

# 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

## Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

# Neoadjuvante systemische Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Versionen 2002–2019:**

**Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fersis / Friedrich / Göhring /  
Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux /  
von Minckwitz /  
Müller / Mundhenke / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Untch**

- **Version 2020:**

**Jackisch / Schneeweiss**

# 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 NST)
    - 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

++

+

++

++

++

++

+

+

+

++

+

# HER2+ frühes Mammakarzinom

## Neo-/adjuvante und postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

### Adjuvante Therapie: niedriges Rezidivrisiko

Paclitaxel<sub>weekly x 12</sub> + Trastuzumab<sup>1</sup>

- Ältere oder fragile Patient  
oder
- pT1, pN0

### Adjuvante Therapie: hohes Rezidivrisiko

CHT + Trastuzumab + Pertuzumab<sup>2</sup>

- Nodal-positiv (pN+)
- Unabhängig vom ER-Status<sup>5</sup>

### Neoadjuvante Therapie<sup>3</sup>

Trastuzumab + Pertuzumab

- Nodal-positiv (cN+/pN+)
- oder
- cT  $\geq$  2

### Postneoadjuvante Therapie<sup>4</sup>

Trastuzumab +/- Pertuzumab  
oder T-DM1

Bei pCR:

- Trastuzumab
- Trastuzumab + Pertuzumab  
- nodal-positiv vor NST  
- unabhängig von ER-status

Bei non-pCR:

- T-DM1

**Gesamtdauer der anti-HER2-Therapie: 1 Jahr**

1. Tolaney SM, et al. J Clin Oncol April 2019; 2. von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017; 377:122–131 (inkl. Suppl.); 3. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012;13:25-32;

4. von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2019; 380:617-628, 5. Piccart M, et al. SABCS 2019 (abs GS1-04)

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford	
LoE	GR
AGO	
1b	A
1a	A
1b	A
1b	A
1b	A
3b	C
1b	B

- Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung
- Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens stratifiziert wird)
- Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert
- Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen
- Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation
- Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien
- Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Inoperables Mammakarzinom**
- **Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung**
- **Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist**
- **Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>
	<b>1c</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>A</b>	<b>++</b>

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Prädiktion des Ansprechens I



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

Faktor	LoE <sub>0</sub> x2001	CTS	GR	AGO
▪ Junges Alter	1a	B	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	1a	B	A	++
▪ Negativer Hormonrezeptorstatus	1a	B	A	++
▪ ER+ und negativer PgR-Status	2a	B	B	++
▪ Triple-negatives Mammakarzinom	1a	B	A	++
▪ Positiver HER2 Status	1a	B	A	++
▪ Nicht-lobuläre Histologie	1a	B	A	+
▪ Frühes klinisches Ansprechen	1b	B	A	+

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Prädiktion des Ansprechens II



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

Faktor	LoE <sub>2009</sub>	CTS	GR	AGO
▪ <b>Multigensignaturen</b>	III	C	B	+/-
▪ <b>Ki-67</b>	I	B	A	+
▪ <b>Tumor infiltrierende Lymphozyten*</b>	I	B	B	+
▪ <b>PIK3CA Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom</b>	I	B	B	+/-
▪ <b>gBRCA</b>	II	B	B	+
▪ <b>Defizienz der homologen Rekombination</b>	IV	C	C	+/-

\* LPBC ist definiert als dichtes lymphozytenreiches, die Tumorzellen umgebendes Binnenstroma außerhalb der Randzone (Lymphozyten >50% der Stromafäche)



# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Regime und Schedules



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen\***
- **Taxan gefolgt von Anthrazyklin**
- **Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)**
- **Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw**

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

\* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

# Neoadjuvante systemische Therapie Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens



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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Mammasonographie**
- **Palpation**
- **Mammographie**
- **MRT**
- **PET(-CT)**
- **Clipmarkierung der Tumorregion**
- **Clipmarkierung des pN+**

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

# Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie**

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

# Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei einem frühen Ansprechen

Oxford		
LoE	GR	AGO

## Bei frühem Ansprechen nach 6 bis 12 Wochen einer neoadjuvanten Chemotherapie:

- **Komplettierung der gesamten Chemotherapie vor der Operation d.h.  $\geq 18$  Wochen Behandlung**
- **Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC beim HR-positiven Mammakarzinom 8 statt 6 Zyklen TAC erwägen**

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

<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
-----------	----------	----------

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Vorgehen bei fehlendem frühen Ansprechen

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

### Bei keiner Änderung:

- **Komplettierung der neoadjuvanten Chemotherapie (NST),  
anschl. Operation**
- **Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistenten  
Regime**
  - AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12
  - DAC x 2 → NX x 4

### Bei Progression:

- **Abbruch der NST und Operation oder Bestrahlung**
- **Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit  
nicht-kreuzresistenten Regimen**

