

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Versionen 2002–2020:

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 2021:

Fehm / Stickeler

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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 AT-basierte Chemotherapie mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Therapie ++
 - Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit anti HER2-Therapie ++
- **Triple-negativ (TNBC)**
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle AT-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie +
 - Neoadjuvante Chemotherapie mit ICPI (Immun-Check-Point-Inhibitoren) +/-*

* Studienteilnahme empfohlen

Anthracycline-free Taxan/Carboplatin based regimen for Her2+

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Regimen	Pts. (n=)	pCR rate (%)	OUTCOME
6 x TCH (TRIO B07)	34	47	Not published
6 x TCHP (TRYPHAENA)	75	64	3-yr-DFS: 90%
6 x TCHP (KRISTINE - TRIO - 021)	221	56	3-yr-EFS: 94.2
4 x TCHP (NSABP- B52; nur HR+)	155	41	Not published
9 x TxCHP (TRAIN-2)	206	68	3-yr-EFS: 93.5%

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

T Docetaxel, Tx Paclitaxel, C Carboplatin, H Trastuzumab, P Pertuzumab

HER2+ Early Breast Cancer

Neo-/adjuvant and postneoadjuvant Therapy

Adjuvant Therapy:
low risk of recurrence Rezidivrisiko
Paclitaxel_{weekly} x 12 + Trastuzumab¹

- elderly or fragile patients
or
- pT1, pN0

Adjuvant Therapy:
high risk of recurrence
CHT + Trastuzumab + Pertuzumab²

- Node-positive (pN+)
- Irrespective of ER-status⁵

Neoadjuvant Therapy³
Trastuzumab + Pertuzumab

- Node-positive (cN+/pN+)
- or
- cT \geq 2

Postneoadjuvant Therapy⁴
Trastuzumab +/- Pertuzumab
or T-DM1

In case of pCR:

- Trastuzumab
- Trastuzumab + Pertuzumab
 - Node-positive prior NACT
 - Irrespective of ER-status

In case of non-pCR:

- T-DM1

Total duration of anti-HER2-therapy: 1 year

1. Tolane 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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford	
	LoE	GR
▪ Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung	1b	A
▪ 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)	1a	A
▪ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert	1b	A
▪ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen	1b	A
▪ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation	1b	A
▪ Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien	2b	B
▪ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen	1b	B

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Inflammatorisches Mammakarzinom	2b	B	++
■ Inoperables Mammakarzinom	1c	A	++
■ Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung	1b	B	++
■ Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist	1b	A	++
■ Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen	1b	A	++

Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Prädiktive Faktoren für pCR I

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Faktor

- Junges Alter
- cT1 / cT2-Tumoren o. N0 o. G3
- Negativer ER- und PR-Status
- Triple negative (TNBC)
- Positiver HER2-Status
- Frühes klinisches Ansprechen
- Invasives lobuläres Karzinom
- Metaplastisches Karzinom

pCR* Wahrscheinlichkeit	Oxford		
	LoE	GR	AGO
↑	1a	A	+
↑↑	1a	A	++
↑↑	1a	A	++
↑↑	1a	A	++
↑↑	1a	A	++
↑	1b	A	+
↓	1a	A	+
↓↓	4	C	+

* Hohe (↑) oder sehr hohe (↑↑) Wahrscheinlichkeit einer pCR, niedrigere (↓) oder sehr niedrige (↓↓) Wahrscheinlichkeit einer pCR
Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens II

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

T

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
▪ Multigensignaturen	II	B	B	+/-
▪ Ki-67	I	B	A	+
▪ Tumor infiltrierende Lymphozyten*	I	B	B	+
▪ <i>PIK3CA</i> Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom	I	B	B	+/-
▪ <i>gBRCA</i>	II	B	B	+
▪ Defizienz der homologen Rekombination	IV	C	C	+/-
▪ PD-L1-Status (TNBC)	II	B	B	+/-

