

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Versionen 2002 – 2020:**

**Dall / Fehm / Harbeck / Jackisch / Janni / Loibl / Lux/
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Schmidt /
Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomayer /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**

- **Version 2021:**

Albert / Kümmel

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugt

■	HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“	
■	Endokrine Therapie ohne Chemotherapie	++
■	HR+/HER2- mit „hohem Risiko“	
■	Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)	+
■	Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime)	++
■	Anschließend endokrine Therapie	++
■	HER2+	
■	Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT)	++
■	Sequentielles AT-basierte Chemotherapie mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Therapie	++
■	Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit anti HER2-Therapie	++
■	Triple-negativ (TNBC)	
■	Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w)	+
■	Dosisdichte sequentielle AT-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata)	++
■	Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie	+
■	Neoadjuvante Chemotherapie mit ICPI (Immun-Check-Point-Inhibitoren)	+/-*

* Studienteilnahme empfohlen

Adjuvante Chemotherapie: TNBC

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Indikation zur Chemotherapie bei nodalnegativer Erkrankung

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

2b	B	++
2b	B	+
2b	B	-

Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)**
- **Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)**
- **„Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert**
- **Wenn Anthrazykline nicht gegeben werden können**
 - Docetaxel plus Cyclophosphamid
 - Paclitaxel mono wöchentlich
 - CMF
- **Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	+
1b	B	+/-
1b	B	+
1b	B	+/-
1a	A	+/-
1b	B	-

Gray R et al., Lancet 2019

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG)

Increasing the dose-density of adjuvant chemotherapy: an EBCTCG meta-analysis

Same chemotherapy drugs and doses (**n = 10,004**)

Recurrence-free survival: 10-y Gain 4.3% (95%-C.I. 2.2 – 6.5)

(RR = 0.83; 95%-C.I. 0.76 – 0.91; $p < 0.0001$)

Overall survival: 10-y Gain 2.8% (95%-C.I. 0.8 – 4.8)

(RR = 0.86; 95%-C.I. 0.77 – 0.96; $p = 0.0054$)

ER negative: **10-y Gain 4.7%** (95%-C.I. 2.3 – 7.1)

ER positive: **10-y Gain 3.1%** (95%-C.I. 1.5 – 4.7)

Empfohlene dosis-dichte und / oder dosis-eskalierte, sequentielle adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$
- $NabPac_{125} \times 8-12 \rightarrow E_{90}C \text{ q2(3)w} \times 4$

Dosis-dichtes und dosis-eskaliertes Regime ($N \geq 4+$)

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2000} \text{ q2w}$

Oxford

LoE GR AGO

1b	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	B	++
1b	B	+
1b	A	++

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

*Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Anthrazyklin-/ Taxan-basierte Regime

- *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC → D qw3
 - *EC → D qw3
 - DAC
- $A_{60}C \text{ q3w x 4} \rightarrow D_{100} \text{ x 4}$
 $E_{90}C \text{ q3w x 4} \rightarrow D_{100} \text{ x 4}$
 $D_{75}A_{50}C \text{ q3w x 6}$

Anthrazyklin-freie Regime

- DC entspricht EC → D
 - DC >> 4 x AC
 - Pac mono
 - CMF
- $D_{75} C_{600} \text{ x 6}$
 $D_{75} C_{600} \text{ x 4}$
 $P_{80} \text{ q1w x 12}$

Taxan-freie Schemata (bei pN0)

- $FE_{100}C \text{ x 6}$
- $F_{500}E_{100}C_{500} \text{ x 6}$

Oxford

LoE GR AGO

2b	B	++
1b	A	++
1b	A	+
1b	B	+
1b	A	+
1b	B	+
1b	B	+/
1a	A	+/
2b ^(a)	B	+

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Capecitabin-haltige Therapie bei TNBC	1a	B	+/-
■ adjuvant/neoadjuvant (zusätzlich zur Standardtherapie)	1a^a	A	+/-
■ postneoadjuvant bei non-pCR*	1a^a	A	+
■ Platin-Zugabe zu			
■ Anthrazyklin-freier adjuvanter Therapie bei TNBC	1b	B	+
■ Anthrazyklin-haltiger adjuvanter Therapie bei TNBC	5	D	+/-
■ Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC/AC-Pac	1b	A	--

