



# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## 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 2020.1D

- **Versionen 2002 – 2019:**  
Dall / Harbeck / Jackisch / Janni / Loibl / Lux/  
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Schmidt /  
Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomayer /  
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch
- **Version 2020:**  
Fehm / Stickeler

# Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

- 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 A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Th. ++
    - Anthrazyklin-freies, Platin-haltige Regime +
    - Anthrazyklin-freies, Taxan-haltige Regime +
- Triple-negativ (TNBC)
  - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
  - Dosisdichte sequentielle A/T-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
  - Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie +

# Adjuvante Chemotherapie: TNBC

## ■ 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 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
▪ <b>„Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Wenn Anthrazykline nicht gegeben werden können</b>			
▪ <b>Docetaxel plus Cyclophosphamid</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Paclitaxel mono wöchentlich</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>CMF</b>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>

# Gray R et al., Lancet 2019

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## 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\*

**Oxford**  
**LoE GR AGO**

## Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$

<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>

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

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2500} \text{ q2w}$

<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
-----------	----------	-----------

\* G-CSF obligat

# Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

\*Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Oxford		
LoE	GR	AGO

## Anthrazyklin-/ taxan-basierte Regime

▪ *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12		<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
▪ AC q3w x 4 → Pac q1w x 12		<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ AC → D      qw3	A <sub>60</sub> C q3w x 4 → D <sub>100</sub> x 4	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
▪ *EC → D      qw3	E <sub>90</sub> C q3w x 4 → D <sub>100</sub> x 4	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ DAC	D <sub>75</sub> A <sub>50</sub> C q3w x 6	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>

## Anthrazyklin-freie Regime

▪ DC entspricht EC → D	D <sub>75</sub> C <sub>600</sub> x 6	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ DC >> 4 x AC	D <sub>75</sub> C <sub>600</sub> x 4	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ Pac mono	P <sub>80</sub> q1w x 12	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ CMF		<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+/-</b>

## Taxan-freie Schemata (bei pN0)

▪ FE <sub>100</sub> C x 6	F <sub>500</sub> E <sub>100</sub> C <sub>500</sub> x 6	<b>2b<sup>(a)</sup></b>	<b>B</b>	<b>+</b>
---------------------------	--	-------------------------	----------	----------



# Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Capecitabine-haltige Therapie bei TNBC**
  - **generell**
  - **postneoadjuvant bei non-pCR\***
  
- **Platin-haltige adjuvante Therapie bei TNBC**
- **Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC/AC-Pac**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	+/-
1a <sup>a</sup>	A	-
1a <sup>a</sup>	A	+
5	D	+
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*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <b>Trastuzumab + Pertuzumab</b>			
■ pN+	1b <sup>a</sup>	B	+
■ pN-	1b <sup>a</sup>	B	+/-
■ <b>Trastuzumab bei nodal-negativer Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)</b>			
■ > 10 mm	1a	A	++
■ > 5–10 mm	2b	B	+
■ ≤ 5 mm	2b	B	+/-

- **Trastuzumab + Pertuzumab**

- pN+
- pN-

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

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

# Aphinity-Trial - Update

## Klinischer Benefit der dualen Blockade

HR (95%-KI) für IDFS			6-yr-IDFS rate		
Gruppe	Primäre Analyse (2017) *	Update (2019)**	Pertuzumab arm	Placebo arm	Absolute benefit 95%-KI
ITT	0,81 (0,66-1,00)	0,76 (0,64 -0,91)	90,6%	87,8%	2,8% (1,0-4,6)
N+	0,77 (0,62-0,96)	0,72 (0,59-0,87)	87,9%	83,4%	4,5% (1,9-7,1)
NO	1,13 (0,58-1,86)	1,02 (0,69-1,53)	95,0%	94,9%	0,1% (-2,0 -2,2)
HR pos	0,86 (0,56-1,13)	0,73 (0,59 – 0,92)	91,2%	88,2%	3,0% (0,8-5,2)
HR neg	0,76 (0,56-1,04)	0,83 (0,63-1,10)	89,5%	87,0%	2,5% (-0,7-5,6)

\* FU: 45,5 Monate; \*\* FU: 74,1 Monate

OS difference after 74.1 mths of median follow-up did not reach statistical significance

# Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

## 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**
- **Für 2 Jahre**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Simultan mit Taxanen	1a	A	++
Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie	1b	B	+
s.c. = i.v.	1a	A	++
Für 1 Jahr	1a	A	++
Für 0,5 Jahre	1a	A	+
Für 2 Jahre	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 2020.1D

## 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

	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 2020.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
<b>1b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	-
<b>1b</b>	<b>B</b>	-
<b>1b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	-
<b>1b</b>	<b>B</b>	+
<b>1b</b>	<b>B</b>	--

\*kombiniert mit endokriner Standardtherapie

# Postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b><u>HR positiv (pCR und non-pCR)</u></b>			
▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)	1a	A	++
▪ Capecitabin (bei non-pCR)	3b	C	+/-
<b><u>HER2 positiv (bei pCR)</u></b>			
▪ Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2a	C	++
▪ High risk (N+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
<b><u>HER2 positiv (bei non-pCR)</u></b>			
▪ T-DM1	1b	B	+
▪ Neratinib 1 Jahr* nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv)	3b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+/-
<b><u>Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)</u></b>			
▪ Capecitabin (bis zu 8 Kurse)**	1b	B	+

\* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

\*\* Studienlage ohne platinbasierter Vortherapie



# Biosimilars

## Generelle Überlegungen

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

**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

# Lieblingsdia Nr.12

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

1. Postneoadjuvant Capecitabine bei triple negativ / non PCR / platinfreier NST
2. Dosisdichte Chemotherapie mit verbesserten DFS und OS bei HER2 negativem MammaCA
3. Adjuvante duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab bei pN1 indiziert