

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom

Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen bei metastasiertem Mammakarzinom



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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

- **Version 2002:**
von Minckwitz / Schaller / Untch
- **Version 2003–2013:**
**Bischoff / Dall / Fersis / Friedrichs /
Harbeck / Jakisch / Janni / Möbus / Rody /
Scharl / Schmutzler / Schneeweiss /
Schütz / Stickeler / Thomssen**
- **Version 2014:**
Bischoff / Janni

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Chemotherapie

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

Oxford / AGO
LOE / GR

- **In retrospektiven Analysen klinischer Studien wurde eine Verlängerung des Überlebens über die Zeit gezeigt** **2a**
- **Ein Überlebensvorteil wurde in einzelnen, prospektiv-randomisierten Studien nachgewiesen** **1b**
- **Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)** **1b**
- **Bei bestimmten Kombinationen von einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt** **1b**

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms Prädiktive Faktoren

Therapie	Faktor	Oxford / AGO		
		LOE	GR	
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Trastuzumab	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Bisphosphonate	Knochenmetastasen	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

(andere potentielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

* In klinischen Studien

Palliative Chemotherapie Ziele

Oxford LOE 1b

GR A

AGO ++

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

Mono-Chemotherapie:

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - **Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

Poly-Chemotherapie:

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **Ausgeprägten Symptomen**
 - **Lebensbedrohlichen Metastasen**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Palliative Systemtherapie

LoE 1c

GR A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten (Komorbiditäten))**
- **Regelmäßige Beurteilung 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. Die Beurteilung einer Zielläsion muss adäquat sein, bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel.**

Palliative Chemotherapie Dauer

Oxford / AGO
LOE GR

**Solange wie der therapeutische Index
positiv bleibt**

➤ Therapie bis zum besten Ansprechen

2b B +

➤ Therapie bis zur Progression

2b B +

➤ Wechsel auf alternatives Schema
vor einer Progression

2b B -

➤ Therapiestopp bei

1c A ++

➤ Progression

➤ Nicht zu beherrschender Toxizität

Chemotherapie beim mBC - Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl

AGO: ++

Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von:

- **ER/PR, HER2; Kombination mit Biologicals**
- **Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)**
- **Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen**
- **Biologisches Alter**
- **Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)**
- **Erwartungen und Präferenzen der Patienten**

mBC – HER2 negativ

Palliative Chemotherapie

Erstlinienbehandlung*

Oxford / AGO
LOE / GR

Mono-Therapie:

➤ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg.liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
➤ Docetaxel (q3w), Paclitaxel (q1w) (T)	1b	A	++
➤ Vinorelbin	3b	B	+
➤ Capecitabin	2b	B	+
➤ Nab-paclitaxel	2b	B	+
➤ Ixabepilone	1b	B	-

Poly-Chemotherapie:

➤ A + T	1b	A	++
➤ Paclitaxel + Capecitabin	2b ^a	B	+
➤ Docetaxel + Capecitabin nach adj. A	1b	A	+
➤ T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
➤ (F) + A + C oder A _{lip} + C	1b	B	++
➤ CMF(1+8)	2b	B	+/-
➤ BMF (Bendamustin)	1b	B	+/-
➤ Ixabepilone + Capecitabin	1b	B	+/-

Berücksichtigung der Vorbehandlung:

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

Palliative Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

Oxford / AGO
LOE / GR

➤ Docetaxel q3w	1a	A	++
➤ Paclitaxel q1w	1a	A	++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	++
➤ Peg-liposomales Doxorubicin	2b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+
➤ Docetaxel + Peg-liposomales Doxo	1b	B	+/-
➤ Etoposid / Cisplatin	2b	B	+/-

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

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

Palliative Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin- Vorbehandlung



Oxford / AGO
LoE / GR

➤	Experimentelle Therapien in Studien		++
➤	Capecitabin	2b	B ++
➤	Eribulin	1b	B ++
➤	Vinorelbin	2b	B ++
➤	(Peg)-liposomales Doxorubicin	2b	B +
➤	Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin	2b	B +/-
➤	Gemcitabin + Capecitabin	2b	B +/-
➤	Gemcitabin + Vinorelbin*	1b	B -
➤	Ixabepilone + Capecitabin*	1b	B -

***Cave Neutropenie / Therapeutischer Index!**

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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Triple-negatives metastasiertes Mammakarzinom (TNBC: ER-,PR-,HER2-)

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ➤ Chemotherapie wie bei ER pos. HER2 neg. Pat. | | | ++ |
| ➤ Experimentelle Therapien innerhalb von Studien | | | ++ |
| ➤ Platinanaloga-basierte Regime | 4 | C | +/- |
| ➤ Bevacizumab in Kombination mit Zytostatikatherapie | 2b | B | + |

Zielgerichtete Substanzen, bei anderen Entitäten zugelassen – HER2 negatives Mammakarzinom



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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Sorafenib	1b	B	-
➤ Sunitinib	1b	B	-
➤ Ramucirumab + Chemotherapie	1b^a	B	-*
➤ Vandetanib	1b	B	--*

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **1st line in Kombination mit:**

➤ Paclitaxel (wöchentlich)

1b B +

➤ Capecitabine

2b B +

➤ Anthracyklinen

2b B +/-

➤ Nab-Paclitaxel

2b B +/-

➤ Docetaxel (dreiwöchentlich)

1b B +/-

➤ **2nd line in Kombination mit:**

➤ Taxanen

1b B +/-*

➤ Capecitabine

1b B +/-*

➤ Gemcitabine oder Vinorelbine

1b B -

*Studienteilnahme empfohlen

Erstlinientherapie beim HER2 pos. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
➤ Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	5	D	+
➤ T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach Taxan und Trastuzumab)	2b	B	+
➤ 1 st -Line Chemotherapie* + Trastuzumab	1b	B	+
➤ Trastuzumab mono	2b	B	+/-
➤ Taxan + Lapatinib	1b ^a	B	+/-
➤ Trastuzumab + Aromatase Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**
➤ Lapatinib + Aromatase Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**

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

**siehe Kapitel Endokrin +/- targeted

Zweitlinientherapie bei HER2 pos. metastasierten Mammakarzinom (Vorbehandlung mit Trastuzumab)



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

Guidelines Breast
Version 2014.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ T-DM 1	1b	A	++
➤ Capecitabine + Lapatinib	1b	B	+
➤ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)	2b	B	+
➤ TBP: 2nd-Line Chemotherapie + Trastuzumab	2b	D	+
➤ Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab	5	D	+
➤ 2nd-Line Chemotherapie* + Trastuzumab + Pertuzumab	5	D	+/-
➤ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (ER+)	3b	B	+
➤ Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (ER+)	3b	B	+

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

*e.g. Vinorelbine; Taxane/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel (Toxizität!)

Further Line Therapie bei HER2 pos. metastasiertem Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

Vorbehandlung mit Trastuzumab

- **T-DM 1**
- **Capecitabine + Lapatinib**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)**
- **Chemotherapie + Trastuzumab + („treatment beyond progression“)**
 - **Trastuzumab + Pertuzumab**
 - **Vinorelbine + Trastuzumab + Everolimus**

1b A ++

1b B +

2b B +

2b B +

2b B +

1b B +/-

Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.

- **Experimentelle Anti-HER2-Regime**

5 D +

Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO LoE / GR

➤ Als Monotherapie

- Nach zytostatischer Vorbehandlung
- Als 1st-line Therapie

1b	A	++
2b	B	+

➤ Als Kombinationstherapie

- Mit Taxanen (1st-line)
- Mit Paclitaxel / Carboplatin
- Vinorelbin (1st-line)
- Capecitabin / Docetaxel
- Andere zytotoxische Substanzen
- In Kombination mit Aromataseinhibitoren

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

➤ Als „treatment beyond progression“

- Mit Capecitabin
- Mit Lapatinib für schwer vorbehandelte Pat.

1b	B	+
2b	B	+

Therapiedauer und Dosierung:

- Beginn so früh wie möglich
- Therapie bis Progression
- Wöchentlich oder 3-wöchentlich

2b	B	++
1b	A	++
2b	C	++

Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

In Kombination mit

- | | |
|--|----------|
| ➤ Paclitaxel als 1 st line | 2b B +/- |
| ➤ Capecitabine als \geq 2 nd line | 1b B + |
| ➤ AI bei ER positiver Erkrankung | 2b B +/- |
| ➤ Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen | 2b B + |
| ➤ Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabine | 2b B +/- |

Palliative Hochdosis-Chemotherapie

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **Hochdosischemotherapie**

(Keine Therapie außerhalb
klinischer Studien!)

1a A - -

➤ **Dosisdichte Therapie**

(Keine Therapie außerhalb
klinischer Studien!)

1a A -