Thieme

Update Mammakarzinom 2018 (Teil 2) – Fortgeschrittenes Mammakarzinom, Lebensqualität und Prävention

Update Breast Cancer 2018 (Part 2) – Advanced Breast Cancer, Quality of Life and Prevention

OPEN ACCESS

Autoren

Andreas Schneeweiss[1,2], Michael P. Lux[3], Wolfgang Janni[4], Andreas D. Hartkopf[5], Naiba Nabieva[3], Florin-Andrei Taran[5], Friedrich Overkamp[6], Hans-Christian Kolberg[7], Peyman Hadji[8], Hans Tesch[9], Achim Wöckel[10], Johannes Ettl[11], Diana Lüftner[12], Markus Wallwiener[2], Volkmar Müller[13], Matthias W. Beckmann[3], Erik Belleville[14], Diethelm Wallwiener[5], Sara Y. Brucker[5], Florian Schütz[2], Peter A. Fasching[3], Tanja N. Fehm[15]

Institute

1 National Center for Tumor Diseases, Division Gynecologic Oncology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
2 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg
3 Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
4 Department of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm
5 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tübingen, Tübingen
6 OncoConsult Hamburg GmbH, Hamburg
7 Department of Gynecology and Obstetrics, Marienhospital Bottrop, Bottrop
8 Department of Bone Oncology, Nordwest Hospital, Frankfurt
9 Oncology Practice at Bethanien Hospital Frankfurt, Frankfurt
10 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Würzburg, Würzburg
11 Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich
12 Charité University Hospital, Berlin, Campus Benjamin Franklin, Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology, Berlin
13 Department of Gynecology, Hamburg-Eppendorf University Medical Center, Hamburg
14 ClinSol GmbH & Co KG, Würzburg
15 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, Behandlung, Metastasen, CDK4/6, PD1/PDL1, Studien, Risiko, Prävention

Key words

breast cancer, treatment, metastasis, CDK4/6, PD1/PDL1, trials, risk, prevention

eingereicht 19.1.2018
revidiert 24.1.2018
akzeptiert 24.1.2018

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/s-0044-101614
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 246–259 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Peter A. Fasching, MD
Erlangen University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center Erlangen EMN, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg
Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen
peter.fasching@uk-erlangen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms hat bei immer neu zu testenden Therapien deutlich an Komplexität zugenommen. Therapien werden nunmehr nur noch für spezielle klinische oder molekulare Subgruppen entwickelt. Hierbei spielen die intrinsischen, molekularen Subtypen zwar immer noch die größte Rolle, jedoch gibt es zunehmend auch Therapien, die subgruppen- oder sogar histologieübergreifend entwickelt werden, wie z. B. der PARP-Inhibitor bei BRCA-mutierten Patientinnen (Mamma- und Ovarialkarzinom). Aber auch Supportivtherapien entwickeln sich weiter,

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

sodass Probleme wie die Alopezie besser behandelt werden können und neue Therapiearten von Übelkeit und Erbrechen etabliert werden. In einem engen Zusammenhang mit den Supportivtherapien stehen die Nebenwirkungen, welche bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom einen direkten Einfluss auf die Prognose haben. Hier könnten digitale Werkzeuge helfen, um ein besseres Patientinnenmanagement zu etablieren. Diese Übersichtsarbeit soll diese Aspekte vor dem Hintergrund neuer, aktuell publizierter Studien beleuchten und einen Einblick geben, wie sich diese Studien zu etablierten Routinetherapien verhalten. Zusätzlich werden aktuelle Aspekte der Mammakarzinomprävention beleuchtet.

ABSTRACT

The treatment of metastatic breast cancer has become more complicated due to increasing numbers of new therapies which need to be tested. Therapies are now being developed to treat special clinical or molecular subgroups. Even though intrinsic molecular subtypes play a major role, more and more new therapies for subgroups and histological subtypes are being developed, such as the use of PARP inhibitors to treat patients with BRCA mutations (breast and ovarian cancer). Supportive therapies are also evolving, allowing problems such as alopecia or nausea and vomiting to be treated more effectively. Treatment-related side effects have a direct impact on the prognosis of patients with metastatic breast cancer, and supportive therapy can improve compliance. Digital tools could be useful to establish better patient management systems. This overview provides an insight into recent trials and how the findings could affect routine treatment. Current aspects of breast cancer prevention are also presented.

Einführung

In der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Die Etablierung neuer Targets und die Einführung neuer Substanzklassen wie Antikörper-Drug-Konjugate konnten für einige Subgruppen das progressionsfreie Überleben und teilweise auch das Gesamtüberleben deutlich verbessern. Auch das Verständnis über Auftreten und Behandlung von Nebenwirkungen sowie der Erhalt der Lebensqualität rücken weiter in den Blickpunkt des Interesses. Die Prävention entwickelt sich ebenfalls wie andere Bereiche in Richtung Individualisierung, da man persönliche Risiken immer besser beschreiben kann. Im Folgenden sollen die Grundlagen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, die Supportivtherapie und die Prävention anhand neuer, publizierter Studien und auf aktuellen Kongressen vorgestellter Daten (u. a. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017) dargestellt werden.

Behandlung des metastasierten HER2-positiven und triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC)

Daten zu PARP-Inhibitoren konsolidieren sich

Beim metastasierten TNBC (mTNBC) besteht eine dringende Notwendigkeit, neue zielgerichtete Therapien zu entwickeln, um die Prognose dieser auf weitere Therapielinien nur gering ansprechende Patientenpopulation zu verbessern. Mehrere Therapieansätze wurden kürzlich auf Kongressen und in Vollpublikationen vorgestellt.

Die PARP-Inhibitoren haben im letzten Jahr hoffnungsvolle Ergebnisse beim TNBC gezeigt. Der PARP-Inhibitor Olaparib konnte in der OlympiAD-Studie bei metastasierten Patientinnen mit einer nachgewiesenen Keimbahnmutation im BRCA-Gen einen Vorteil gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin) bezüglich des progressionsfreien Überlebens zeigen [1]. Diese Ergebnisse führten zur Zulassung des Medikaments in den USA [2]. Besonders die Patientinnen mit mTNBC profitierten. In der EMBRACA-Studie wurden Daten des PARP-Inhibitors Talazoparib vorgestellt [3], der in dem nahezu identischen Setting wie Olaparib in der OlympiAD-Studie eingesetzt wurde. Auch hier konnte das PFS signifikant verlängert werden (8,6 vs. 5,6 Monate; HR 0,54 [0,41–0,71]; $p < 0{,}0001$). Die objektive Ansprechrate lag mit 63 % mehr als doppelt so hoch wie bei den Chemotherapien (27 %). In einer weiteren Studie [4] wurde der Effekt von höheren Konzentrationen von Talazoparib untersucht [5]. Eine höhere systemische Konzentration führte aber lediglich zu mehr Nebenwirkungen, jedoch nicht zu einer höheren Effektivität. Die PARP-Inhibitoren scheinen also beim TNBC auf dem Siegeszug zu sein. Unklar bleibt allerdings noch, ob eine BRCA-Mutation eine Grundbedingung für die Therapieindikation sein muss.

Weitere Antikörper-Drug-Konjugate zur Behandlung des mTNBC

Antikörper-Medikamenten-Konjugate sind spätestens seit der Einführung von T-DM1 in aller Munde. Sacituzumab Govitecan ist ein anti-Trop-2-SN-38 Antikörper-Medikamenten-Konjugat, welches jenseits der 2. Therapielinie bei 110 Patientinnen mit mTNBC bis zur Progression oder zur limitierenden Toxizität eingesetzt wurde [6]. Der Antikörper ist gegen das epitheliale Antigen Trop-2 gerichtet und wurde mit einem Irinotecanderivat verbunden. Es zeigte sich in dem stark vorbehandelten Kollektiv eine objektive Ansprechrate von 34 % bei einer medianen Ansprechdauer von 7,6 Monaten (95 %-KI: 4,8; 11,3). Die Nebenwirkungen lagen vor allem aufseiten der Hämatotoxizität (Neutropenie Grad 3/4 41 %; febrile Neutropenie 8 %), der Fatigue und gastrointestinalen Symptomen. Sacituzumab Govitecan scheint also ein interessantes Präparat zu sein, das weiter erforscht werden sollte, auch wenn Ansprechraten und Nebenwirkungen durchaus mit anderen Monotherapien vergleichbar erscheinen. Eine Phase-III-Studie ist in den USA schon gestartet und wird 2018 auch in Europa beginnen.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren nähern sich der Zulassung

Die Studienlage zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren verdichtet sich immer mehr. Die Antikörper Pembrolizumab (gegen PD-1 gerichtet) und Atezolizumab (gegen PD-L1) wurden bereits in zahlreichen Studien beim metastasierten Mammakarzinom getestet, die bei vorbehandelten mTNBC Ansprechraten von ca. 20% zeigten [7]. Adams und Kollegen stellten nun die KEYNOTE-086-Studie vor, in der in der 1st-line eine Monotherapie mit Pembrolizumab gegeben wurde (n = 52). Die Ansprechrate lag bei 23% und die Ansprechdauer bei 10,4 Monaten. Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten (CR, PR), wiesen eine wesentlich längere Ansprechdauer und ein längeres Gesamtüberleben auf [8].

Die Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit Chemotherapien oder Bestrahlungen wird in zahlreichen Studien untersucht und lässt hoffen, dass die Anzahl der ansprechenden Patienten gesteigert werden kann. So wurde eine Phase-I/II-Studie vorgestellt, welche die Kombination von Eribulin und Pembrolizumab bei mTNBC untersuchte [9]. Unabhängig vom PD-L1-Status konnten Ansprechraten von 26,4% bei den 107 behandelten Patientinnen festgestellt werden. Die Ansprechdauer lag bei erfolgreicher Therapie bei 8,3 Monaten, wobei mehr als die Hälfte länger als 6 Monate ansprachen.

Eine andere Studie untersuchte eine Kombination von Pembrolizumab und Trastuzumab bei Patientinnen mit Trastuzumab-resistentem, fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom [10]. Bei PD-L1 exprimierenden Tumoren konnte ein gewisses Ansprechen (15%) erzielt werden, nicht jedoch bei PD-L1-negativen. Dementsprechend scheinen HER2-vorbehandelte Tumoren wenig immunogen zu sein.

Zusammenfassend zeigt sich bei den Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Mammakarzinom ein klarer Trend: Einzelne Patientinnen scheinen sehr gut und lang anhaltend auf die immunmodulatorische Therapie anzusprechen. Zytotoxische Therapien könnten hier ggf. noch eine weitere Verbesserung der Ansprechraten erzielen. Für den Großteil der Patientinnen scheint diese Therapie jedoch keine Verbesserung zu bringen. Da weder positive noch negative prädiktive Faktoren bekannt sind, die ein Ansprechen vorhersagen könnten, kann momentan keine Vorauswahl getroffen werden. Ob Anzahl und Zusammensetzung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten eine Rolle spielen könnten, wird sich in weiteren Studien insbesondere in der neoadjuvanten Situation zeigen.

Die Behandlung des hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Daten zu CDK4/6-Inhibitoren bei prämenopausalen Patientinnen

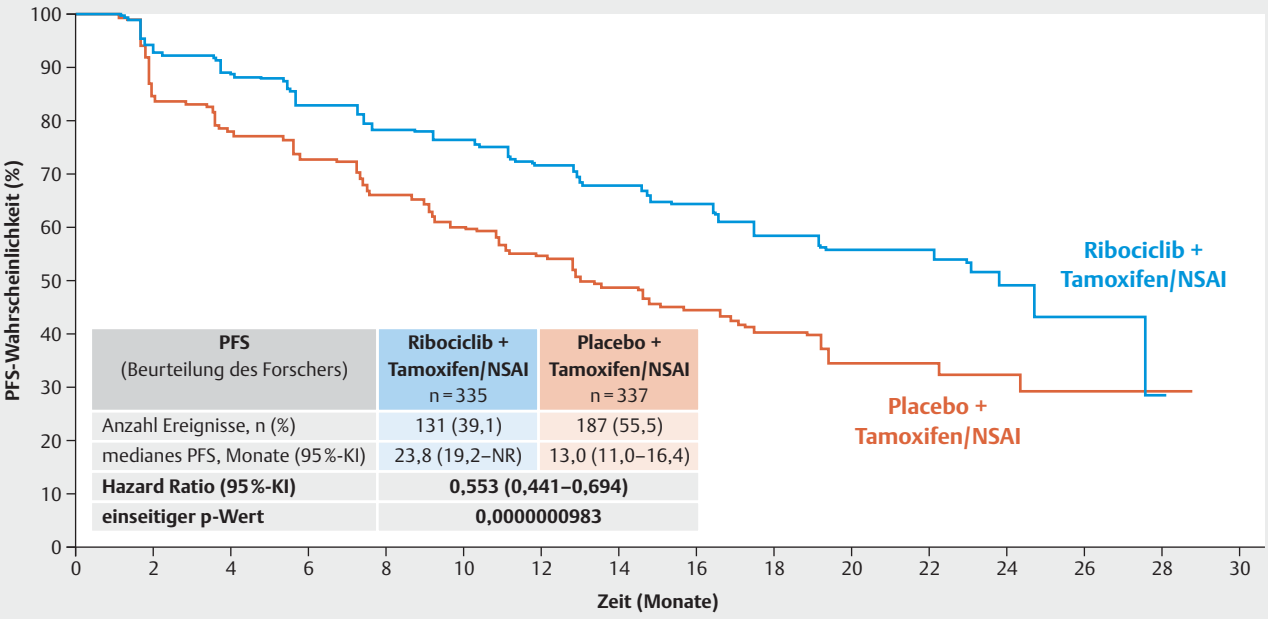
In den letzten Jahren haben sich die Therapien von Patientinnen mit metastasiertem, hormonrezeptorpositivem und HER2-negativem Mammakarzinom deutlich verbessert, obwohl immer noch einem hohen Anteil der Patientinnen eine Chemotherapie verabreicht wird [11]. Wirksamere Therapien als eine Antihormon-Monotherapie könnten daran etwas ändern. Nach der Einführung von Everolimus stehen nun die CDK4/6-Inhibitoren im Blickpunkt des Interesses. Nach und nach werden immer mehr Studien für weitere Patientenkollektive veröffentlicht. Erst kürzlich wurde die MONALEESA 7-Studie präsentiert, die den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib in einer Population von prämenopausalen Patientinnen untersucht hat [12]. Die Studie verglich eine antiendokrine Therapie der Wahl (Tamoxifen, Letrozol oder Anastrozol) plus OFS mit der Hinzunahme von Ribociclib zu dieser Therapie. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 23,8 Monate im Ribociclib-Arm verglichen mit 13 Monaten im Placebo-Arm (▶ **Abb. 1**). Die Gesamt-Ansprechrate war signifikant höher bei den Patientinnen mit einer messbaren Läsion zu Beginn der Therapie im Ribociclib-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (51 vs. 36%). Grad-3/4-Neutropenien wurden bei 61% der Patienten im Ribociclib-Arm gesehen, wobei diese Nebenwirkung bei den meisten Patientinnen nicht symptomatisch war. Zusätzlich profitierten Patientinnen im Ribociclib-Arm von einer Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Deswegen sollte diese Kombinations-Hormontherapie bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen empfohlen werden.

Studien mit CDK4/6-Inhibitoren werden kombiniert, um weitere Fragen zu beantworten

Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) präsentierte kürzlich eine Analyse, bei der alle Studien, für die jeweils eine Zulassung von CDK4/6-Inhibitoren eingereicht wurde, in einer Auswertung gepoolt wurden [13]. Diese umfasste Studien zu Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor als initiale Therapie für ein metastasiertes oder inoperables Mammakarzinom. Die Intention-to-treat-Population schloss 1992 Patientinnen ein. Das progressionsfreie Überleben wurde für Patientinnen ≥ 70 Jahre mit Patientinnen < 70 Jahre verglichen. Der progressionsfreie Überlebensvorteil in Bezug auf den CDK4/6-Inhibitor war ähnlich für beide Patientinnengruppen. Die Nebenwirkungen waren nur leicht erhöht für ältere Patientinnen. Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass ein höheres Alter kein Grund ist, Patientinnen keine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor zu verabreichen.

In einer anderen gepoolten Analyse wurden die Datensätze der MONARCH-2- und MONARCH-3-Studien kombiniert, um nach Prädiktoren zu suchen, die Patientinnen identifizieren, welche besonders gut auf eine Therapie mit Abemaciclib und Aromatasehemmer ansprechen [14]. Von allen univariaten Analysen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben war nur das Intervall von Primärbehandlung bis Therapiebeginn in der fortgeschrittenen Situation ein Prädiktor für die Wirksamkeit von Abemaciclib. Anzahl vorheriger endokriner Therapien, vorherige endokrine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung, Zeit von der Diagnose bis zur Metastasierung und primärer Metastasierungsstatus waren keine Prädiktoren für eine Abemaciclib-Wirksamkeit. Für diese Analyse wurden jedoch keine Konfidenzintervalle präsentiert, sodass eine Interpretation nur eingeschränkt möglich ist.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



PFS (Beurteilung des Forschers)	Ribociclib + Tamoxifen/NSAI n = 335	Placebo + Tamoxifen/NSAI n = 337
Anzahl Ereignisse, n (%)	131 (39,1)	187 (55,5)
medianes PFS, Monate (95 %-KI)	23,8 (19,2–NR)	13,0 (11,0–16,4)
Hazard Ratio (95 %-KI)	**0,553 (0,441–0,694)**	
einseitiger p-Wert	**0,0000000983**	

Anzahl Risikopatientinnen

335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

▶ **Abb. 1** Progressionsfreies Überleben (Ansprechen durch Prüfer bestimmt) in der Monaleesa-Studie. Beide Arme enthielten Goserelin. NR: Nicht erreicht, KI: Konfidenzintervall (nach [12]).

Etablierung neuer mTOR-Inhibitoren gescheitert

Aktuelle Therapieempfehlungen und Leitlinien [15, 16] empfehlen die Nutzung von 3 verschiedenen endokrinen Therapien in der metastasierten Therapiesituation. Eine dieser Therapien beinhaltet den mTOR-Inhibitor Everolimus. Vistusertib ist ein neuer dualer mTOR-Inhibitor, welcher in einer Studie getestet wurde. Vistusertib plus Fulvestrant wurde mit einer Therapie bestehend aus Everolimus und Fulvestrant verglichen [17]. Die Therapie mit Everolimus und Fulvestrant zeigte mit 12,3 Monaten das längste PFS. Beide Therapiearme mit Vistusertib waren dieser Therapie unterlegen.

Androgenrezeptor-Inhibition versucht sich zu beweisen

Beim TNBC konnte der Androgenrezeptor-Inhibitor Enzalutamid bereits seine Wirksamkeit zeigen [18–20]. Nun wurden Daten beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom vorgestellt [21]. Eine Therapie mit Enzalutamid und Exemestan wurde mit einer alleinigen Exemestan-Therapie bei Patientinnen mit und ohne endokriner Vortherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom verglichen. In der Gesamtpopulation konnte kein Unterschied der Therapiearme gezeigt werden. Nach einer Beschränkung auf ein Subkollektiv, das mittels Genexpressionstest eine Aktivierung des Androgenrezeptor-Pathways anzeigt, konnte jedoch bei unbehandelten Patientinnen ein deutlicher Vorteil gezeigt werden (Hazard Ratio 0,44 und PFS 16,5 vs. 4,3 Monate). Auch bei vorbehandelten Patientinnen konnte mit einer Hazard Ratio von 0,55 (6 vs. 4,3 Monate) ein Vorteil für Enzalutamid gezeigt werden. Diese Therapie sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Supportive Therapie

Supportive Therapien gewinnen immer mehr an Bedeutung in der Onkologie und sind im Fokus zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Nur mit einer optimalen supportiven Behandlung können die häufig erheblichen Nebenwirkungen der modernen multimodalen Therapien kontrolliert und die Lebensqualität und die langfristige Compliance der Patientinnen verbessert werden.

Akupunktur und körperliche Bewegung im Fokus therapieinduzierter Arthralgien

In Bezug auf die Compliance ist weiterhin die hohe Abbruchrate der adjuvanten endokrinen Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wie Arthralgien ein ungelöstes Problem [22–25]. Die Akupunktur stellt eine alternative, nichtmedikamentöse Therapie der Arthralgien dar. Allerdings zeigte sich bisher eine inkonsistente Datenlage. Im Rahmen einer Studie wurde nun der Einsatz im Vergleich zu einer Schein-Akupunktur (kurze Nadeln an Nichtakupunkturpunkten) als Kontrollgruppe über 12 Wochen verglichen (erste 6 Wochen 2×/Woche, folgend 1×/Woche) [26]. Eingeschlossen wurden 226 Mammakarzinompatientinnen mit ≥ 3 Punktewerten auf der Schmerzskala (Brief Pain Inventory, BPI) zu Beginn oder bei Zunahme der Schmerzen nach Start eines Aro-

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

matasehemmers (AI). Die Therapie erfolgte durch lizensierte Therapeuten an 11 Zentren, die ausführlich geschult wurden. Es zeigte sich anhand von multiplen Messungen eine signifikante Verbesserung des stärksten Schmerzes nach 6 Wochen (primärer Endpunkt) gegenüber der Schein-Akupunktur (p = 0,01) als auch gegenüber der Kontrollgruppe ohne Intervention (p = 0,01). Auch in Bezug auf durchschnittlichen Schmerz und Gelenksteifigkeit wurden signifikante Verbesserungen erzielt. Der Benefit persistierte 12 Wochen nach Abschluss der Intervention.

Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Bewegung auf Arthralgien unter einem AI [27]. Auch hier konnte eine signifikante Verbesserung der Schmerzen nach 12 Monaten Training (p = 0,067) erzielt werden, wenn die Patientinnen ein Programm mit 120–150 Minuten Gehen oder Laufen pro Woche absolvierten und mehr als 70% des geplanten Programms einhielten. Dieses wirkte sich zudem günstig auf die Compliance in Bezug auf die AI-Einnahme aus (p = 0,03).

Diarrhökontrolle in der Hand des behandelnden Arztes

Eine weitere orale adjuvante Therapie mit der Notwendigkeit einer optimierten supportiven Therapie ist der Einsatz von Neratinib, einem pan-Her Tyrosinkinaseinhibitor, bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Karzinom, die bereits eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab abgeschlossen haben. In der Zulassungsstudie zeigte sich eine Diarrhörate Grad 3 von 39,8%, die zu einem Abbruch bei 16,8% der Patientinnen führte. In der CONTROL-Studie wurde ein intensiviertes Loperamid-Schema (12 mg/d, d1–14, gefolgt von 6–8 mg/d, d15–56) mit den Kombinationen von Loperamid und dem Steroid Budenosid oder dem Cholesterinsenker Colestipol verglichen [28]. Es zeigten sich Grad-3-Diarrhöen in 30,7, 25,0 und 7,7% mit Abbruchraten von 20,4, 9,4 und 0%. Die Hinzunahme von Budesonid oder Colestipol scheint die Dauer und Anzahl der Diarrhöepisoden weiter zu verringern und könnte somit die Neratinib-Compliance verbessern. Die endgültige Analyse der CONTROL-Studie folgt, wenn alle Patientinnen die 12-monatige Neratinib-Therapie beendet haben.

Alopezie unter Chemotherapie zum Teil vermeidbar

Die Alopezie ist eine äußerst belastende Nebenwirkung der Chemotherapie. Gleich 4 Studien untersuchten die Effektivität der Kopfhautkühlung unter der Therapie. Beim Einsatz von Anthrazyklinen lagen die Erfolgsraten bei 50–62,5% [29, 30]. Es zeigte sich kein Unterschied nach Menopausenstatus, Therapiesituation (Neoadjuvanz vs. Adjuvanz) oder Dosisdichte. Problem ist die hohe Abbruchrate der Kopfhautkühlung von ca. 30% aufgrund von Schmerzen, wobei die Hälfte dieser Patientinnen dann eine kompletten Haarverlust erleidet [29]. Allerdings wird als Erfolg der Kühlung auch ein Grad-1-Haarverlust in den Studien bewertet. Grad 1 bedeutet einen Haarausfall von bis zu 50%, welcher eine Patientin jedoch ebenfalls deutlich belasten kann.

Übelkeit und Erbrechen weiter auf dem Rückzug

Trotz hervorragender antiemetischer Medikamente und Standards ist weiterhin Potenzial zur Optimierung gegeben. Während Aprepitant bei Anthrazyklinen Standard ist, ist der Einsatz bei moderat emetogenen Chemotherapien wenig untersucht. Der Vergleich von Fosaprepitant in Kombination mit Ondansetron und Dexamethason, d1, zu Ondansetron, d1–3, und Dexamethason, d1, bei 231 Mammakarzinompatientinnen im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie erbrachte ein vollständiges Ansprechen (kein Erbrechen oder Bedarf an Notfallmedikation im Verlauf) von 76,4 vs. 68,6% [31]. In einer weiteren multizentrischen Studie wurde die Kombination von 5-HT3- und NK1-Rezeptorantagonist in einer kombinierten Kapsel (NEPA) untersucht, insbesondere, um die Therapie zu vereinfachen. Die Interimsanalyse stellte die Ergebnisse von 2384 Patientinnen und Patienten mit einer hoch oder moderat emetogenen Chemotherapie (HEC/MEC) vor [32]. In Bezug auf den primären Endpunkt berichteten über 90% der Teilnehmer mit HEC und MEC über keinen Einfluss auf das tägliche Leben bzw. die Lebensqualität durch Erbrechen. Das komplette Ansprechen (keine Übelkeit, keine Notfallmedikation) lag bei 74%. Die Beurteilung der Effektivität wurde sowohl von den Ärzten als auch Studienteilnehmern identisch in über 90% als gut bis sehr gut bewertet.

Neuropathie nach wie vor ein großes Problem

Eine der größten Herausforderungen derzeit ist die chemotherapieassoziierte Neuropathie, insbesondere im Langzeitverlauf. Eine Studie mit 238 adjuvanten und 442 metastasierten Patientinnen wies nach, dass 30% aller Untersuchten deutlich oder stark im Alltag durch die Neuropathie belastet waren [33]. Die Neuropathie war signifikant mit Schlafstörungen, Schmerzen, physikalischen Funktionseinschränkungen, Einschränkungen des gesellschaftlichen Lebens, Müdigkeit, Angst und Depression assoziiert. 32% hatten keine Bewältigungsmöglichkeiten durch ihren Therapeuten erhalten. Insbesondere die fehlende Beratung in Bezug auf supportive Therapien war mit einer signifikant höheren Beeinträchtigung assoziiert.

Die vorliegenden Studien in der Supportivtherapie verdeutlichen eindrucksvoll die Notwendigkeit, die Patientinnen ganzheitlich zu betreuen und gezielt auf Nebenwirkungen sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch einzugehen.