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

Siehe auch Kapitel „Prognostische und prädiktive Faktoren“

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Schemata und Schedules

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Analog zu adjuvanten Standardschemata*	1a	A	++
■ Taxan gefolgt von Anthrazyklin (umgekehrte Reihenfolge)	1a	A	+
■ Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)	1a	A	+
■ Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw	1a	A	+
■ Checkpointinhibitoren in Kombination mit Chemotherapie (TNBC)	1b	B	+/-**

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie; ** Studienteilnahme erwünscht

ICPi plus neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer patients

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	GeparNuevo	IMpassion031	Keynote 522	NeoTRIP
Phase	II	III	III	II
n	174	333	602	280
Prim. Endpunkt	pCR	pCR	pCR + EFS	EFS
CPi	Durvalumab (24-26 Wo)	Atezolizumab (1J)	Pembrolizumab (1 J)	Atezolizumab (24 Wo)
Chemo	Nab-P -> EC	Nab-P _> ddAC	Pac+Carbo -> AC oder EC	Nab-P + Carbo
PDL-1 positiv	87%	46%	83%	56%
pCR ITT	53% vs. 44 % Δ 9% (n.s.)	58% vs. 41% Δ 17% (p<0.01)	65% vs. 51% Δ 14% (p<0.001)	44% vs. 41% Δ 3% (n.s.)
pCR PDL-1 positiv	58 % vs. 50%	69% vs. 49%	69% vs. 55%	52% vs. 48%
pCR PDL-1 negativ	44 % vs. 18%	48% vs. 34%	45% vs. 30%	32% vs. 32%
Follow-uo (Mths) / HR EFS	-	20 mths 0,76 (ns)	15 mths 0,63 (ns)	-

Modifiziert nach Carey L et al. SABCS 2020, ES4

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 2021.1D

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

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+/-
5	D	++
2a	B	+*

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

*Studienteilnahme empfohlen (AXSANA /Eubreast 3 – Studie)

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie (high-risk bei cT2-4 und/oder cN+)	2b	B	++
■ Trastuzumab in Kombination mit Standard-Kombinations-Chemotherapie (low-risk)*	1b	A	+
■ HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie	2b	B	+/-**

* Studienteilnahme empfohlen

** Trastuzumab + Monochemotherapie bevorzugt in der adjuvanten Therapie einzusetzen

Neoadjuvante Chemotherapie – Vorgehen je nach Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Frühes Therapieansprechen:

- Fortführung der neoadjuvanten Therapie

Bei keiner Änderung:

- Komplettierung der NACT, anschl. Operation
- Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten Schema
 - AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12
 - DAC x 2 → NX x 4

Bei Progression:

- Reevaluation der Tumorbilogie
- Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung
- Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Schemata

Oxford

LoE GR AGO

1b	A	++
2b	C	++
2b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
5	D	+/-
4	D	++
4	D	+/-

Axilläre operative Interventionen bei NACT

Oxford

LoE

GR

AGO

SLNE nach NACT

SLNE vor NACT

2b

B

++

2b

B

-

cN-Status (vor NACT)	pN-Status (vor NACT)	cN-Status (nach NACT)	Axilläre operative Intervention (nach NACT)	pN-Status (nach NACT und Operation)	Operative Konsequenz aus Histobefund			
cN0	—	ycN0	SLNE alleine	ypN0 (sn)	—	2b	B	++***
				ypN0 (i+) ypN1 _{mic} (sn)	ALND	2b	C	+ (+/- bei i+)
					Keine **	5	D	+/-
				ypN1 (sn)	ALND	2b	C	++
					Keine**	5	D	+/-
cN+	pN _{CNB} ⁺	ycN0	SLNE alleine* TAD (TLNE + SLNE)* ALND*	ypN0 ypN0 ypN0	—	2b 2b 2b	B B B	+/-*** +*** +***
			SLNE alleine* TAD (TLNE + SLNE)*	ypN+ inkl. ypN0 (i+)	ALND	2b	B	+ (+/- bei i+)
			ALND	ypN+	—	2b	B	++
			keine	n.d.	keine**	5	D	-
cN+	pN _{CNB} ⁺	ycN+	ALND	ypN+ inkl.ypN0 (i+)	—	2b	B	++
			Keine	n.d.	keine**	5	D	-

