



Dr. med. D.-Maximiliane Burgmann
Brustzentrum, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Klinikum der Universität München

Koautoren: Dr. med. Franziska Dobler,
Dr. med. Christine Zeder-Göss, Prof. Dr. med.
Sven Mahner, Prof. Dr. med. Nadia Harbeck,
Dr. med. Rachel Würstlein, Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum
der Universität München

Ungünstige Tumorbiologie – Kinderwunsch – jahrelange Nachsorge

Mammakarzinom bei jungen Frauen: Was Sie wissen sollten

Immer häufiger kommt Brustkrebs auch bei jungen Frauen vor. Welche Besonderheiten sind bei diesen Patientinnen zu beachten? Wichtige „To-dos“ – vom Ansprechen der Familienplanung bis zur Überprüfung der Adhärenz einer endokrinen Therapie – erfahren Sie hier.

— Brustkrebs ist bei jungen Frauen eine komplexe Erkrankung. Sie tritt in der reproduktiven Lebensphase auf, in der Familienplanung, Partnerschaft und berufliche Entwicklung besonders wichtig sind.

Die „junge Patientin“ wird von der European Society of Medical Oncologists (ESMO) mit „Lebensalter < 40 Jahren“ definiert [1]. Der Anteil liegt bei 7% aller Brustkrebspatientinnen in den entwickelten Ländern [2]. In den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Inzidenz in dieser Altersgruppe bei kaukasischen Frauen beobachtet [3].

Erhöhtes Rezidivrisiko

Bei jungen Patientinnen sind häufiger aggressive Tumore zu beobachten, mit hohem Grading, triple-negativer Tumorbiologie (fehlende Östrogen-, Progesteron- und Her2-Rezeptoren der Tumorzellen) und fortgeschrittener Tumorgroße [4]. Dadurch ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer intensiveren Therapie größer [5], sondern auch die Morbidität mit ei-

nem erhöhten Rezidivrisiko (lokal und systemisch) höher als bei älteren Frauen [6].

Häufig spielt eine genetische Prädisposition bei diesen Patientinnen eine Rolle, was nicht nur eine weitere Beratung bezüglich des familiären Risikos erfordert, sondern auch mit Maßnahmen zur Risikoreduktion verbunden ist (z. B. kontralaterale Mastektomie, prophylaktische Adnexektomie)

[7]. Dies geht meist einher mit zusätzlichem psychosozialen Stress für die Patientin [8]. Junge Patientinnen zeichnen sich darüber hinaus durch ein hohes Maß an Wissen über die eigene Erkrankung aus. Digitale Angebote wie z. B. Cankado (www.cankado.com), eine eHealth-Plattform, werden von ihnen gerne angenommen.



Im jungen Alter finden sich oft aggressive Tumore.

Bei der Betreuung junger Mammakarzinompatientinnen muss auf deren Bedürfnisse geachtet und entsprechende unterstützende Maßnahmen müssen in die Wege geleitet werden.

Aktuelle Daten

Aktuelle Daten zur jungen Mammakarzinompatientin werden alle zwei Jahre



Kinderwunsch aktiv ansprechen!

Vor Therapiebeginn ist die Patientin über die Möglichkeiten eines Fertilitätserhalts aufzuklären und das Thema „Kinderwunsch“ aktiv anzusprechen. Da Brustkrebs keinen „akuten Notfall“ darstellt, haben diese Patientinnen immer Zeit, sich in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin über Fertilitätsprotektion zu informieren und entsprechende Maßnahmen (z. B. Asservierung von Ovargewebe, Kryokonservierung von Eizellen nach hormoneller Stimulation etc.) einzuleiten. Zur Ovarialsuppression können jeder Patientin GnRH-Analoga angeboten werden.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion sowie entsprechende Zentren sind über das Netzwerk FertiPROTEKT® (www.fertiprotekt.com) zu finden. Im März 2019 wurde diesbezüglich ein Gesetzentwurf des Deutschen Bundestages verabschiedet, der den Leistungsanspruch zur Fertilitätsprotektion nach §27a regelt. Aktuell wird die Umsetzung durch den G-BA geprüft.