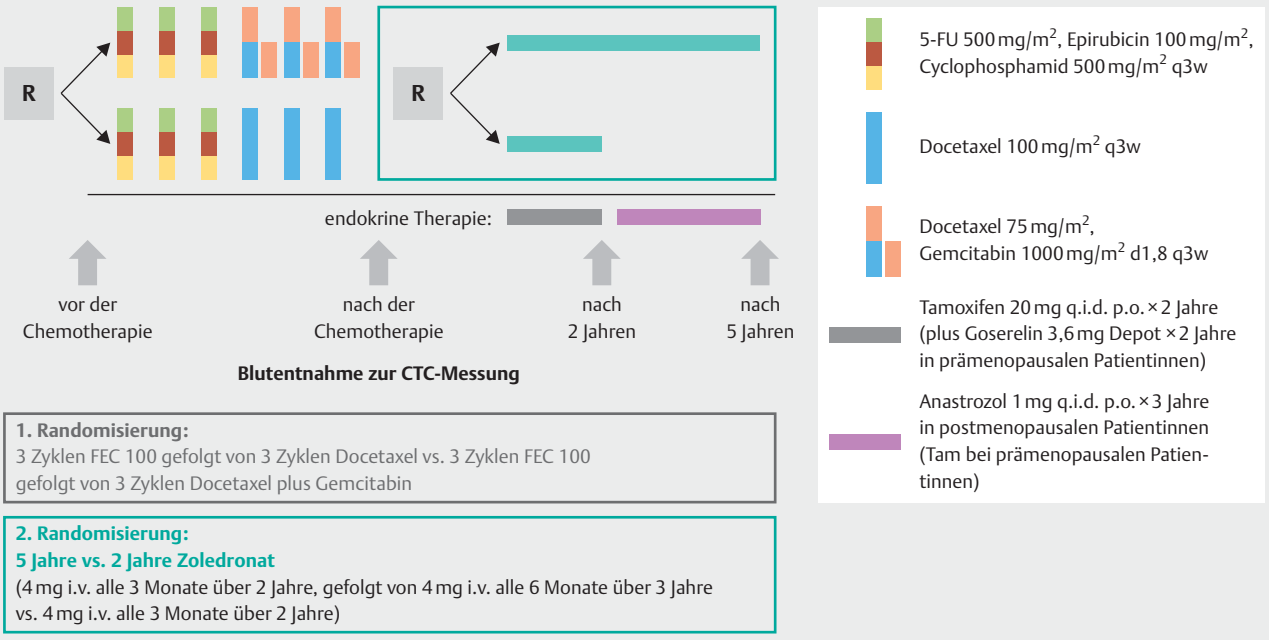
Osteoonkologie

Für Bisphosphonate ist seit vielen Jahren bekannt, das sie einen präventiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte ausüben und das Frakturrisiko signifikant verringern. Im Rahmen einer Oxford-Metaanalyse hat sich weiterhin gezeigt, dass der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten zur Osteoporoseprävention in der Postmenopause zusätzlich zu einer 34%igen Verbesserung des brustkrebsspezifischen DFS sowie sogar zu einer 17%igen Verbesserung des Gesamtüberlebens führt [34]. Dies hat zu einer positiven Empfehlung für eine adjuvante Bisphosphonattherapie parallel zu einer AI-Behandlung im Rahmen der AGO- sowie der aktuellen DGGG-S-III-Leitlinien geführt [15, 16].

Dauer der adjuvanten Bisphosphonattherapie

Eine offene Frage ist jedoch, wie lange eine entsprechende Bisphosphonattherapie erfolgen sollte. Im Rahmen dieser Auswertung hat die SUCCESS-Studiengruppe den Einfluss einer 2-jährigen (4 mg Zoledronat alle 3 Monate) versus 5-jährigen (4 mg

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 2** SUCCESS-A-Studien-Design (nach [35]).

Zoledronat alle 3 Monate über 2 Jahre, danach alle 6 Monate) Bisphosphonattherapie auf das DFS und OS untersucht (▶ **Abb. 2**) [35]. Von den ursprünglichen 3754 Patientinnen konnten die Ergebnisse von 2802 Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen werden. Beide Studiengruppen zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Basis- sowie in Bezug auf die Tumorcharakteristika. Die maximale Beobachtungsdauer lag bei 4 Jahren (Median der Beobachtungszeit für DFS lag bei 2,95 Jahren und für OS bei 3 Jahren). DFS und OS wurden nach den STEEP-Kriterien bestimmt. Die Ergebnisse der Auswertung ergaben hinsichtlich des DFS ($p > 0{,}827$) und OS ($p > 0{,}713$) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf eine 2- bzw. 5-jährige Bisphosphonattherapie [35]. Auch bei der durchgeführten multiplen Cox-Regressionsanalyse, adjustiert für eine Reihe von Risikofaktoren, ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede für DFS, „bone recurrence" sowie OS, weder bei prämenopausalen noch bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs. Auch in Bezug auf die zirkulierenden Tumorzellen (CTC) zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich unter einer 5-jährigen Behandlung eine signifikant höhere Rate im Vergleich zu einer 2-jährigen Bisphosphonattherapie. Bei 11 bzw. 5 Fällen unter einer 5- bzw. 2-jährigen Bisphosphonattherapie kam es zu einer Kieferosteonekrose (ONJ). Bezüglich der Limitationen weisen die Autoren auf die relativ kurze Beobachtungsdauer, die nicht ausgeglichene Rate an „loss to follow-up" sowie die relativ seltenen Ereignisse hin. Leider fehlt hier auch eine Untersuchungsgruppe ohne Bisphosphonattherapie [35].

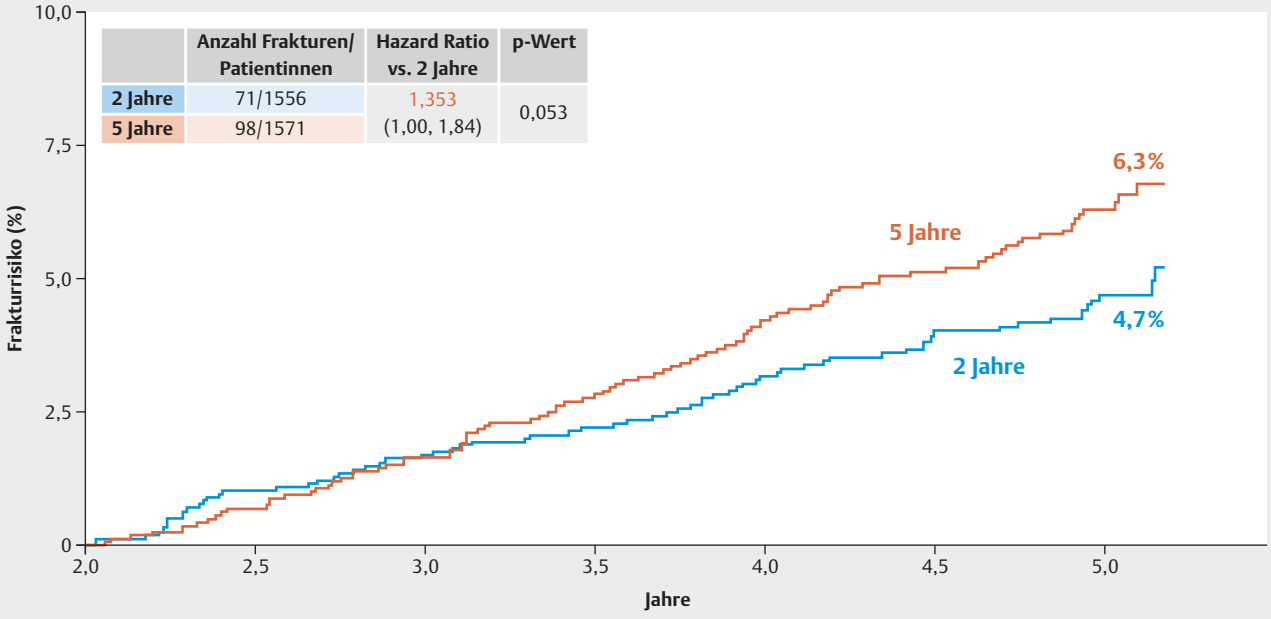
Aromatasehemmer müssen konsistent beachtet werden beim Knochenschutz

Im Rahmen der ABCSG-16-Studie wurde der Einfluss einer erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie (EAT) mit Anastrozol für weitere 2 vs. 5 Jahre nach einer 4–6-jährigen, primären endokrinen Therapie untersucht. Bezüglich des primären Endpunkts des krankheitsfreien Überlebens wird [36] beschrieben, dass dieses nach 10 Jahren in der Gruppe mit 2 zusätzlichen Jahren AHT bei 71,1 % und in der Gruppe mit 5 Jahren bei 70,3 % lag und somit nicht signifikant unterschiedlich war (HR 0,997; 95 %-KI 0,86–1,15; $p = 0{,}982$). Bezüglich der Nebenwirkung Fraktur zeigte sich nach einer 5-jährigen EAT eine erhöhte Frakturrate im Vergleich zu einer 2-jährigen Anastrozoltherapie (▶ **Abb. 3**) [36]. Hierbei erfolgte keine Adjustierung für z. B. eine mögliche knochenprotektive Therapie o. Ä.

