

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

## Nebenwirkungen der Therapie

# Nebenwirkungen der Therapie

- **Version 2004:**  
**Jackisch / Göhring / Souchon**
- **Version 2005 - 2009:**  
**Costa / Friedrichs / Lisboa /  
Nitz / Stickeler**
- **Version 2010:**  
**Bischoff / Untch**

# Toxizitäts-Beurteilung

## Akute Toxizität nach WHO<sup>1</sup> oder NCI-CTC<sup>2</sup>

### Grad

---

- 0 keine
- 1 mild
- 2 mäßig
- 3 ausgeprägt
- 4 lebensbedrohlich

### Notwendige Informationen

---

- Beteiligte Organe
- Art der Toxizität
- Zeitintervall nach Behandlung
- Effekt auf den Allgemeinzustand
- Behandlungsnotwendigkeit
- Erreichen einer Verbesserung

## Langzeittoxizität

Keine allgemeines kategorisiertes  
Bewertungssystem

# Anti-Cancer Drugs – Akute Toxizitäten I

© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

	Hämatologi- sche Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haarverlust	Stomatitis	Kardio- toxizität	Nieren- toxizität	Leber- toxizität
<b>Cyclophosphamide</b>	++	++	+++	+	++ <sup>1</sup>	++ <sup>1</sup>	
<b>Methotrexate</b>	++	+	+	++	+ <sup>2</sup>	++ <sup>1</sup>	+
<b>5-Fluorouracil</b>	++	++		++	+ <sup>2</sup>		
<b>Carboplatin</b>	++	++	+			++	
<b>Cisplatin</b>	+	+++				+++	
<b>Capecitabine</b>	+	+		+			
<b>Gemcitabine</b>	++	+		+			+
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	++	++	+++	++	+		
<b>Pegliposomal Doxorubicin</b>	++	++	+	+++	(+)		
<b>Liposomal Doxorubicin</b>	++	++	+	++	(+)		
<b>Mitoxantrone</b>	++	++	+++	++	+		
<b>Paclitaxel</b>	++	+	+++	+			+
<b>nab-Paclitaxel</b>	+	+	+++				+
<b>Docetaxel</b>	++	+	+++	++			
<b>Vinorelbine</b>	++		(+)	+			
<b>Lapatinib</b>		(+)			(+)		+



# Anti-Cancer Drugs – Akute Toxizitäten II

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

	Allergie	Blasen- toxizität	Neuro- toxizität	Kutane Toxizität	Durch- fall	Hand-Fuß- Syndrom	Sonstiges
<b>Cyclophosphamide</b>	+	+ <sup>4</sup>	+ <sup>5</sup>	+			SIADH
<b>Methotrexate</b>	+		+	++			
<b>5-Fluorouracil</b>				+	++	++ <sup>6</sup>	
<b>Carboplatin</b>							
<b>Cisplatin</b>			+++				
<b>Capecitabine</b>					++	++	
<b>Gemcitabine</b>							Flue-like Synd., Ödem
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	+						Paravasate
<b>Liposomal Doxo.</b>	+			+			
<b>Pegliposomal Doxo.</b>	+			+++			
<b>Mitoxantrone</b>				++			140 mg/m <sup>2</sup>
<b>Paclitaxel</b>	+++ <sub>7</sub>		++ <sup>8</sup>		+		Myalgie
<b>nab-Paclitaxel</b>	+		++		++		Myalgie
<b>Docetaxel</b>	++		+	++ <sup>9</sup>	+		Myalgie, Flüssigkeits- retention, Nagel- Tox.
<b>Vinorelbine</b>			++				Thrombophle.
<b>Lapatinib</b>				++	++		CYP-Interaktion

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Langzeittoxizität Kardiotoxizität I

Oxford / AGO  
LOE / GR

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

- |  |    |   |   |
|--|----|---|---|
| ➤ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m <sup>2</sup> kumul. Dosis) | 2b | B |   |
| ➤ Liposomale Anthrazykline (Doxorubicin) induzieren weniger Kardiotoxizität  | 1b | B |   |
| ➤ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität:   | 2b | B |   |
| ➤ Alter > 65   |    |   |   |
| ➤ Übergewicht (> 27 kg/m <sup>2</sup> )  |    |   |   |
| ➤ Hypertonus   |    |   |   |
| ➤ Hypercholesterinämie   |    |   |   |
| ➤ Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF)   |    |   |   |
| ➤ Diabetes mellitus  |    |   |   |
| ➤ Überwachung der Herzfunktion:<br>Echokardiographie (LVEF oder SF in %)   | 3b | C | + |

# Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

## Kardiale Toxizität

➤ Trastuzumab simultan zur Radiotherapie	2b	B	+
➤ Trastuzumab simultan zu Epirubicin*	2b	B	+/-
➤ Trastuzumab simultan zu Doxorubicin*	2b	B	-
➤ Anthrazykline simultan zur Radiotherapie	2c	C	-

## Risiko Brustparenchymfibrosen

➤ Tamoxifen simultan zu Radiotherapie	3	C	+
➤ Chemotherapie simultan zu Radiotherapie	1b	B	-