*Studienbeteiligung an Axsana empfohlen; ** s. Empfehlungen Kapitel Strahlentherapie; alleinige Radiatio bei ypN1(sn), ypN+ nicht empfohlen ;

*** Empfehlungsgrad bezieht sich auf Staging bei cN0 und cN+ ypN0

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operation (Mamma)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Frühzeitige Markierung des Tumors mit exakter topographischer Dokumentation**
- **Resektion des Tumors / repräsentative Exzision des posttherapeutischen, markierten Tumorareals**
- **Exzision in neuen Tumorgrenzen**
- **Freie Resektionsränder**

Oxford

LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	C	++
2b	C	++
2a	B	++

Neoadjuvante systemische Therapie

Indikationen für Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- 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
-----	----	-----

3b	C	++
----	---	----

5	D	++
---	---	----

2b	C	+/-
----	---	-----

2b	C	+/-
----	---	-----

2b	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 2021.1D

Therapiebeginn der NACT

- Therapieverzögerungen (> 60 Tage) führen zu einer Prognoseverschlechterung

Zeitpunkt der Operation nach NACT

- 4-8 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus

Radiotherapie innerhalb von 2 Monaten nach der Operation

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

Neoadjuvante endokrine Therapie (NET)

- Gute klinische Praxis -

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Geeignet für Patientinnen, die**
 - inoperabel sind.
 - keine Chemotherapie haben möchten / können.
- **Datenlage in der Prämenopause im Gegensatz zur Postmenopause begrenzt.**
- **Die optimale Dauer der endokrinen Therapie ist mind. 4-6 Monate oder bis best response bzw. Progress.**
- **Die Wahl der endokrinen Therapie richtet sich nach dem Menopausestatus.**
- **Eine zwei- bis vierwöchige endokrine neoadjuvante Therapie kann mittels Ki-67 Bestimmung im Verlauf das Ansprechen auf eine endokrine Therapie vorhersagen (prognostische / prädiktive Evaluation).**

NET bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

■ Postmenopausale Patienten

- Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen
- Aromataseinhibitoren (mindestens 6 Monate)
- Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)

■ Prämenopausale Patientinnen

- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren + LHRHa

■ Simultane chemo-endokrine Therapie

■ Präoperative ET (Tam/AI) mit Ki-67 Bestimmung nach 2-4 Wochen (prognostische/prädiktive Evaluation)

■ Prognostischer Score:

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

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Postneoadjuvante Therapie HER2-negativ

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

HR positiv (pCR und non-pCR)

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

Triple negative (TNBC) (bei non-pCR)

- Capecitabin (bis zu 8 Kurse)**
- Experimentelle postneoadjuvante Therapien innerhalb von Studien

Oxford

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

1a	A	++
3b	C	+/-
2b	B	+/-*
1b ^a	B	-*

1b	B	+
5	D	+

* Studienteilnahme empfohlen

** Studienlage ohne platinbasierte Vortherapie

Postneoadjuvant treatment with CDK 4/6i

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	MonarchE	PALLAS	Penelope ^B
N	5637	5600	1250
CDKi	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
% of pts with NACT	37%	n.r.	100%
Duration of CDK 4/6i treatment	24 mths	24 mths	12 mths
Follow-up	19 mths	24 mths	43 mths
Discontinuation rate	28%	42%	20%
IDFS-HR (95%-CI)	0.713 (0.583 - 0.871) p = 0.0009	0.93 (0.76-1.15) p = 0.51	0.93 (0.74-1.16) p=0.525
2-yrs IDFS	92% vs. 89%	n.r.	88% vs. 84%
3-yrs IDFS	n.r.	88% vs. 89%	81% vs. 78%
4-yrs IDFS	n.r.	n.r.	73% vs. 72%

IDFS: invasive disease-free survival

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

pCR

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv)*

non-pCR

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

Oxford

LoE GR AGO

2a C ++

2b C +

2b B -

1b B +

2b B +/-

2b C +/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie