



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**
**Albert / Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner / Lux / von Minckwitz /
Möbus / Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt / Schmutzler /
Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**
- **Version 2024:**
Park-Simon / Schmidt

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

1b

1b

1b

Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarziom

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**



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

Marker zur Indikationsstellung

| Therapie | Faktor | Oxford | | |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|-----|
| | | LoE | GR | AGO |
| ▪ Endokrine Therapie | ER / PR (Primärtumor, besser Metastase) | 1a | A | ++ |
| | Ansprechen auf vorherige Therapie | 2b | B | ++ |
| ▪ Elacestrant | autokrine Rezeptormutation (<i>ESR1</i>) (Metastase, Plasma) | 1b | B | ++ |
| ▪ Alpelisib | <i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma) | 1b | A | ++ |
| ▪ Capivasertib | <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma) | 1b | A | + |
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan | HER2-low oder HER2-positiv | 1b | A | ++ |
| ▪ Chemotherapie | Ansprechen auf vorherige Therapie | 1b | A | ++ |
| ▪ Anti-HER2- Therapie | HER2 (Primärtumor, besser Metastase) | 1a | A | ++ |
| ▪ Checkpoint-Inhibitoren | PD-L1 Positivität [#] (IC, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase) | 1b | B | ++ |
| | MSI/TMB | 3 | C | + |
| ▪ PARP-Inhibitoren | <i>gBRCA1/2</i> -Mutation | 1a | A | ++ |
| | <i>sBRCA1/2</i> / <i>gPALB2</i> | 2b | B | + |

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index***
- **Indiziert bei**
 - langsamer, nicht lebensbedrohlicher 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 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemtherapie

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 2024.1D

| | Oxford | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt <ul style="list-style-type: none"> ■ Therapie bis zur Progression ■ Therapie bis zum besten Ansprechen ■ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression ■ Therapiestopp bei <ul style="list-style-type: none"> ■ Progression ■ Nicht tolerabler Toxizität | 1a | A | ++ |
| | 2b | B | + |
| | 2b | B | +/- |
| | 2b | B | +/- |
| | 1c | A | ++ |

* 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 (ggf. sBRCA-Status, ggf. PALB2), *PIK3CA*, *AKT*, *PTEN*, ggf. MSI, NTRK, ggf. *mESR1*, andere (siehe Mutationsdiagnostik NGS Panel präferiert)
 - 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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie (wenn indiziert)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

| | 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*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

| | Oxford | | |
|-----------------------------------------|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| Paclitaxel (q1w) | 1a | A | ++ |
| Docetaxel q3w | 1a | A | ++ |
| Capecitabin | 2b | B | ++ |
| Nab-Paclitaxel | 2b | B | ++ |
| Peg-liposomales Doxorubicin* | 2b | B | + |
| Eribulin | 1b | B | + |
| Vinorelbin | 2b | B | + |
| Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin | 1b | B | +/- |

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

mBC HER2-negativ / HR-positiv nach Vorbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Trastuzumab Deruxtecan (falls HER2-low)**
- **Sacituzumab Govitecan**
- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge****
- **Anthrazyklin Re-Challenge****
- **Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)**

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

* Siehe entsprechenden Zulassungstext hinsichtlich der Vorbehandlung

** Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

mBC - HER2-Negative / HR-Positive*

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

| | Trastuzumab Deruxtecan HR-pos / HER2-low (331 patients) | Hazard Ratio relative to control | Sacituzumab-Gov. HR-pos / HER2-neg (272 patients) | Hazard Ratio relative to control |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| previous lines of chemotherapy in mBC | all patients | | all patients | |
| 1 line | 61% | 0.66 for OS | 0% | |
| 2 lines | | | 44% | 0.85 for OS n.s. |
| ≥ 2 lines | 40% | 0.76 for OS n.s. | | |
| ≥ 3 lines | | | 60% | 0.75 for OS |
| PFS (months) | 9.6 | 0.37 | 5.5 | 0.66 |
| OS (months) | 23.9 | 0.69 | 14.4 | 0.79 |

www.ago-online.de

* Data from two different phase 3 studies with differently pretreated patients
kA: keine Angabe, n.s.: not significant, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival

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 2024.1D

| | Oxford | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$ (wenn TFI ≥ 6 Monate) | 1b | B | ++ |
| ■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ (wenn TFI ≥ 12 Monate) | 1b | B | + |
| ■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ | 1b ^a | B | - |
| ■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS $\geq 20^{\#}$ | 1b ^a | B | +/- |

(siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

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 2024.1D

- Sacituzumab Govitecan nach ≥ 2 TL
- Bevacizumab 1st line in Kombination mit
 - Paclitaxel (wöchentlich)
 - Capecitabin
 - Nab-Paclitaxel
- Carboplatin (vs. Docetaxel)
- Gemcitabin / Cisplatin (vs. Gem / Pac)
- Nab-Paclitaxel / Carboplatin (vs. Carbo / Gem)
- Trastuzumab Deruxtecan (bei HER2 low)

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

* gemäß Zulassungstext

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 2024.1D

- **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 | A | ++ |
| 2b | B | +/- |
| 2b | B | +/- |

HER2-pos. mBC

1st line ohne Vortherapie oder nach Trastuzumab

Oxford

LoE GR AGO

Primär metastasiert

| | | | |
|--------------------------------------------------|----|---|----|
| ▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b | A | ++ |
| ▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | ++ |
| ▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | C | + |

Nach Trastuzumab adjuvant (TFI > 6 Monate)

| | | | |
|--------------------------------------------------|----|---|----|
| ▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b | A | ++ |
| ▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | ++ |
| ▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | C | + |
| ▪ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab | 3b | B | + |

Nach ausschließlich Trastuzumab adjuvant (TFI ≤ 6 Monate)

| | | | |
|--------------------------------------------|----|---|-----|
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 4 | D | + |
| ▪ T-DM1 | 2b | B | +/- |
| ▪ Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab | 4 | D | +/- |

HER2-pos. mBC

1st line nach Trastuzumab / Pertuzumab +/- TDM-1

Oxford

LoE GR AGO

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant

| | | | |
|------------------------------------------------------------------|----|---|-----|
| ▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate) | 4 | D | ++ |
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 4 | D | + |
| ▪ T-DM1 (TFI < 6-12 Monate) | 5 | D | +/- |
| ▪ Capecitabin + Lapatinib | 1b | B | +/- |

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant und T-DM1 post-neoadjuvant

| | | | |
|------------------------------------------------------------------|---|---|-----|
| ▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate) | 4 | D | + |
| ▪ T-DXd | 5 | D | + |
| ▪ Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab | 5 | D | + |
| ▪ Capecitabin + Lapatinib | 5 | D | +/- |

HER2-pos. mBC

2nd line

Oxford

| | LoE | GR | AGO |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|------------|
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 1b | B | ++ |
| ▪ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vortherapie) | 1b | B | ++ |
| ▪ Tucatinib + T-DM1 | 1b | B | +/- |
| ▪ T-DM 1 | 1b | A | + |
| ▪ Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab | 1b | B | +/- |
| ▪ TBP: 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab | 2b | B | +/- |
| ▪ Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | +/- |
| ▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor) | 2b | B | +/- |

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)

HER2-pos. mBC

≥ 3rd-line

Oxford

In Abhängigkeit der Vortherapie (Substanz)

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab Deruxtecan
- T-DM 1
- Capecitabin + Trastuzumab / Lapatinib
- Capecitabin + Neratinib

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
| 1b | B | ++ |
| 1b | B | ++ |
| 1b | A | + |
| 1b | B | + |
| 1b | B | +/- |

HER2-pos. mBC

Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford

| | LoE | GR | AGO |
|---------------------------------------------------------------|-----------|----------|------------|
| ▪ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+) | 2b | B | +/- |
| ▪ Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+) | 2b | B | +/- |
| ▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+) | 2b | B | + |
| ▪ Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant | 2b | B | + |
| ▪ Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | +/- |
| ▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.) | 2b | B | + |
| ▪ Trastuzumab mono | 2b | B | +/- |