© NataliaDerabina / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodellen)

auf einer internationalen Konsensuskonferenz (International Consensus Conference for Breast Cancer in Young Women, BCY), die von der European School of Oncology (ESO) und ESMO ausgerichtet wird, diskutiert und als Leitlinie veröffentlicht [1]. Zusätzlich

findet zweijährlich die St. Gallen International Breast Cancer Conference in Wien statt. Im März 2019 war die Therapie der jungen Patientin eines der wichtigen Themen.

Früherkennungsprogramm bei Risikopatientinnen

Liegt eine bekannte Hochrisikomutation (z. B. BRCA 1/2) vor, wird ein multimodales intensiviertes Früherkennungsprogramm empfohlen: ab dem 25. Lebensjahr halbjährlich eine ärztliche Tastuntersuchung und Sonografie, jährlich eine Magnetresonanztomografie (MRT) der Brust sowie ab dem 40. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Mammografie. Liegt eine Risikomutation (z. B. ATM, RAD51C/D) oder eine deutlich positive Familienanamnese für Mammakarzinom ohne nachgewiesene Mutation vor, kann den Patientinnen ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche Sonografie und ein MRT sowie ab dem 40. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Mammografie angeboten werden.

Diagnostisches Vorgehen

Zeigen sich in diesen Untersuchungen Auffälligkeiten, richtet sich die weitere Diagnostik altersunabhängig nach der S3-Leitlinie [9] in einer spezialisierten Einrichtung (Mammadiagnostik, Brustzentrum). Jedem neu aufgetretenen Befund (z. B. Tastbefund, Schmerzen, Hauteinziehung, Sekretion ...) sollte nachgegangen werden, wobei auch Schwangerschaft und Stillzeit kein Hin-

dernis für eine umfassende Mammadiagnostik darstellen!

Neben der klinischen Untersuchung sollte eine beidseitige Bildgebung mittels Mammografie und Sonografie – optimalerweise in der ersten Zyklushälfte – erfolgen. In speziellen Fällen kann auch ein MRT als sensitivste Methode erwogen werden, vor allem wenn es um den Ausschluss eines multifokalen, multizentrischen oder kontralateralen Befundes geht, aber auch zur Beurteilung eines ausgedehnten duktales Carcinoma in situ (DCIS), eines lobulären Karzinoms oder vor neoadjuvanter Chemotherapie.

Die histologische Sicherung erfolgt mittels minimalinvasiver Biopsie. Sie sollte bezüglich Tumortyp, Grading, Hormonrezeptor-, Her2- (ggf. FISH-/CISH-Testung) und Proliferationsstatus (z. B. Ki67) aufgearbeitet werden. Das Staging dient leitliniengerecht dem Ausschluss von Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen bei Risikopatientinnen, wobei besonders bei jungen Patientinnen aufgrund der höheren Sensitivität meist ein Computertomogramm (CT) gefordert wird. Wie auch bei Patientinnen anderer Altersgruppen spielt die Bestimmung der Tumormarker bei Erstdiagnose in der nichtmetastasierten Situation keine Rolle.

Therapie: erhöhter Beratungsbedarf

Die Therapie der jungen Mammakarzinompatientin sollte aufgrund ihrer besonderen Bedürfnisse sowie ihres erhöhten Beratungsbedarfes in einem darauf

Nützliche Informationsquellen

- www.lmu-brustzentrum.de, Spezialsprechstunde für junge Patientinnen
- www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom
- www.ago-online.de
- www.fertiprotekt.com für fertilitätserhaltende Maßnahmen
- www.brca-netzwerk.de und www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/ für Hilfe bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs
- www.youngsurvival.org für junge Krebsüberlebende
- www.rvfs.de, Rexrodt von Fircks Stiftung, Rehabilitationsmaßnahmen für krebskranke Mütter und ihre Kinder
- www.cankado.com, eHealth-Plattform, z. B. für ein digitales Tagebuch
- www.krebsinformationsdienst.de
- www.brustkrebsdeutschland.de, www.mamazone.de, www.frauen-selbsthilfe.de, Selbsthilfegruppen für Beratungsangebote, z. B. von Betroffenen für Betroffene, Unterstützung für Patientinnen und deren Familie, Telefonseelsorge

ausgerichteten Zentrum erfolgen. Hier legt eine interdisziplinäre Tumorkonferenz das Therapiekonzept fest. Stehen passende Studien zur Verfügung, sollte die Patientin eingeschlossen werden, um von modernster Diagnostik und neuen Therapiemöglichkeiten zu profitieren.

Zudem ist es obligat, mit der Patientin über eine sichere, nicht-hormonelle Verhütungsmethode während der gesamten Therapiedauer (und darüber hinaus) zu sprechen und sie dementsprechend aufzuklären.

Genetische Beratung

Jede Mammakarzinompatientin < 35 Jahre sollte – unabhängig davon, ob familiäre Risiken bestehen oder nicht – zur genetischen Beratung geschickt werden. Liegt eine BRCA-Mutation vor, wird Frauen ab 35 bzw. 40 Jahren und Abschluss der Familienplanung zusätzlich die prophylaktische Adnexektomie angeboten [1]. Informationen finden sich über das BRCA-Netzwerk sowie das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Internetadressen s. **Kasten** auf S. 44).

Systemtherapie

Die Wahl der Therapie – primär operativ oder systemisch – richtet sich altersunabhängig nach Tumorstadium und -biologie. Da aber junges Erkrankungsalter mit einer schlechteren Prognose und meist ungünstiger Tumorbiologie einhergeht, ist die Systemtherapie als Rezidivprophylaxe von entscheidender Bedeutung. Als zusätzliches prognostisches Kriterium stehen Genexpressions-Tests wie Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict und PAM 50 zur Verfügung.

Besteht die Indikation zur Chemotherapie (CTX), z. B. bei triple-negativem Karzinom (TNBC), positivem Her2-Status, negativem Hormonrezeptorstatus, hohem Proliferationsmarker (Ki67) oder G3, sollte diese immer neoadjuvant durchgeführt werden. Hierdurch kann das Ansprechen des Tumors auf die Therapie überwacht werden und im Fall einer pathologischen Komplettremission (pCR) als prognostisches Kriterium gelten. Zudem verbessert sich

durch die neoadjuvante CTX und die damit einhergehende Größenreduktion des Tumors auch das brusterhaltende, operative Vorgehen.

Meist kommen Antrazyklin-/Taxanhaltige Chemotherapieschemata zur Anwendung, z. B. 4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid (EC) zweiwöchentlich (dosisdicht) unter Neutropenie-Prophylaxe mit GCSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor), gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel wöchentlich. Beim TNBC wird die taxanhaltige Therapie durch Carboplatin ergänzt (unabhängig vom BRCA-Status). Bei Her2-neu-positivem Tumor erfolgt die zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab als duale Blockade. Diese wird ebenfalls neoadjuvant begonnen und postoperativ auf ein Jahr komplettiert.

Zeigt sich postoperativ keine pCR (pathologische Komplettremission = kein Tumor mehr im Gewebe nachweisbar), wird post-neoadjuvant beim TNBC oder Her2-positivem Karzinom eine weitere Chemotherapie empfohlen. Beim TNBC kommt Capecitabin (für bis zu sechs Monaten), bei positivem Her2-Status T-DM1 (Trastuzumab Emtansin) zur Anwendung. Alle Schemata finden sich auf www.ago-online.de.

Endokrine Therapie

Bei allen Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (Östrogen-/Progesteronrezeptoren > 1%) wird eine adjuvante endokrine Therapie empfohlen. Standardmäßig werden alle prämenopausalen Patientinnen mit Tamoxifen für fünf Jahre, bei erhöhtem Rückfallrisiko bis zu zehn Jahre therapiert (erweiterte endokrine Therapie). Gemäß den Daten des TEXT- und SOFT-Trials wird allen Patientinnen < 35. Lebensjahr im Z. n. (neo-) adjuvanter CTX und erhaltener Ovarialfunktion eine endokrine Therapie kombiniert mit GnRH-Analoga für fünf Jahre, bei guter Verträglichkeit für zehn Jahre angeraten. Bei fehlender sekundärer Amenorrhoe wird GnRH mit einem Aromataseinhibitor (AI) verabreicht.

Lokoregionäre Therapie

Obwohl junges Alter ein unabhängiger Risikofaktor für ein erhöhtes Rezidiv-

Wichtige „To-dos“

- Vorstellung in einem Brustzentrum mit interdisziplinärem Tumorboard
- Vor Beginn der Therapie pro-aktives Ansprechen der weiteren Familienplanung (Option der Fertilitätsprotektion über FertiPROTEKT, Ovarprotektion mittels GnRH, nicht-hormonelle Verhütung)
- Genetische Beratung für alle Patientinnen < 35 Jahre sowie bei TNBC
- Antrag für Haushaltshilfe, wenn Kinder < 12 Jahre vorhanden sind
- Beratung bzgl. Berufstätigkeit, Arbeitsplatz, Versicherungen
- Psychosoziale/psychoonkologische Mitbetreuung anbieten
- Familiensprechstunde anbieten, Kinder, Partner und weitere Angehörige einbeziehen
- Im Fall einer metastasierten Erkrankung: frühzeitige Anbindung an ein SAPV-Team

risiko darstellt, gibt es bisher keine Evidenz, dass die beidseitige Mastektomie das Gesamtüberleben verbessert [11]. Ein optimales onkologisches und kosmetisches Ergebnis wird durch ein erfahrenes Team gynäko-onkologischer Brustoperateure gewährleistet, ggf. durch plastische OP-Techniken mit Rekonstruktion. Hier ist u. U. eine Kooperation mit der plastischen Chirurgie sinnvoll. In die Therapieentscheidung sollte auch die Indikation für eine spätere Bestrahlung mit einbezogen und mit der Patientin besprochen werden.

Die Indikation zur Sentinelnode-Biopsie (SNB) ist die gleiche wie bei älteren Patientinnen [9]. Auf eine brusterhaltende OP sowie nach Mastektomie mit entsprechenden Zusatzkriterien (z. B. > 3 tumorbehaftete Lymphknoten) folgt eine Radiatio zur Verringerung des Lokalrezidivrisikos wie auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Generell sollte die operative Therapie individuell sowohl anhand der verschiedenen Befunde als auch anhand des Wunschs der Patientin festgelegt werden.

Das metastasierte Mammakarzinom

Die Auswahl der Therapie richtet sich hierbei nach der Tumorbiologie, den Vortherapien und nach dem Allgemeinzustand der Patientin bzw. der Notwendigkeit einer raschen Remission [9].

Grundsätzlich ist vor Therapiebeginn die histologische Sicherung der neu aufgetretenen Metastasierung anzustreben, um eine Änderung des Hormonrezeptor- und Her2-neu-Status auszuschließen sowie ein komplettes Re-Staging durchzuführen. Die First-Line-Therapie bei den HR-positiven/Her2-negativen Tumoren besteht aus endokriner Therapie (AI), bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit GnRH-Analoga. Die Therapie wird zusätzlich mit CDK4/6-Inhibitoren erweitert [9].

Liegt ein Her2-positiver Tumor vor, wird ein Taxan mit dualer Blockade (Trastuzumab und Pertuzumab) kombiniert. Bei TNBC wird, je nach Vortherapien, eine platinhaltige Therapie, ansonsten eine Taxan-haltige Chemotherapie unter Hinzunahme von Bevacizumab verabreicht [15]. Zusätzlich sollte der PD-L1-Status getestet werden, um die CTX mit einer Immuntherapie, z. B. einem Checkpoint-Inhibitor (z. B. Atezolizumab), zu kombinieren. Bei einem metastasierten Mammakarzinom wird eine genetische Testung (BRCA 1/2) empfohlen, um in Abhängigkeit des Mutationsstatus PARP-Inhibitoren (z. B. Olaparib) verabreichen zu können [12, 13]. Bei oszillierender Metastasierung ist der Einsatz anti-resorptiver Substanzen obligat [9].

Angehörige mit einbeziehen

Bei der Betreuung der jungen Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom liegt ein besonderer Fokus auf der Unterstützung der Angehörigen, Partner und Kinder. Eine psychoonkologische Anbindung wird dabei unterstützend empfohlen. Zudem sollte die frühzeitige Einbeziehung eines SAPV-Teams (SAPV = Spezialisierte ambulante Palliativversorgung) angeboten werden. Dadurch wird die Familie bei der häuslichen Ver-

sorgung bei Fortschreiten der Erkrankung (ggf. parenterale Ernährung, Optimierung der Schmerztherapie etc.) unterstützt und die Häufigkeit der Klinikaufenthalte reduziert.

Nachsorge und supportive Maßnahmen

Die Nachsorgeintervalle und -ausgestaltung sind bei jungen dieselben wie bei älteren Patientinnen. Es sollte besonders die Adhärenz zur endokrinen Therapie überprüft werden. Gerade junge Patientinnen leiden häufig unter ausgeprägten Nebenwirkungen und beenden diese Therapie vorzeitig. Daher ist die Aufklärung über die günstigen Daten der endokrinen Langzeittherapie sowie das pro-aktive Ansprechen häufiger Nebenwirkungen und deren Linderung von großer Bedeutung.