Molekulare Pathways von Brustkrebsrisiko, Knochenstoffwechsel und Brustentwicklung sind verbunden

Es ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass die Signalwege, die den Knochenstoffwechsel regulieren (RANKL/RANK/OPG), auch die auf Progesteron basierte Proliferation in der Brust regulieren und einen Einfluss auf die Pathogenese und Progression des Mammakarzinoms haben können [37–39]. Kürzlich wurde beschrieben, dass dieser Signalweg insbesondere für Patientinnen, die eine BRCA1-Mutation haben, von Bedeutung ist. In dieser Patientinnenpopulation scheint RANKL der Hauptmediator der Pathogense des Mammakarzinoms zu sein [40–42], sodass eine Blockade dieses Signalwegs eine sinnvolle Strategie zur Bruskrebsprävention sein könnte. Eine Studie mit Denosumab ist hierzu in Planung [42]. Auch weitere Substanzen wie der selektive Progesteronrezeptor-Modulator Telapriston sind hier von Interesse, da für

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 3** Frakturrate im Rahmen der ABCSG-16-Studie; (2 Jahre: 2 Jahre Therapie mit Aromatasehemmer; 5 Jahre: 5 Jahre Therapie mit Aromatasehemmer) (nach [36]).

diese Substanzen in präklinischen Modellen auch nachgewiesen werden konnte, dass sie die parakrine Ausschüttung von RANKL hemmen [43].

Lebensqualität und Digitalisierung der Medizin

Die Lebensqualität und Durchführung von Therapien mit wenig Nebenwirkungen ist nicht nur für die Patientinnen zusammen mit dem Überleben eines der wichtigsten Ziele für die Therapie [44, 45], sondern die Zusammenhänge zwischen Wohlbefinden der Patientin, Therapie, Compliance und wiederum Wohlbefinden bedingen sich gegenseitig. So führen Nebenwirkungen z. B. bei einer Therapie mit Aromatasehemmern zu einem Therapieabbruch [22 – 25], was wiederum in eine schlechtere Prognose münden kann [46]. Somit ist die Beachtung der Lebensqualität auch besonders im Kontext der Prognoseverbesserung wesentlich.

Digitale Medizin zur Verbesserung von Kommunikation, Lebensqualität und Prognose

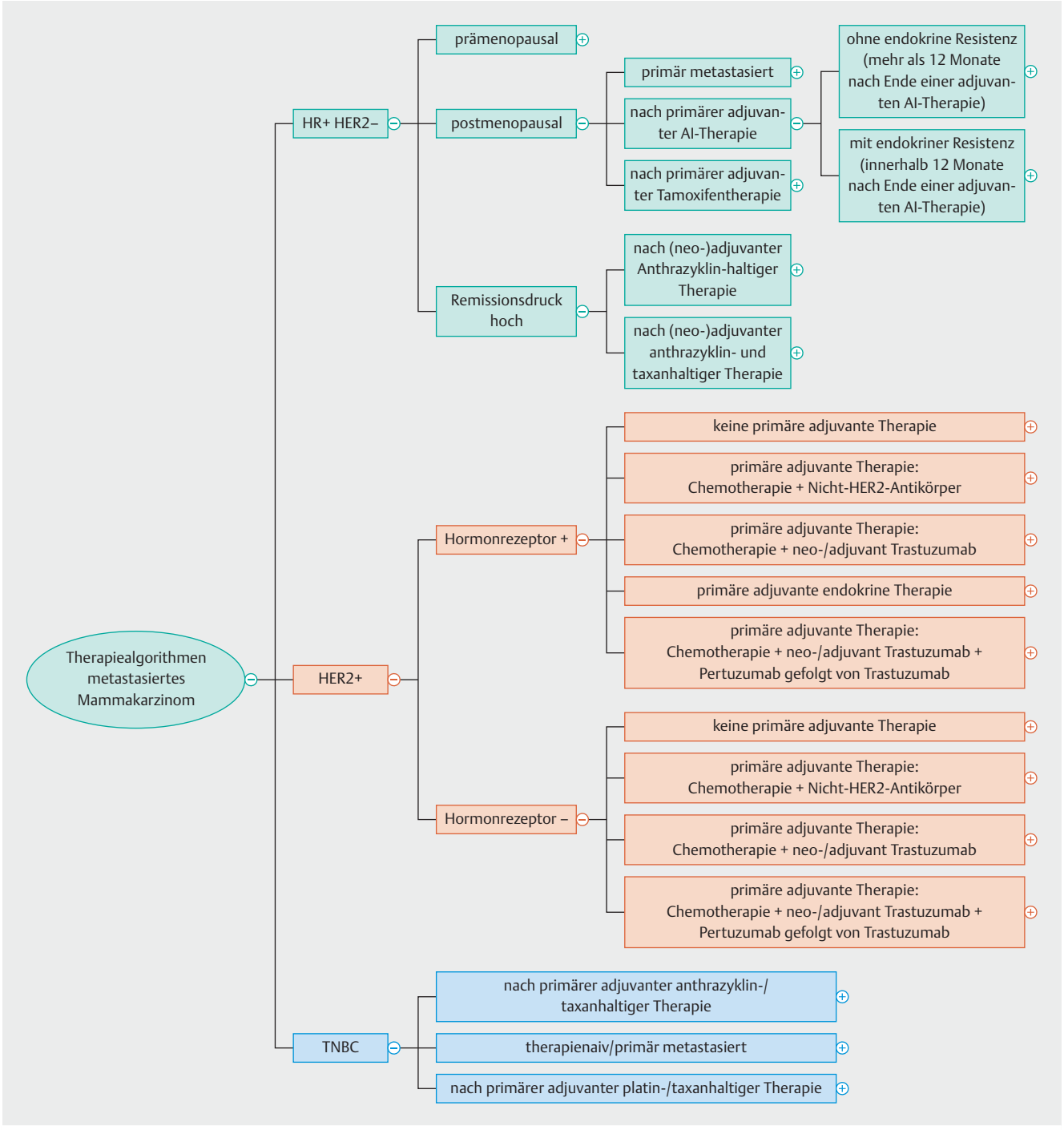
Die Digitalisierung in der Medizin nimmt immer weiter zu [47]. Die Chancen, die Gesundheitsversorgung zu optimieren, indem Therapieselektion, Patientinnenbetreuung und Management assoziierter Bereiche für die Patientinnen verbessert werden können, sind immens. In dem Zusammenhang ist häufiger auch von „Big und Smart Data“ die Rede. Mit den Fortschritten im „Machine Learning“ und der Interoperabilität im Sinne der Vereinfachung der Datenbankennutzung ist bald mit der Automatisierung zentraler Prozesse in der Krankenversorgung ebenso zu rechnen [47] wie mit der Implementierung von elektronischen Werkzeugen zur Kommunikation mit der Patientin [11, 48]. Jedoch müssen auch die Belange der Patientinnen (Vertraulichkeit der Daten, Selbstbestimmung und Datensouveränität) gewahrt bleiben [49].

Potenzial und Chancen sind jedoch groß. Es konnte z. B. schon gezeigt werden, dass die Zurverfügungstellung einer stetigen Kommunikation zwischen Behandlern und Patientinnen durch elektronische Werkzeuge zur Überwachung von Nebenwirkungen bei Krebspatientinnen in einem besseren Gesamtüberleben resultieren kann [50]. Die Integration solcher Plattformen in verschiedene Studien auch im deutschsprachigen Raum nimmt immer weiter zu. So sind elektronische „Patient Reported Outcomes“-Systeme in Studien wie PRAEGNANT [51, 52], Seraphina [53] und Precycle [54] bereits seit einigen Jahren in Erprobung.

Aufbereitung und Pflege des Wissens für Ärzte

Mit stetig wachsendem Wissen ist es nicht auszuschließen, dass die Verwaltung der Informationen dauerhaft mit digitaler Hilfe stattfinden wird. Ein Versuch, die Therapiealgorithmen mit Zusatzinformationen zu Effektivität und Nebenwirkungen zur Verfügung zu stellen, ist die App „Mammakarzinom Transparent“ (https://mammakarzinom.onkowissen.de/; [55]) In ▶ **Abb. 4** bis **6** sind Beispiele für anklickbare Icons dargestellt, die für die jeweiligen Therapien zu weiterführenden Informationen führen.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

