



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

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

- **Versionen 2002–2019:**

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

- **Version 2020:**

Lüftner / Albert



© 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**

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

Oxford
LoE

- 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 bei metastasiertem 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 2020.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase)	1a	A	++
	vorheriges Ansprechen	2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielgerichtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)
(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

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 4-Definition)**
 - **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität



© 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**

Definition of visceral crisis (ABC 4)

- **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 visceral compromise leading to a clinical indication for a more rapidly efficacious therapy, particularly since another treatment option at progression will probably not be possible.**

Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms

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**

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Dauer

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt**
 - Therapie bis zur Progression
 - Therapie bis zum besten Ansprechen
 - Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression
- **Therapiestopp bei**
 - Progression
 - Nicht tolerabler Toxizität

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

Systemtherapie beim mBC – Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl

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



© 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

mBC – HER2-negativ/HR-positiv

Chemotherapie Erstlinienbehandlung*

	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	++

■ Monochemotherapie

- Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),
- Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A_{lip})
- Vinorelbin
- Capecitabin
- Nab-Paclitaxel

■ Polychemotherapie:

- A + T
- Paclitaxel + Capecitabin
- Docetaxel + Capecitabin nach adj. A
- T + Gemcitabin nach adj. A
- A + C oder A_{lip} + C

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 2020.1D

- 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

Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Tripelnegatives mBC unabhängig von Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel first-line, bei PD-L1 IC Positivität[#]**
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)**
- **Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)**
- **Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)**
- **Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel first-line, bei PD-L1 IC Positivität [#]	1b	B	+
Carboplatin (vs. Docetaxel)	1b ^a	B	+/-
Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)	1b	A	+
Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)	2b ^a	B	+
Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie	1b	B	+

mBC mit Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren
 - HER2-negativ:
 - Olaparib
 - Talazoparib

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

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ 1st line in Kombination mit:			
■ Paclitaxel (wöchentlich)	1b	B	+
■ Capecitabin	1b	B	+
■ Anthracyklinen	2b	B	+/-
■ Nab-Paclitaxel	2b	B	+/-
■ Docetaxel (dreiwöchentlich)	1b	B	+/-
■ Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev	1b ^a	B	+/-
■ 2nd line in Kombination mit:			
■ Taxanen	1b	B	+/-
■ Capecitabin	1b	B	+/-
■ Gemcitabin oder Vinorelbin	1b	B	-
■ Ab 2nd line als Behandlung durch multiple Linien	1b	B	-

Erstlinientherapie beim HER2-pos. metastasierten Mammakarzinom



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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab
- T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)
- 1st line Chemotherapie* + Trastuzumab
- Trastuzumab mono
- Taxan + Lapatinib
- Taxan + Trastuzumab + Everolimus
- Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)
- Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	B	++
3b ^a	C	+
3b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
2b	B	+/-**
2b	B	+/-**

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

** siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

2nd line Therapie bei HER2-pos. mBC (nach Vorbehandlung mit Trastuzumab)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **T-DM 1**
- **TBP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab**
- **BP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab**
- **2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab + Pertuzumab (falls noch nicht gegeben)**
 - Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab
 - Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab
- **Capecitabin + Lapatinib**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor)**

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

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

Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Vorbehandlung mit Trastuzumab			
■ T-DM 1	1b	A	++
■ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+
■ Vinorelbin + Lapatinib	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)	2b	B	+
■ Chemotherapie + Trastuzumab („ <i>treatment beyond progression</i> “)	2b	B	+
■ Pertuzumab + Trastuzumab	2b	B	+
■ Vinorelbin + Trastuzumab + Everolimus (<i>Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt</i>)	1b	B	+/-
■ Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant	2b ^a	B	+/-
■ Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.			
■ Trastuzumab-Deruxtecan	2b	B	+/-
■ Experimentelle Anti-HER2-Regime	5	D	+
■ Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vorbe-handlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen	5	D	+

■ **Vorbehandlung mit Trastuzumab**

- T-DM 1
- Capecitabin + Lapatinib
- Vinorelbin + Lapatinib
- Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)
- Chemotherapie + Trastuzumab („*treatment beyond progression*“)
- Pertuzumab + Trastuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Everolimus (*Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt*)
- Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant

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

- Trastuzumab-Deruxtecan
- Experimentelle Anti-HER2-Regime
- Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vorbe-handlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

Lapatinip beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Oxford		
LoE	GR	AGO

- In Kombination mit

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

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

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

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

Immundiagnostik und Immuntherapien

Oxford		
LoE	GR	AGO

■ Immundiagnostik

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

1b	B	+
5	D	--

■ Systemische Immuntherapien

- Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel bei TNBC & PD-L1 IC Positivität first line
- Weitere Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) nur in kontrollierten klinischen Studien
 - HER2-Vakzinierung in Hochrisikokollektiven Immunomodulation (z.B. Zugabe von Nov-2 zur Chemo AC –T)
 - Intradermale Vakzinierung von Dendritischen Zellen
 - Aktive Vakzinierungen
 - Passive Vakzinierungen
 - Therapie mit Onkoviren
 - Zytokine

1b	B	+
		++

■ Lokale Immuntherapien

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

4	C	+/-
---	---	-----