Folgeschäden der stattgehabten Therapie (z. B. Neurotoxizität, Lymphödem etc.) sollten ebenfalls angesprochen und supportive Maßnahmen angeboten werden. Auch ist es wichtig, die Patientin über lebensstilverändernde Maßnahmen (Ernährung, Bewegung, Achtsamkeit) aufzuklären und auf Möglichkeiten der Komplementärmedizin hinzuweisen.

Achten Sie auf die Adhärenz zur endokrinen Therapie!

Eine psychosoziale Unterstützung ist allen jungen Patientinnen anzubieten. Partner, Kinder und andere Familienangehörige sind bei Bedarf mit einzubeziehen, ggf. über Spezialangebote wie eine Familiensprechstunde.

Generell sollten soziale Belange wie Wiederaufnahme der Berufstätigkeit, Veränderung von Familienplanung, Partnerschaft und finanzieller Situation durch die Erkrankung in der Beratung nicht außer Acht gelassen und auch hier unterstützende Maßnahmen angeboten werden. Hinsichtlich der Familienplanung ist eine Beratung bezüglich nicht-hormoneller Kontrazeption, zum anderen aber auch bezüglich einer angestrebten Schwangerschaft erforderlich. Von einer Schwangerschaft ist – unabhängig vom Hormonrezeptorstatus der Tumorerkrankung – nicht abzuraten [9]. ■

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Breast cancer in young women

Breast cancer / young patients / fertility preservation / premenopausal patients

→ **Für die Verfasser:**

Dr. med. D.-Maximiliane Burgmann
Brustzentrum, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Univ. München, Marchioninistr. 15, D-81377 München, E-Mail: Maximiliane.burgmann@med.uni-muenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die Inzidenz des Mammakarzinoms bei jungen Frauen ist in den letzten Jahren gestiegen.
2. Jede Veränderung in der Brust muss diagnostisch abgeklärt werden.
3. Ungünstige Tumorbiologie und höheres Tumorstadium steigern die Wahrscheinlichkeit, dass eine aggressive Therapie notwendig ist.
4. Die operative und systemische Therapie ist altersunabhängig und hängt von dem TNM-Stadium, der Tumorbiologie und dem Patientinnenwunsch ab.
5. Bei jungen Patientinnen steht der Erhalt der Fertilität bzw. die Realisierung eines Kinderwunsches nach der Therapie im Fokus. Die Fertilitätsprotektion wird daher bei jeder Patientin angesprochen.
6. Eine genetische Beratung sollte in jedem Fall angeboten werden.
7. Die beidseitige Mastektomie hat bisher keinen Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt.
8. Bei jungen Patientinnen besteht ein hoher Bedarf an supportiven Maßnahmen wie Beratung zur Berufstätigkeit, Lebensstilveränderung und Komplementärmedizin. Die Familie ist immer mit einzubeziehen.

Literatur

1. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast*. 2017;35:203-17.
2. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):52-62.
3. Leclere B, Molinie F, Tretarre B, Stracci F, Dautbisse-Marliac L, Colonna M, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(5):544-9.
4. Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, Di Costanzo F, Rulli E, Floriani I, et al. Biological characteristics and medical treatment of breast cancer in young women—a featured population: results from the NORA study. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:534256.
5. Banz-Jansen C, Heinrichs A, Hedderich M, Waldmann A, Dittmer C, Wedel B, et al. Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):489-93.
6. Society AC. Breast cancer facts & figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society. 2013.
7. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1190-6.
8. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D, Sun CC, Daniels MS, Lu KH, et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4214-20.
9. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms
AWMF-Registernummer: 032-045OL
2018;Langversion 4.1
10. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, Wallely BA, Ribí K, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3113-22.
11. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (</=40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast*. 2015;24(3):175-81.
12. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566. doi:10.1093/annonc/mdz012
13. Schmid, Peter; Adams, Sylvia; Rugo, Hope S.; Schneeweiss, Andreas; Barrios, Carlos H.; Iwata, Hiroji et al. (2018): Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. In: *New England Journal of Medicine* 379 (22), S. 2108–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
14. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials. *Breast*. 2013;22:314-9.
15. Cardoso F, SenkusE, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-1657