

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen* beim metastasierten Mammakarzinom

- * Es werden nur Substanzen mit publizierten Studienergebnissen basierend auf zumindest einer publizierten Studie Phase III oder IIb berücksichtigt.

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Versionen 2002–2020:

Albert / Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lüftner / Lux / von Minckwitz / Möbus
/ Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmutzler / Schneeweiss / Schütz /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch

■ Version 2021:

Jackisch / Schmidt

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

	Oxford LoE
■ Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in Studien gezeigt	1b
■ Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)	1b
■ Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt	1b

Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarziom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ET)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ET, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression \geq 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Endokrine Therapie	ER/PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
	autokrine Rezeptormutation (ESR1)	2b	B	+
■ Alpelisib	PIK3CA Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
■ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
■ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 positivity# (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
■ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
■ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
■ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien; # Siehe auch Kapitel „Pathologie“

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

- **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index***
- **Indiziert bei**
 - **langsame, nicht lebensbedrohliche Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokrin-basierter Therapie**

- **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **ausgeprägten Symptomen**
 - **viszeraler Krise (ABC 5-Definition)**
 - **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

***Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität**

Definition of visceral crisis (ABC 5)

- **Visceral crisis** is defined as severe organ dysfunction, as assessed by signs and symptoms, laboratory studies and rapid progression of disease. Visceral crisis is not the mere presence of visceral metastases but implies important organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

GR: A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen)**
- **Regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, subjektiver und objektiver Toxizitäten, des AZ und von Symptomen**
- **Dosierung entsprechend publizierten Protokollen**
- **Beurteilung der Tumorlast ca. alle 2 Monate, d.h. alle 2–4 Zyklen; bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel**

Metastasiertes Mammakarzinom

Dauer der Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt		1a	A	++
	■ Therapie bis zur Progression	2b	B	+
	■ Therapie bis zum besten Ansprechen	2b	B	+/-
	■ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression	2b	B	+/-
■ Therapiestopp bei		1c	A	++
	■ Progression			
	■ Nicht tolerabler Toxizität			

*Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Systemtherapie beim mBC

Allgemeine Überlegungen

AGO: ++

- **Teilnahme an Studien wird empfohlen**
- **Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:**
 - ER/ PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status, PIK3CA, ggf. MSI, NTRK, andere (siehe Mutationsdiagnostik)
 - Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)
 - Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie
 - Progressionsfreies Intervall und Remission der vorherigen Therapie
 - Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen
 - Geschätzte Lebenserwartung
 - Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)
 - Erwartungen und Präferenzen der Patientinnen/Patienten

mBC - HER2-negativ/HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

		Oxford LoE	GR	AGO
■	Monochemotherapie			
■	Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
■	Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
■	Vinorelbin	3b	B	+
■	Capecitabin	2b	B	+
■	Nab-Paclitaxel	2b	B	+
■	Polychemotherapie:			
■	A + T	1b	A	++
■	Paclitaxel + Capecitabin	2b	B	+
■	Docetaxel + Capecitabin nach adj. A	1b	A	+
■	T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
■	A + C oder A _{lip} + C	1b	B	++

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

- **Paclitaxel (q1w)**
- **Docetaxel q3w**
- **Capecitabin**
- **Nab-Paclitaxel**
- **Peg-liposomales Doxorubicin***
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin**

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

* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

mBC HER2-negativ / HR-positiv

Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge***
- **Anthrazyklin Re-Challenge***
- **Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)**
- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+
3b	C	+
2b	B	+
2b	B	+/-

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Triple negative mBC PD-L1+ unabhängig von Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC ≥ 1 [#]**
(wenn TFI ≥ 12 Monate)
- **Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC ≥ 1 [#]**
- **Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS ≥ 10 [#]**
(wenn TFI ≥ 6 Monate)
- **Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemotherapie
ohne Immun-Vorthherapie) bei CPS ≥ 20 [#]**