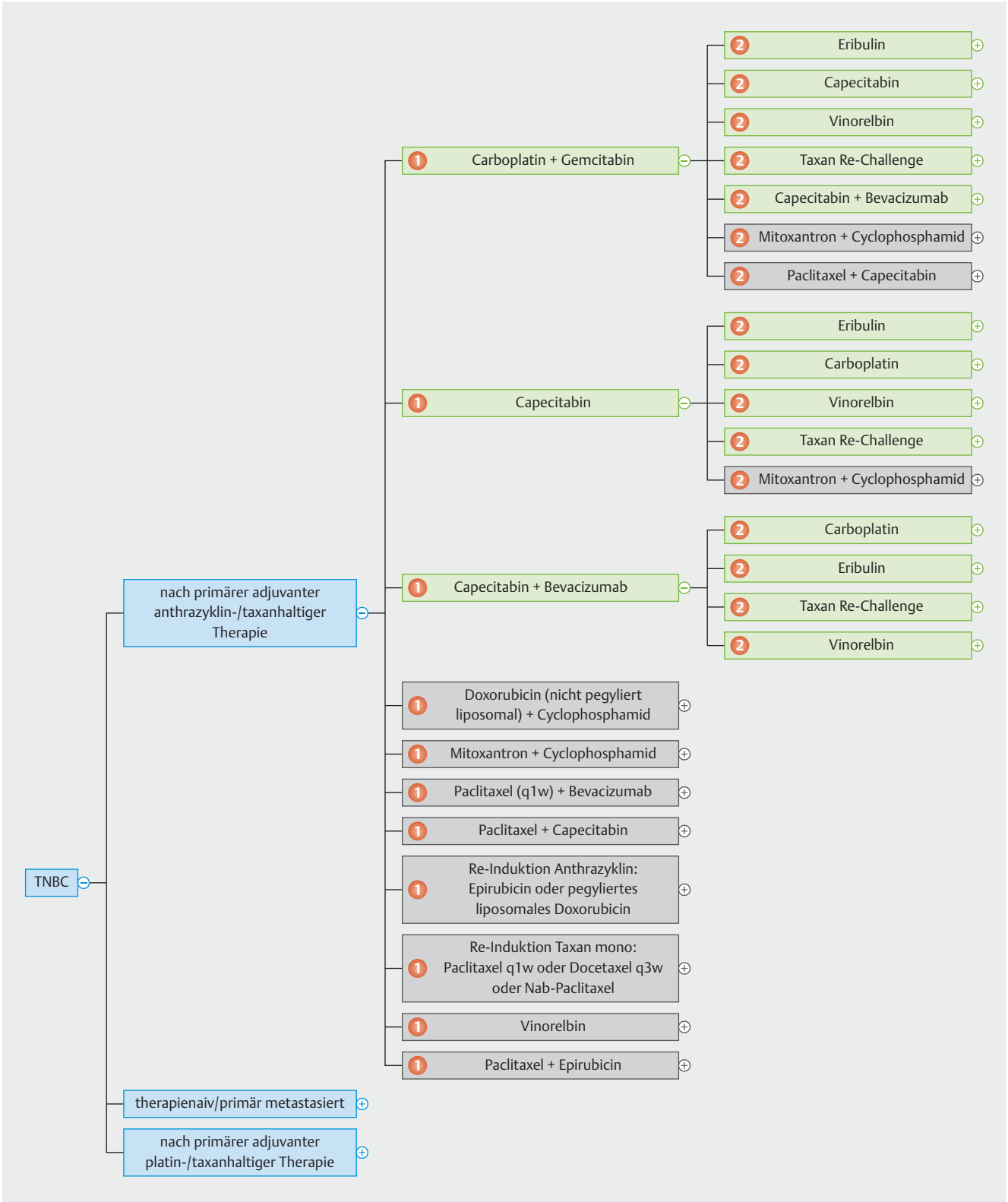


▶ **Abb. 4** Aktuelle Therapiealgorithmen für das metastasierte Mammakarzinom (schematisch) (nach [55]).

Lebensqualität in der metastasierten Situation

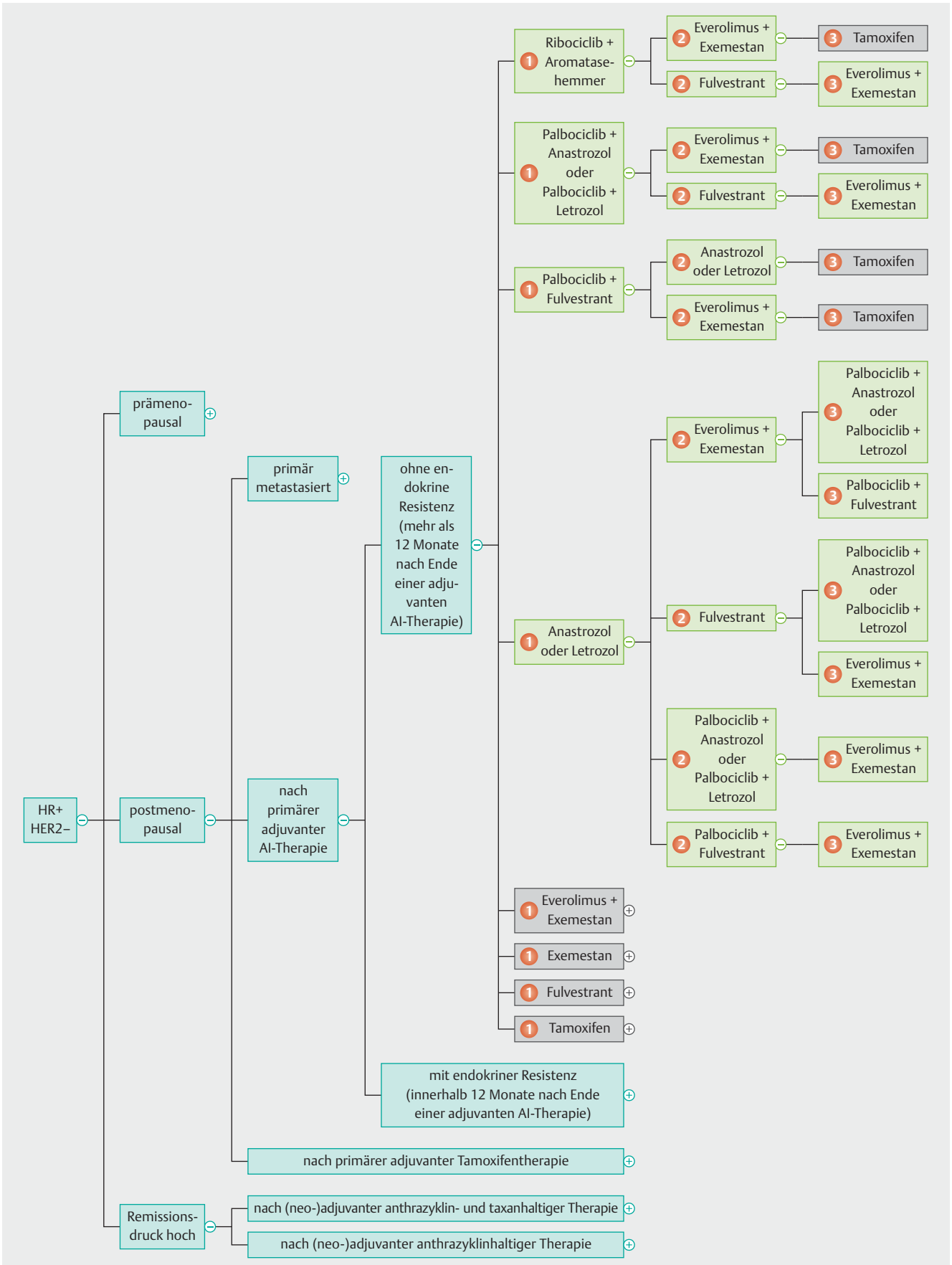
Lebensqualität ist in Deutschland neben dem Gesamtüberleben ein akzeptierter Endpunkt bei den Bewertungsprozessen nach der Zulassung. Progressionsfreies Überleben wurde kürzlich in Bewertungen nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens akzeptiert. Es ist aber bekannt, dass sich für die Patientin ein Fortschreiten der Erkrankung negativ auf die Lebensqualität auswirkt und eine Verzögerung der Progression somit die Lebensqualität verbessert [56, 57]. Insbesondere in der metastasierten Therapiesituation mit häufigen Therapiewechseln ist die Datenlage, inwieweit Therapiesequenzen einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität haben, nicht gut untersucht. Hier sollten neue Studien, welche Therapielinien übergreifend beobachten [51, 58], helfen, neue Daten zu sammeln, um die Versorgungssituation dieser Patientinnen im Verlauf verbessern zu können.

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 5** Aktuelle Therapiealgorithmen für Patientinnen mit metastasiertem triple-negativen Mammakarzinom (schematisch) (nach [55]).

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.



▶ **Abb. 6** Aktuelle Therapiealgorithmen für Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem HER2-negativen Mammakarzinom (schematisch) (nach [55]).

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

Prävention

Bedeutung von Panelgenen

In den letzten Jahren konnte das Verständnis über genetische und nicht genetische Risikofaktoren deutlich verbessert werden [59, 60]. Zusätzlich zu den Genen BRCA1 und BRCA2 konnte die Bedeutung der sogenannten Panelgene (z. B. folgende Gene mit hohem oder mittlerem Mammakarzinomrisiko: CHEK2, PALB2, ATM, RAD51D, BARD1, MSH6 und weitere) immer weiter klinisch eingeordnet werden [61 – 67]. Hierbei wurde berichtet, dass PALB2 mit einer OR von 7,5 ggf. in die Gruppe der Hochrisikogene eingeordnet werden kann, während ATM, BARD1 und RAD51D eher den Genen mit einem mittleren Risiko zugeordnet werden [62]. Hingegen konnte für die Gene BRIP1, RAD51C, MRE11A, RAD50, NBN, MLH1 und PMS2 kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden [62]. Inwieweit diese Erkenntnisse einen Einfluss auf die Routine der Prävention haben, ist noch nicht endgültig bestimmt.

Mutationstestungen für welche Population?