*ohne Carboplatinvorbehandlung

Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy

Meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials (n=15,457)

HR for DFS overall 0.952 (95%-C.I. 0.895-1.012, p=0.115)
 X add. 0.888 (95%-C.I. 0.817-0.965, p=0.005)
 X instead 1.035 (95%-C.I. 0.945-1.134, p=0.455)

HR for OS overall 0.892 (95%-C.I. 0.824-0.965, p=0.005)
 X add. 0.837 (95%-C.I. 0.751-0.933, p=0.001)
 X instead 0.957 (95%-C.I. 0.853-1.073, p=0.450)

Significance only for TNBC overall DFS 0.886 (95%-C.I. 0.789-0.994, p=0.040)
 OS 0.828 (95%-C.I. 0.720-0.952, p=0.008)
 X add.: DFS 0.818 (95%-C.I. 0.713-0.938, p=0.004)
 OS 0.778 (95%-C.I. 0.657-0.921, p=0.004)

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Trastuzumab + Pertuzumab

- pN+
- pN-

■ Trastuzumab bei nodal-negativer Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford

LoE GR AGO

1b^a B +

1b^a B +/-

1a A ++

2b B +

2b B +/-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab/Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Beginn der Therapie

- Simultan mit Taxanen
- Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie
- s.c. = i.v.

Dauer

- Für 1 Jahr
- Für 0,5 Jahre (Trastuzumab)
- Für 2 Jahre

Oxford

LoE GR AGO

1a A ++

1b B +

1a A ++

1a A ++

1a A +

1b A -

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Trastuzumab simultan mit

- Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC
- P q1w 12 x bei pT < 2 cm, pN0
- Docetaxel und Carboplatin

Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit

- Mit Paclitaxel q1w (oder Docetaxel q3w) nach EC /AC
- Mit Docetaxel + Carboplatin
- Mit Taxan dosis-dicht

Radiotherapie simultan zu Trastuzumab/Pertuzumab

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	+
1b	A	+
1b	B	++
1b	B	+
2b	B	+
2b	B	+

Adjuvante Therapie mit weiteren zielgerichteten Substanzen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Lapatinib**
 - (verzögerte adjuvante Therapie)
- **Lapatinib + Trastuzumab**
- **Neratinib* 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab
(HR-positiv)**
- **Bevacizumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b^a	B	-
1b	B	-
1b^a	B	-
1b	B	+
1b	B	--

*kombiniert mit endokriner Standardtherapie

Postneoadjuvante Therapie HER2-negativ

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

HR positiv (pCR und non-pCR)

- Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)
- Capecitabin (bei non-pCR)
- Endokrine Therapie + Abemaciclib
- Endokrine Therapie + Palbociclib

Triple negative (TNBC) (bei non-pCR)

- Capecitabin (bis zu 8 Kurse)**
- Experimentelle postneoadjuvante Therapien innerhalb von Studien

Oxford

LoE GR AGO

1a	A	++
3b	C	+/-
2b	B	+/-*
1b ^a	B	-*

1b	B	+
5	D	+

* Studienteilnahme empfohlen

** Studienlage ohne platinbasierte Vortherapie

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

pCR

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv)*

non-pCR

- T-DM1
- Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv)
- Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

Oxford

LoE GR AGO

2a C ++

2b C +

2b B -

1b B +

2b B +/-

2b C +/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

Biosimilars

Generelle Überlegungen

Biosimilars, die in der Therapie (z.B. Trastuzumab) und Supportivtherapie des Mammakarzinoms (z.B. GCSF) eingesetzt werden, müssen vor dem Einsatz in der täglichen Routine den von den Zulassungsbehörden (EMA, FDA) geforderten Entwicklungs- und Zulassungsprozess erfolgreich durchlaufen haben.*

* Nach: Thill M et al. Einführung und Verwendung von biosimilaren Antikörpern in der Therapie des Mammakarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018;78(1):41-44