Oxford

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

[#] (siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabine

TFI = Therapie-freies Intervall

Triple negative mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie
- Sacituzumab Govitecan (nach Vorbehandlung mit mind. 2 Standardtherapielinien)
- Carboplatin (vs. Docetaxel)
- Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)
- Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)

Oxford

LoE	GR	AGO
1b	B	+
1b ^a	B	+
1b	B	+/-
1b	A	+
2b ^a	B	+

mBC mit Mutation für *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)
 - HER2-negativ, *BRCA 1/2* Keimbahnmutation
 - Olaparib
 - Talazoparib
 - Somatische *BRCA 1/2* Mutation (Keimbahntestung Standard)
 - Olaparib
 - *PALB2* Keimbahnmutation
 - Olaparib

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
1b	B	+
1b	A	++
1b	B	++
2b	B	+/-
2b	B	+/-

Metastasiertes Mammakarzinom

Bevacizumab beim HER2-neg. mBC

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ 1st line in Kombination mit:

- Paclitaxel (wöchentlich)
- Capecitabin
- Anthracyklinen
- Nab-Paclitaxel
- Docetaxel (dreiwöchentlich)

■ Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev

■ 2nd line in Kombination mit:

- Taxanen
- Capecitabin
- Gemcitabin oder Vinorelbin

■ Ab 2nd line als Behandlung durch multiple Linien

Oxford

LoE GR AGO

1b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b ^a	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
1b	B	-

HER2-pos. mBC

Therapie nach Trastuzumab oder ohne Vorbehandlung (+ Chemotherapie)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	C	+
▪ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab	3b	B	+
▪ 1 st line Chemotherapie* + Trastuzumab	1b	B	+
▪ TBP: 2 nd line Capecitabin + Trastuzumab	2b	B	+
▪ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+
▪ Taxan + Lapatinib	1b	B	+/-
▪ Taxan + Trastuzumab + Everolimus	1b	B	-

* Taxane; Vinorelbine; Paclitaxel/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel,

HER2-pos. mBC

weitere Therapiemöglichkeiten nach Trastuzumab

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)	2b	B	+
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor)	2b	B	+
■ Trastuzumab mono	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-*
■ Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-*
■ AI + Trastuzumab + Pertuzumab			+
■ Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant	2b	B	+/-*
■ Trastuzumab + Pertuzumab			+/-

* siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

HER2-pos. mBC

Therapie nach Trastuzumab/Pertuzumab

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ T-DM 1	1b	A	++
■ TBP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab	2b	B	+
■ 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab	5	D	+/-
+ Pertuzumab (falls noch nicht gegeben)			
■ Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab	5	D	+
■ Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab	1b^a	B	+/-
■ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+

* e.g. Vinorelbin; Taxane/Carboplatin; Capecitabin/Docetaxel (Toxizität!)

HER2-pos. mBC

Therapie nach T-DM 1

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin	1b	B	++
■ Neratinib + Capecitabin	1b	B	+
■ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+
■ Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	B	+/-
■ Trastuzumab Deruxtecan	2b	B	+
■ Experimentelle Anti-HER2-Regime	5	D	+

Metastasiertes Mammakarzinom

Lapatinib beim HER2-positiven mBC

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ In Kombination mit

- Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen (HR neg.)
- Paclitaxel als 1st line
- Capecitabin als > 2nd line
- Vinorelbin
- AI bei ER positiver Erkrankung

■ bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabin

Oxford

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

2b	B	+
1b	B	+/-
1b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
2b	B	+/-

Immundiagnostik und Immuntherapien

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Immundiagnostik

- Tumorgewebe: Bestimmung PD-L1 IC-Status beim TNBC
- Blut: Bestimmung von immunologischen Parametern

■ Systemische Immuntherapien

- Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line TNBC, PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$
- Atezolizumab + Paclitaxel first line TNBC, PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$
- Pembrolizumab + Chemo* bei TNBC & PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$
- Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemotherapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS $\geq 20^{\# 1}$

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+
5	D	--
1b	B	+
1b ^a	B	-
1b	B	+/-
1b ^a	B	+/-

(siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

¹ CAVE: keine Zulassung