Nachdem in den USA der erste PARP-Inhibitor für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen wurde [2], stellt sich die Frage, inwieweit eine Genotypisierung bei allen Patientinnen, die für diese Therapie infrage kommen, durchgeführt werden sollte. In einer aktuellen Studie wurden die Mutationsfrequenzen für BRCA1/2 und weitere Panelgene unabhängig von den üblichen Testkriterien in der prädiktiven genetischen Diagnostik dargestellt [68] (siehe Abschnitt Prognostische und Prädiktive Faktoren). Inwieweit auch die prädiktive genetische Testung ausgeweitet werden könnte, war bislang in der Diskussion unter anderen Faktoren davon abhängig, wie häufig bei einer Testung von Patientinnen mit niedrigeren Mutationsraten sogenannte Varianten von unklarer Signifikanz (VUS) mitgeteilt werden mussten. Bei genetischen Veränderungen, bei denen man nicht viel über die klinische Relevanz weiß, könnte die Unsicherheit zu Ängsten, Sorgen und Maßnahmen führen, die unbegründet sind. Momentan sind mehr als 3000 solcher VUS in den Genen BRCA1/2 bekannt. Auch hier konnten in letzter Zeit deutliche Fortschritte erzielt werden. Es konnte gezeigt werden, dass funktionelle In-vitro-Analysen in 139 VUS in BRCA2 13 weitere pathogene Mutationen identifizieren konnten, während 12 als harmlose Varianten eingestuft werden konnten [69]. Solche Analysen könnten diese Art der diagnostischen Unsicherheit deutlich verringern.

Bedeutung von niedrigpenetranten Risikogenen

Zusätzlich zu hochgradigen und mittelgradigen Risikogenen wird die Bedeutung von häufigen genetischen Veränderungen, die aber eine deutlich geringere Risikomodifikation aufweisen, immer deutlicher. Erst kürzlich wurden weitere 75 Varianten validiert [70, 71]. Weitere Varianten und deren klinische Bedeutung werden nach und nach beschrieben [72 – 76]. Diese können in Scores zusammengefasst und ggf. in der klinischen Praxis getestet werden [77]. Auch die Kombination mit klinischen Risikofaktoren wie die mammografische Dichte, Größe oder der BMI könnte eine klinische Anwendung darstellen [78 – 82]. Solche Studien müssen aber noch durchgeführt werden.

Danksagung

Diese Arbeit entstand teilweise in Folge von Förderungen der Firma Riemser und des PRAEGNANT Netzwerks, die keinen Anteil bei der Verfassung dieses Manuskripts hatten. Für den Inhalt des Manuskripts sind alleine die Autoren verantwortlich.

Interessenkonflikt

A. D. H. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health, Roche, Novartis, Celgene und Pfizer erhalten. N. N. hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Reisekostenunterstützung von Novartis erhalten. F. O. hat Sprecher- und Beraterhonorare von Amgen, Celgene, TEVA, AstraZeneca, Novartis, Roche, und MSD erhalten. F.-A. T. hat Honorare von AstraZeneca, Genomic Health und Novartis erhalten. H.-C. K. hat Honorare von Carl Zeiss meditec, TEVA, Theraclion, Novartis, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Janssen-Cilag, GSK, LIV Pharma, Roche und Genomic Health erhalten. P. H. hat Honorare, nicht zweckgebundene Fortbildungszuschüsse und Forschungsförderung von Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche erhalten. P. A. F. hat Honorare von Roche, Pfizer, Novartis und Celgene erhalten. Sein Institut führt Forschungen für Novartis aus. H. T. hat Honorare von Novartis, Roche, Celgene, TEVA und Pfizer und Reisekostenzuschüsse von Roche, Celgene und Pfizer erhalten. J. E. hat Honorare von Roche, Celgene, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, TEVA und Reisekostenzuschüssen von Celgene, Pfizer, TEVA und Pierre Fabre erhalten. M. P. L. hat an Beratungsgremien bei AstraZeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Genomic Health und Roche teilgenommen und hat Honorare für Vorträge von Lilly, Roche, Novartis, Pfizer, Genomic Health, AstraZeneca, medac und Eisai erhalten. M. W. hat Sprecherhonorare von AstraZeneca, Celgene und Novartis erhalten. V. M. hat Sprecherhonorare von Amgen, AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Pfizer, Pierre-Fabre, Novartis, Roche, Teva, Janssen-Cilag und Beraterhonorare von Genomic Health, Roche, Pierre Fabre, Amgen, Daiichi-Sankyo und Eisai erhalten. E. B. hat Honorare von Novartis, Riemser und Hexal für Beratertätigkeiten und klinisches Forschungsmanagement erhalten. A. S. hat Honorare von Roche, Celgene, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Zuckschwerdt Verlag GmbH, Georg Thieme Verlag, Aurikamed GmbH, MCI Deutschland GmbH, bsh medical communications GmbH und promedicis GmbH erhalten. W. J. hat Honorare und Forschungsstipendien von Novartis, Roche, Pfizer, Lilly, AstraZeneca, Chugai, Sanofi, Daichi, und Tesaro erhalten. F. S. hat an Beratergremien für Novartis, Amgen und Roche teilgenommen und hat Vortragshonorare von Roche, Novartis und Pfizer erhalten.

Literatur

[1] Robson M, Im S-A, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017; 377: 523–533

[2] United States Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation (2018). Online: https://wwwfdagov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347.htm; Stand: 16.01.2018

[3] Litton J, Rugo H, Ettl J et al. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. Cancer Res 2018; 78: GS6-07-GS06-07

[4] Turner NC, Telli ML, Rugo HS et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl.): Abstr. 1007

[5] Telli M, Turner N, Mailliez A et al. Abstract P1-14-03: ABRAZO: Exposure-efficacy and -safety analyses of breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations receiving talazoparib in a phase 2 open-label trial. Cancer Res 2018; 78: P1-14-03-P11-14-03

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[6] Bardia A, Vahdat L, Diamond J et al. Abstract GS1-07: Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, as ≥ 3-line therapeutic option for patients with relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): efficacy results. Cancer Res 2018; 78: GS1-07-GS01-07

[7] Nanda R, Chow LQ, Dees EC et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. J Clin Oncol 2016; 34: 2460–2467

[8] Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al. Abstract PD6-10: KEYNOTE-086 cohort B: Pembrolizumab monotherapy for PD-L1–positive, previously untreated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Cancer Res 2018; 78: PD6-10-PD16-10

[9] Tolaney S, Kalinsky K, Kaklamani V et al. Abstract PD6-13: Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Cancer Res 2018; 78: PD6-13-PD16-13

[10] Loi S, Giobbe-Hurder A, Gombos A et al. Abstract GS2-06: Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: results from the PANACEA (IBCSG 45-13/BIG 4-13/KEYNOTE-014) study. Cancer Res 2018; 78: GS2-06-GS02-06

[11] Hartkopf AD, Graf J, Simoes E et al. Electronic-based patient-reported outcomes: willingness, needs, and barriers in adjuvant and metastatic breast cancer patients. JMIR Cancer 2017; 3: e11

[12] Tripathy D, Sohn J, Im S-A et al. Abstract GS2-05: First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Cancer Res 2018; 78: GS2-05-GS02-05

[13] Singh H, Howie L, Bloomquist E et al. Abstract GS5-06: A U.S. food and drug administration pooled analysis of outcomes of older women with hormone-receptor positive metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor as initial endocrine based therapy. Cancer Res 2018; 78: GS5-06-GS05-06

[14] Goetz M, O'Shaughnessy J, Sledge G et al. Abstract GS6-02: The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups: an exploratory analysis of combined data from the MONARCH 2 and 3 studies. Cancer Res 2018; 78: GS6-02-GS06-02

[15] Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs (2017). Online: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf; Stand: 07.01.2018

[16] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2017. Online: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/; Stand: 07.01.2018

[17] Schmid P, Zaiss M, Harper-Wynne C et al. Abstract GS2-07: MANTA – A randomized phase II study of fulvestrant in combination with the dual mTOR inhibitor AZD2014 or everolimus or fulvestrant alone in estrogen receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. Cancer Res 2018; 78: GS2-07-GS02-07

[18] Traina TA, O'Shaughnessy J, Nanda R et al. Preliminary results from a phase 2 single-arm study of enzalutamide, an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR plus triple-negative breast cancer (TNBC). Cancer Res 2015; 75: Abstract P5-19-09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS14-P5-19-09

[19] Traina TA, Miller K, Yardley DA et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR plus triplenegative breast cancer (TNBC). J Clin Oncol 2015; 33 (15_suppl): 1003–1003. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1003

[20] Cortes J, Crown J, Awada A et al. Overall survival (OS) from the phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) signaling inhibitor, in AR plus advanced triple-negative breast cancer (aTNBC). Eur J Cancer 2015; 51: S265–S265

[21] Krop I, Abramson V, Colleoni M et al. Abstract GS4-07: Results from a randomized placebo-controlled phase 2 trial evaluating exemestane ± enzalutamide in patients with hormone receptor–positive breast cancer. Cancer Res 2018; 78: GS4-07-GS04-07

[22] Nabieva N, Kellner S, Fehm T et al. Patient and tumor characteristics and their influence on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal patients with early breast cancer. Ann Oncol 2017. doi:10.1093/annonc/mdx630

[23] Hadji P, Jackisch C, Bolten W et al. COMPliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. Ann Oncol 2014; 25: 372–377

[24] Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. Breast Cancer Res Treat 2013; 138: 185–191

[25] Hadji P, Blettner M, Harbeck N et al. The Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program: a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24: 1505–1512

[26] Hershman D, Unger J, Greenlee H et al. Abstract GS4-04: Randomized blinded sham- and waitlist-controlled trial of acupuncture for joint symptoms related to aromatase inhibitors in women with early stage breast cancer (S1200). Cancer Res 2018; 78: GS4-04-GS04-04

