT
17. Lisa A. Carey, US
18. Mariana Chavez MacGregor, US
19. Runcie CW Chidebe, NG (Patientenvertreterin)
20. Javier Cortés, ES
21. Rebecca Dent, SG
22. Nagi S. El Saghir, LB
23. Alexandru Eniu, CH
24. Lesley Fallowfield, UK (Psychoonkologin)
25. Prudence A. Francis, AU
26. Jenny Gilchrist, AU
27. William Gradishar, US
28. Nadia Harbeck, DE
29. Xichun Hu, CN
30. Ranjit Kaur, MY (Patientenvertreterin)
31. Belinda Kiely, AU
32. Sung-Bae Kim, KR
33. Marion Kuper-Hommel, NZ
34. Frédéric E. Lecouvet, BE
35. Ginny Mason, US (Patientenvertreterin)
36. Claire Myerson, UK (Patientenvertreterin)
37. Silvia Neciosup, PE
38. Shinji Ohno, JP
39. Shani Paluch-Shimon, IL
40. Ann Partridge, US
41. Frédérique Penault-Llorca, FR
42. Hope S. Rugo, US
43. Elzbieta Senkus, PL
44. Peter Vuylsteke, BW
45. Theresa Wiseman, UK (Krankenschwester)

Danksagung

Das Treffen der deutschen Expert*innen in Lissabon wurde unterstützt und organisiert von onkowissen.de. Die Autor*innen bedanken sich bei Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen, für die Überarbeitung des Manuskripts. Für den Inhalt des Manuskripts tragen die Autor*innen die alleinige Verantwortung.

Interessenkonflikt

Michael Untch: alle Gebühren für Beiratsgremien sowie Reisezuschüsse an den Arbeitgeber: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Menarini Stemline, MSD Merck, Myriad Genetics, Novartis, Pfizer, Roche, Pierre Fabre, Seagen, Gilead.

Nina Ditsch erhielt Honorare von Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seagen, AstraZeneca, Exact Sciences, Pierre-Fabre, I-Med-Institute, Merit-Medical, pfm medical Lilly, Aurikamed, Clinsol, Onkowissen. Forschungsförderung: Gilead.

Peter A. Fasching erhielt Honorare von BioNtech, Pfizer, Cepheid, Novartis, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Lilly, Pierre Fabre, Seagen, Roche, Agendia, Sanofi Aventis, Gilead, Mylan und Menarini.

Steffi Busch erhielt Honorare für Vorträge und Studien sowie Zuschüsse für Kongressteilnahmen von Amgen, Roche, Novartis, Pfizer, Riemsler, Lilly, Clovis, GSK, Onkovis, AstraZeneca, MSD. Sie hat keinerlei finanzielle Interessen an einem der hier aufgelisteten Unternehmen, keine Aktien oder dergleichen.

Renate Haidinger hat keinen Interessenkonflikt zu melden.

Nadia Harbeck erhielt Beratungshonorare und/oder Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Seagen, Viatrix, Zuellig-pharma.

Christian Jackisch erhielt Honorare von AstraZeneca, Lilly, Celgene, MSD, Eisai, Novartis, Pfizer, Gilead, Daiichi Sankyo, Medupdate, Streamed Up, Eickeler GmbH, medconcept, Roche sowie Forschungsförderung von Exact Sciences.

Diana Lüftner erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Gilead, GSK, high5md, Loreal, Menarini Stemline, Novartis, onkowissen, Pfizer, Roche und Teva.

Eva Schumacher-Wulf hat keinen Interessenkonflikt zu melden.

Johannes Ettl erhielt Honorare von AstraZeneca, Celgene, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seattle Genetics, Seagen, Stemline, Tesaro Bio, Teva, Clinsol.

Lothar Müller erhielt Honorare von Roche und Reisekostenzuschüsse von Pierre Fabre, Octapharm.

Eugen Ruckhäberle erhielt Honorare von AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Novartis, Roche; Beratungshonorare von Genomic Health, Hexal, Roche, Pierre Fabre, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Tesaro sowie Reisekostenzuschüsse von Pfizer und Pierre Fabre.

Christoph Thomssen erhielt Honorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Roche, Tesaro, Vifor.

Rachel Würstlein erhielt Honorare von Agendia, Amgen, APOGHEVA, Aristo, AstraZeneca, Celgene, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Eisai, Esteve, Exact Sciences, Gilead, GlaxoSmithKline, Hexal, Lilly, Medstrom Medical, MSD, Mundipharma, Mylan, Nanostring, Novartis, Odonate, Onkowissen, Paxman, Palleos, Pfizer, Pierre Fabre, PINK, PumaBio-technology, Riemsler, Roche, Sandoz/Hexal, Sanofi Genzyme, Seattle Genetics/Seagen, Sidekick, Stemline, Tesaro Bio, Teva, Veracyte, Viatrix, Wiley, FOMF, Aurikamed, Clinsol, Pomme Med, iMED Institut, medconcept, MCI, MediSeminar, Medicultus.

Volkmar Müller erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eisai, Pfizer, MSD, Medac, Novartis, Roche, Seagen, Onkowissen, high5 Oncology, Medscape, Gilead, Pierre Fabre, iMED Institut; Beratungshonorare von Roche, Pierre Fabre, PINK, ClinSol, Novartis, MSD, Daiichi Sankyo, Eisai, Lilly, Seagen, Gilead, Stemline; institutionelle Forschungsförderung von Novartis, Roche, Seagen, Genentech, AstraZeneca; Reisekostenzuschüsse von AstraZeneca, Roche, Pfizer, Daiichi Sankyo, Gilead.

Literatur

- [1] Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)* 2023; 18: 306–315. doi:10.1159/000531579
- [2] Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144. doi:10.1086/321805
- [3] Kowalski ES, Feigenberg SJ, Cohen J et al. Optimal Target Delineation and Treatment Techniques in the Era of Conformal Photon and Proton Breast and Regional Nodal Irradiation. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10: 174–182. doi:10.1016/j.prro.2019.11.010
- [4] Davidson T, Ben-David M, Galper S et al. Use of 18F-FDG PET-CT imaging to determine internal mammary lymph node location for radiation therapy treatment planning in breast cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 373–381. doi:10.1016/j.prro.2016.11.001
- [5] Jacene HA, DiPiro PJ, Bellon J et al. Discrepancy between FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT in the staging of patients with inflammatory breast cancer: implications for treatment planning. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181: 383–390
- [6] Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 556–567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
- [7] Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217–226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
- [8] Maio M, Shapira-Frommer R, Yap TA et al. Abstract CT178: Olaparib plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced solid tumors with homologous recombination repair mutation (HRRm) and/or homologous recombination deficiency (HRD): Initial results of the phase 2 KEYLYNK-007 study. *Cancer Research* 2021; 81: CT178. doi:10.1158/1538-7445.AM2021-CT178
- [9] Rugo H, Robson M, Im SA. Pembrolizumab Plus Olaparib vs. Pembrolizumab Plus Chemotherapy After Induction With Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic TNBC: Randomized, Open-Label, Phase 2 KEYLYNK-009 Study. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023, San Antonio, 05–09th Decembre 2023. Presentation GS01-05*
- [10] Azim H, El Saghir NS, Yap Y et al. First-line ribociclib + endocrine therapy vs. combination chemotherapy in aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer: a sub-group analysis of patients with or without visceral crisis from the phase II RIGHT Choice study. *Präsentation 402P. Online (Stand: 16.04.2024): <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2023/first-line-ribociclib-rib-endocrine-therapy-et-vs-combination-chemotherapy-combo-ct-in-aggressive-hr-her2-advanced-breast-cancer-abc-a>*
- [11] Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2023; 147: 993–1000. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA
- [12] Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2023; 41: LBA1000. doi:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
- [13] Decker T, Lüdtke-Heckenkamp K, Melnichuk L et al. Anti-hormonal maintenance treatment with the CDK4/6 inhibitor ribociclib after 1st line chemotherapy in hormone receptor positive/HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial (AMICA). *Breast* 2023; 72: 103575. doi:10.1016/j.breast.2023.08.007

- [14] Kalinsky K, Accorino MK, Chiuhan C et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 4004–4013. doi:10.1200/JCO.22.02392
- [15] Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3246–3256. doi:10.1200/JCO.22.00338
- [16] Bidard F-C, Kaklamani VG, Neven P et al. Erratum: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3962. doi:10.1200/JCO.23.01239
- [17] Kaklamani V, Bidard FC, Neven P et al. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated re-sults by duration of prior CDK4/6 inhibitor in metastatic setting. 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01. Presented December 8, 2022
- [18] Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capiivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2058–2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131
- [19] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3365–3376. doi:10.1200/JCO.22.01002
- [20] Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 1423–1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X
- [21] Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [22] Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
- [23] Modi S, Andre F, Krop IE et al. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1036. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1036
- [24] Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 105–117. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5
- [25] André F, Hee Park Y, Kim S-B et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1773–1785. doi:10.1016/S0140-6736(23)00725-0
- [26] Hurvitz S, Modi S, Li W et al. A Pooled Analysis of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Brain Metastases from DESTINY-Breast01, -02 and -03. ESMO-Jahrestagung 2023, Madrid. Oral presentation #377PPS2023
- [27] Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 597–609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
- [28] Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 2022; 40: 1007. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007
- [29] Dunst J. Kurative Strahlentherapie von Oligometastasen: Langzeitergebnisse der SABR-COMET-Studie. *Strahlenther Onkol* 2021; 197: 365–367. doi:10.1007/s00066-021-01745-w
- [30] Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann Oncol* 2017; 28: 16–33. doi:10.1093/annonc/mdw544
- [31] Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021; 22: e327–e340. doi:10.1016/S1470-2045(20)30741-5
- [32] Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E et al. Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur J Cancer* 2017; 83: 211–219. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.027
- [33] Decoster L, van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol* 2015; 26: 288–300. doi:10.1093/annonc/mdu210
- [34] El Badri S, Tahir B, Balachandran K et al. Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients ≥ 75 years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study. *Breast* 2021; 60: 199–205. doi:10.1016/j.breast.2021.10.010
- [35] Carola E, Pulido M, Falandry C et al. First-line systemic treatment with palbociclib in women aged ≥ 70 years presenting with hormone receptor-positive advanced breast cancer: Results from the PALOMAGE program. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1018. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1018
- [36] Blum JL, Rocque G, Ji Y et al. Impact of comorbidities on real-world patient-reported outcomes of patients with hormone receptor positive human epidermal growth factor 2 negative advanced breast cancer enrolled in the POLARIS trial. ESMO-Jahrestagung 2023, Madrid 20.–24.10.2023. #461P 2023
- [37] Tripathy D, Blum JL, Karuturi MS et al. Impact of comorbidities on real-world clinical outcomes of patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib and enrolled in POLARIS. ESMO-Jahrestagung 2023; Madrid, 20.–24.10.2023. #373P
- [38] Roncato R, Angelini J, Pani A et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci* 2020; 21. doi:10.3390/ijms21176350