# Side Effects of Trastuzumab

## Algorithm in Case of Cardiac Toxicity



© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

Symptoms	LVEF	Trastuzumab	LVEF Monitoring	Therapy
asymptomatic	Slightly decreased	Continue	Check within 4 weeks	Consider b-blocker
	Decreased below 45%	Reconsider Continue if M1 Stop if M0	Check within 2–4 weeks ➤ Improved: further monitoring ➤ Not improved: stop Trastuzumab	Consult cardiologist
	Decreased below 30%	Interrupt	Check within 2 weeks ➤ Improved to > 45%: cont. Trastuzumab ➤ Not improved: stop Trastuzumab	Consult cardiologist
symptomatic	Slightly decreased	Continue	Check within 4 weeks	Exclude anemia
	Decreased below 45%	Reconsider Continue if M1 Stop if M0	Check within 2–4 weeks ➤ Improved: further monitoring ➤ Not improved: stop Trastuzumab	Consult cardiologist
	Decreased below 30%	Stop		Consult cardiologist

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Modified acc. to Keefe DL, Cancer 2002

# Sekundäre Malignome I

**Oxford  
LoE / GR**

- **Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten** **2a**
- **Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für sekundäre Leukämien auf 0,2 – 0,4 % innerhalb von 10 bis 15 Jahren** **2a**
- **Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und für eine sekundäre Leukämie auf 0,2 – 1,7 % innerhalb von 8 bis 10 Jahren** **2**
- **Die Radiotherapie erhöht das Risiko einer sekundären Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2 – 0,4 %** **2b**
- **Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms** **2b**

# Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford  
LoE

---

- **Das Risiko für sekundäre Malignome ist bei Einsatz moderner Radiotherapie-Techniken niedrig und sollte sie, wenn indiziert, nicht verhindern.** 2b
- **Eine Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) kann das Risiko für eine ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (Auftreten 10 Jahre nach PMRT)** 1a
  - **Erhöhtes Risiko besonders für Raucher** 2b
- **Eine PMRT kann das Risiko für ein Ösophaguskarzinom mäßiggradig anheben, wahrscheinlich in Zusammenhang mit Rauchen, Alkohol und chronisch-entzündlichen Erkrankungen (nicht zutreffend, wenn moderne RT-Techniken eingesetzt worden sind)** 2b<sup>a</sup>

# (Chemotherapie assoziierte) Amenorrhoe (CRA)

Oxford  
LoE

---

- **CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein**
- **Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime**
- **CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität**
- **Adjuvante endokrine Therapie induziert reversible Amenorrhoe, verschiebt aber die Konzeption in eine weniger fertile Phase**
- **Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter/Therapiedauer** **2b**
- **Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert** **2b**

**Synonyma: Chemotherapie/Therapie-induzierte Amenorrhoe (TIA/CIA)**

# (Chemotherapie assoziierte) Fatigue

Oxford  
LoE

- **Große Variationen der gemessenen Fatigue und der Dauer des Follow-up**
- **Keine Daten nach Jahr 10**
- **Fatigue und/oder Unterschiede der Grade von Fatigue bleiben ein wichtiger klinischer Faktor im Jahr 5**

4

# Nebenwirkungen und Toxizitäten endokriner Substanzen I

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

	Sehstörungen	Osteoporose	Zerebro- vaskuläre Ereignisse *	Fraktur	Kardiale Risiko	Kognitive Funktion
<b>SERMs</b>	(+)		+			
<b>AI 3rd Gen*</b>		+		+	+	(+)
<b>SERD</b>		+		+		
<b>GnRH-a</b>		+		+		

	Arthralgie Myalgie	Hitze- wallungen	Blutungs- störungen *	Endo- metrium	Thrombose	Fettstoff- wechsel- veränd.
<b>SERMs</b>	(+)	+	+	+	(+)	
	(+)	+	+	+		
<b>Als</b>	+	(+)				(+) Letrozol Anastrozol
<b>SERD</b>						
<b>Goserelin</b>	(+)	+				

# Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Db)

Oxford  
LoE

- **Nierenfunktionsstörungen durch IV-Amino-Bisphosphonate** 2b
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter IV-BPs und Denosumab (ca. 2% F/U 17m)** 2b
- **Akute Phase Reaktion (IV Amino-BPs und Denosumab) 10-30%** 2b
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2-10%** 2b

**Bei adjuvanter Bisphosphonattherapie wurden, außer Akute-Phase-Reaktionen, keine gravierende Nebenwirkung gesehen.**

# Empfehlungen zur die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

**Oxford LoE: 4**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Unter Bisphosphonattherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen, mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonattherapie, falls möglich**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**

**Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen extrem gering**

# Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten

Drug	Akute Phase Reakt.	Renal Tox.	Obere GI-NW	Diar- rhoe	ONJ	
Clodronate 1500 i.v.	0	+	0	0	0	
Clodronate 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-A
Ibandronate 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Amino
Ibandronate 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	
Zoledronate 4 mg i.v.	+	+	0	0	+	
Pamidronate 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	
Zoledronate 4 mg i.v. q6m	0	0	0	0	0	

# Nebenwirkungen und Toxizität – „Small Molecules“ / Antikörper

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

## ➤ Trastuzumab:

- Grippe-ähnliche Symptome bei erster Gabe
- Kardiotoxizität, Herzinsuffizienz (G 3/4 ca. 4 %)

## ➤ Lapatinib:

- Diarrhoe, Ausschlag, Fatigue

## ➤ Bevacizumab:

- Hypertonie, Fatigue, Blutungen (<2 %), Proteinurie