[27] Tamaki K, Takaesu M, Nagamine S et al. Abstract P6-11-01: Final results of the randomized trial of exercise intervention vs. usual care for breast cancer patients with aromatase inhibitor to prevent and improve the aromatase inhibitor induced arthralgia. Cancer Res 2018; 78: P6-11-01-P16-11-01

[28] Hurvitz S, Chan A, Iannotti N et al. Abstract P3-14-01: Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: the CONTROL trial. Cancer Res 2018; 78: P3-14-01-P13-14-01

[29] Silva G, Moreira R, Gimenes D et al. Abstract P6-11-06: Efficacy of scalp cooling in preventing chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients: a retrospective, comprehensive review of 330 cases of Brazil. Cancer Res 2018; 78: P6-11-06-P16-11-06

[30] Kurbacher C, Kurbacher A, Herz S et al. Abstract P6-11-14: Safety and effectiveness of sensor-controlled scalp cooling to prevent alopecia in primary breast cancer patients receiving neoadjuvant or adjuvant epirubicin, taxanes, or both. Cancer Res 2018; 78: P6-11-14-P16-11-14

[31] Weinstein C, Jordan K, Green S et al. Abstract P6-11-11: Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving moderately emetogenic chemotherapy regimens. Cancer Res 2018; 78: P6-11-11-P16-11-11

[32] Schilling J, Klare P, Heilmann V et al. Abstract P6-11-05: NEPA for CINV prevention in highly or moderately emetogenic chemotherapy – interim results of a German non-interventional study on quality of life and efficacy. Cancer Res 2018; 78: P6-11-05-P16-11-05

[33] Zaleta A, Miller M, Johnson J et al. Abstract P6-11-08: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and quality of life among breast cancer survivors. Cancer Res 2018; 78: P6-11-08-P16-11-08

[34] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386: 1353–1361

[35] Janni W, Friedl T, Fehm T et al. Abstract GS1-06: Extended adjuvant bisphosphonate treatment over five years in early breast cancer does not improve disease-free and overall survival compared to two years of treatment: phase III data from the SUCCESS A study. Cancer Res 2018; 78: GS1-06-GS01-06

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[36] Gnant M, Steger G, Greil R et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. Cancer Res 2018; 78: GS3-01-GS03-01

[37] Bayer CM, Beckmann MW, Fasching PA. Updates on the role of receptor activator of nuclear factor kappaB/receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin pathway in breast cancer risk and treatment. Curr Opin Obstet Gynecol 2017; 29: 4–11

[38] Hein A, Bayer CM, Schrauder MG et al. Polymorphisms in the RANK/RANKL genes and their effect on bone specific prognosis in breast cancer patients. Biomed Res Int 2014; 2014: 842452

[39] Timotheadou E, Kalogeras KT, Koliou GA et al. Evaluation of the prognostic value of RANK, OPG, and RANKL mRNA expression in early breast cancer patients treated with anthracycline-based adjuvant chemotherapy. Transl Oncol 2017; 10: 589–598

[40] Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al. RANKL/RANK control Brca1 mutation-driven mammary tumors. Cell Res 2016; 26: 761–774

[41] Kiechl S, Schramek D, Widschwendter M et al. Aberrant regulation of RANKL/OPG in women at high risk of developing breast cancer. Oncotarget 2017; 8: 3811–3825

[42] Nolan E, Vaillant F, Branstetter D et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. Nat Med 2016; 22: 933–939

[43] Lee O, Sun L, Karavites L et al. Abstract P5-14-01: Telapristone acetate abrogates PR-dependent paracrine-mediated mammary cell proliferation. Cancer Res 2018; 78: P5-14-01-P15-14-01

[44] Lux MP, Bayer CM, Loehberg CR et al. Shared decision-making in metastatic breast cancer: discrepancy between the expected prolongation of life and treatment efficacy between patients and physicians, and influencing factors. Breast Cancer Res Treat 2013; 139: 429–440

[45] Thiel FC, Schrauder MG, Fasching PA et al. Shared decision-making in breast cancer: discrepancy between the treatment efficacy required by patients and by physicians. Breast Cancer Res Treat 2012; 135: 811–820

[46] Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the Breast International Group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. J Clin Oncol 2016; 34: 2452–2459

[47] Tresp V, Overhage JM, Bundschus M et al. Going digital: a survey on digitalization and large-scale data analytics in healthcare. Proceedings of the IEEE 2016; 104: 2180–2206

[48] Wallwiener M, Matthies L, Simoes E et al. Reliability of an e-PRO Tool of EORTC QLQ-C30 for measurement of health-related quality of life in patients with breast cancer: prospective randomized trial. J Med Internet Res 2017; 19: e322

[49] Dabrock P, Augsburg S. Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung (2017). Online: http://www.ethikrat.org/presse/pressekonferenzen/pressekonferenz-30-11-2017; Stand: 17.01.2018

[50] Basch EM, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl.): Abstr. LBA2

[51] Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN et al. Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT Study Network. Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 41–50

[52] Wallwiener M, Heindl F, Brucker SY et al. Implementation and feasibility of electronic patient-reported outcome (ePRO) data entry in the PRAEGNANT Real-Time Advanced and Metastatic Breast Cancer Registry. Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 870–878

[53] Fasching PA, Wallwiener M, Lux MP et al. Seraphina – Safety efficacy and patient reported outcomes of advanced breast cancer patients: therapy management with NAB-paclitaxel in daily routine. Cancer Research 2016; 76: Abstract OT3-02-09. doi:10.1158/1538-7445.SABCS15-OT3-02-09

[54] West German Study Group, Commission for translational Research of the AGO. Impact of eHealth-support on quality of life in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy (PRECYCLE) (2017). Online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220178; Stand: 17.01.2018

[55] Overkamp F, Kolberg HC, Schütz F et al. Mammakarzinom Transparent (2017). Online: https://mammakarzinom.onkowissen.de/; Stand: 24.01.2018

[56] Muller V, Nabieva N, Haberle L et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast 2018; 37: 154–160

[57] Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD et al. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 142: 603–609

[58] ClinicalTrials. Study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with HR+ HER2- aBC. Study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with HR+ HER2- aBC (RIBANNA-study) 2018. Online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941926; Stand: 17.01.2018

[59] Fasching PA, Ekici AB, Adamietz BR et al. Breast cancer risk – genes, environment and clinics. Geburtsh Frauenheilk 2011; 71: 1056–1066

[60] Fasching PA, Ekici AB, Wachter DL et al. Breast cancer risk – from genetics to molecular understanding of pathogenesis. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 1228–1235

[61] Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 304–311

[62] Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. JAMA Oncol 2017; 3: 1190–1196

[63] Couch F, Shimelis H, LaDuca H et al. Abstract PD1-01: Triple negative breast cancer predisposition genes. Cancer Res 2018; 78: PD1-01-PD01-01

[64] Shimelis H, Mesman RLS, Von Nicolai C et al. BRCA2 hypomorphic missense variants confer moderate risks of breast cancer. Cancer Res 2017; 77: 2789–2799

[65] Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. J Med Genet 2016; 53: 800–811

[66] Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. J Clin Oncol 2016; 34: 2750–2760

[67] Pelttari LM, Khan S, Vuorela M et al. RAD51B in familial breast cancer. PLoS One 2016; 11: e0153788

[68] Fasching P, Hu C, Hart S et al. Abstract PD1-02: Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. Cancer Res 2018; 78: PD1-02-PD01-02

[69] Couch F, Shimelis H, Hart S et al. Abstract GS4-06: Cancer risks and response to targeted therapy associated with BRCA2 variants of uncertain significance. Cancer Res 2018; 78: GS4-06-GS04-06

[70] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. Nat Genet 2017; 49: 1767–1778

Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.

[71] Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. Nature 2017; 551: 92–94

[72] Ghoussaini M, French JD, Michailidou K et al. Evidence that the 5p12 variant rs10941679 confers susceptibility to estrogen-receptor-positive breast cancer through FGF10 and MRPS30 regulation. Am J Hum Genet 2016; 99: 903–911

[73] Couch FJ, Kuchenbaecker KB, Michailidou K et al. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. Nat Commun 2016; 7: 11375

[74] Purrington KS, Slager S, Eccles D et al. Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer. Carcinogenesis 2014; 35: 1012–1019

[75] Stevens KN, Fredericksen Z, Vachon CM et al. 19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus. Cancer Res 2012; 72: 1795–1803

[76] Haberle L, Hein A, Rubner M et al. Predicting triple-negative breast cancer subtype using multiple single nucleotide polymorphisms for breast cancer risk and several variable selection methods. Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 667–678

[77] Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. J Natl Cancer Inst 2015; 107: pii: djv036. doi:10.1093/jnci/djv036

[78] Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2015; 107: pii: dju397. doi:10.1093/jnci/dju397

[79] Rudolph A, Song M, Brook MN et al. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. Int J Epidemiol 2018. doi:10.1093/ije/dyx242

[80] Guo Q, Burgess S, Turman C et al. Body mass index and breast cancer survival: a Mendelian randomization analysis. Int J Epidemiol 2017; 46: 1814–1822

[81] Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ et al. Height and breast cancer risk: evidence from prospective studies and Mendelian randomization. J Natl Cancer Inst 2015; 107: pii: djv219. doi:10.1093/jnci/djv219

[82] Vachon CM, Scott CG, Fasching PA et al. Common breast cancer susceptibility variants in LSP1 and RAD51L1 are associated with mammographic density measures that predict breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 1156–1166