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

# Axilläre Interventionen bei NST

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

SLNE nach NST  
SLNE vor NST

## Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNE

cN-Status (vor NST)	pN-Status (vor NST)	N-Status (nach NST)	Axilläre Intervention (nach NST)			
cN0	pN0(sn)	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Keine weitere ax. Interv.	1b	B	+
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	ALND oder Axilla-RT	2b	B	+
cN0	Nicht erhoben (keine SLNE)	ypN0 (sn)	SLNE alleine	2b	B	++
		ypN1 <sub>mic</sub> (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	+ +/-
		ypN1 (sn)	ALND Axilla RT	2b 5	C D	++ +/-
cN+	pN <sub>CNB</sub> <sup>+</sup>	ycN0	SLNE alleine*	2b	B	+/-
			TAD (TLNE + SLNE)*	2b	B	+
			ALND*	2b	B	+
cN+	pN <sub>CNB</sub> <sup>+</sup>	ycN+	ALND Axilla RT	2b 5	B D	++ -

NST=Neoadjuvante Systemtherapie; ALND=Axillary Lymph Node Dissection; SLNE=Sentinel Lymph Node Excision;  
TAD=Targeted Axillary Dissection; TLNE=Targeted Lymph Node Excision; RT=Radiotherapie – \*Studienbeteiligung empfohlen

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Lokoregionäre Operationen

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Prätherapeutische Clipmarkierung der Tumorregion	5	D	++
■ Adäquate Operation nach NST	2b	C	++
■ Mikroskopisch freie Absetzungsränder	2	B	++
■ Exzision innerhalb neuer Grenzen nach aktueller Bildgebung	2	B	+

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Indikationen für Mastektomie

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

- **Positive Absetzungsränder trotz mehrfacher Nachresektion**
- **Radiotherapie nicht durchführbar**
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
  - **Inflammatorisches Mammakarzinom (bei pCR)**
  - **Multizentrisches Mammakarzinom**
  - **cT4a-c Mammakarzinom**

Oxford		
LoE	GR	AGO
<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>++</b>
<b>5</b>	<b>D</b>	<b>++</b>
<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
<b>2b</b>	<b>C</b>	<b>+/-</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>



# Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

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

Guidelines Breast  
Version 2020.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

## Therapiebeginn

- Notwendige Therapieverzögerung führt nicht zu einer Prognoseverschlechterung (ggf. >4 Wochen)

2b B

## Operation

- Nach Leukozyten-Nadir (2 bis 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus)

2b B ++

## Radiotherapie innerhalb von 2–3 Monaten nach Operation

2b B ++

# Neoadjuvante endokrine Therapie bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>Postmenopausale Patienten</b>			
▪ die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	2a	B	+
▪ Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen	1b	A	+
▪ Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)	1a <sup>a</sup>	B	+
▪ Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)	2b	B	+/-
<b>Prämenopausale Patientinnen</b>			
▪ die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	5	C	+
▪ Tamoxifen	2b	C	+
▪ Aromataseinhibitoren + LHRHa	1b	C	+/-
<b>Simultane chemo-endokrine Therapie</b>	1b	A	-
<b>Prognostischer Score:</b>			
▪ PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie	1b	B	+

## Postmenopausale Patienten

- die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen
- Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)
- Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)

## Prämenopausale Patientinnen

- die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren + LHRHa

## Simultane chemo-endokrine Therapie

## Prognostischer Score:

- PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie

<sup>a</sup> Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.

Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)

# Postneoadjuvante Therapie

## Oxford

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

### HR positiv (pCR und non-pCR)

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

1a	A	++
3b	C	+/-

### HER2 positiv (bei pCR)

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (N+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)

2a	C	++
2b	C	+

### HER2 positiv (bei non-pCR)

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

1b	B	+
3b	B	+/-
2b	C	+/-

### Tripel negativ (TNBC) (bei non-pCR)

- Capecitabin (bis zu 8 Kurse)\*\*

1b	B	+
----	---	---

\* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

\*\* Studienlage ohne platinbasierter Vortherapie

# Lieblingsdia NST

- **Die neoadjuvante systemische Therapie stellt eine etablierte Behandlungsform für Karzinome mit einer Indikation für eine Chemotherapie dar.**
- **Das pathologische Ansprechen stellt eine wichtige prognostische Information dar**
- **Die operative Therapie der Brust nach Abschluss einer NST folgt den gleichen Kriterien wie bei primär operativem Vorgehen**
- **Die operativen Interventionen in der Axilla folgen einem komplexen Algorithmus (siehe Dia 16 in diesem Kapitel)**
- **Bei non-pCR bestehen für das HER2+, TNBC oder high-risk HR+ HER2- Karzinom die Möglichkeit der Prognoseverbesserung durch eine adaptierte postneoadjuvante Therapie**
- **Die endokrine postneoadjuvante Therapie orientiert sich nicht am pathologischen Ansprechen**