

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

## Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

# Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Versionen 2002–2020:**  
**Albert / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner/ Lück / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiß / Schütz / Stickeler / Thill / Untch**
- **Version 2021:**  
**Gerber / Wöckel**

# Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

## Indikation

**Oxford LoE: 1a**

**GR: A**

**AGO: ++**

**Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapie-option in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven (oder -unbekannten) Mammakarzinoms**

- **Ausnahme: drohender Organausfall**
- **Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte dieser an einer Metastase erneut bestimmt werden.**

# Vergleich ER/PR und HER2 Metastase vs. Primärtumor (N=5.521)

## Metaanalyse basierend auf 39 (überwiegend retrospektiven) Analysen ausschließlich Vergleich Primärtumor – Metastase (keine Lymphknoten):

### Gepoolte relative Diskordanz:

- 19,3% (95% CI 1/4 15.8% to 23.4%) für ER
- 30,9% (95% CI 1/4 26.6% to 35.6%) für PR
- 10,3% (95% CI 1/4 7.8% to 13.6%) für HER2

### Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von positiv zu negativ

- 22.5% (95% CI = 16.4% to 30.0%) für ER
- 49.4% (95% CI = 40.5% to 58.2%) für PR
- 21.3% (95% CI = 14.3% to 30.5%) für HER2

### Wechsel der gepoolten Rezeptorexpression von negativ zu positiv

- 21.5% (95% CI = 18.1% to 25.5%) für ER
- 15.9% (95% CI = 11.3% to 22.0%) für PR
- 9.5% (95% CI = 7.4% to 12.1%) für HER2

# Endokrine Therapie

## Gute klinische Praxis - GKP

---

- **Therapieentscheidungen aller Behandlungslinien sollten die Vortherapien, Alter und Komorbiditäten sowie den jeweiligen Zulassungsstatus berücksichtigen.**
- **Eine prämenopausale Patientin unter GnRHa-Therapie oder nach Ovarektomie kann analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden.**

# Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## Primäre endokrine Resistenz:

- Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre unter einer adjuvanten endokrinen Therapie (ETx)
- Progress innerhalb der ersten 6 Monate unter einer laufenden endokrinen first-line-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

## Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz:

- Rezidiv unter einer adjuvanten ETx, aber erst nach den ersten 2 Jahren oder innerhalb 12 Monate nach abgeschlossener adjuvanter ETx
- Progression  $\geq$  6 Monate nach Initiierung einer ETx in der metastasierten Situation

# Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **GnRHa + Fulvestrant + CDK4/6i**
- **GnRHa + AI + Ribociclib**
- **GnRHa + AI + Palbociclib / Abemaciclib**
- **GnRHa + Tamoxifen + Palbociclib / Abemaciclib**
- **GnRHa + Tamoxifen**
- **Tamoxifen**
- **GnRHa + AI (first + second line)**
- **GnRHa + Fulvestrant**
- **Aromataseinhibitoren ohne OFS**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1b	B	++
3b <sup>a</sup> /5	C	+
2b	B	+/-
1a	A	+
2b	B	+/-
2b	B	+
1b	B	+
3	D	--

# Endokrine Mono-Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Fulvestrant 500 mg**
- **Aromataseinhibitor\***
- **Tamoxifen**
- **Fulvestrant 250 mg + Anastrozol**
- **Frühere Behandlungslinien wiederholen**

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

- \* Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors.  
Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden.



# Endokrin-basierte Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ + nicht-steroidaler AI</li> <li>■ + Fulvestrant</li> </ul> </li> </ul>	1b	B	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Abemaciclib Monotherapie</b></li> </ul>	3	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)</b></li> </ul>	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Everolimus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ + Exemestan</li> <li>■ + Tamoxifen</li> <li>■ + Letrozol</li> <li>■ + Fulvestrant</li> </ul> </li> </ul>	1b	A	+
	2b	B	+
	2b	B	+/-
	2b <sup>a</sup>	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>CDK4/6-Inhibitor beyond progression</b></li> </ul>	5	D	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>CDK4/6-Inhibitor-Wechsel aufgrund Toxizität</b></li> </ul>	5	D	+/-

# Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Bevacizumab

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab</li> </ul>	1b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab plus endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</li> </ul>	1b	B	+/-

# PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen, gBRCA mutierten, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Olaparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

- **Talazoparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	++

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## HER2-positives und HR-positives metastasiertes Mammakarzinom

# Endokrine Therapie des postmenopausalen HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>Anastrozol und Trastuzumab</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Letrozol und Trastuzumab</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Letrozol und Lapatinib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Fulvestrant und Lapatinib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Abemaciclib + Fulvestrant und Trastuzumab (nach T-DM1)</b>	<b>2b<sup>a</sup></b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab*</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

**Geringe Wirksamkeit einer alleinigen endokrinen Therapie.**

**Eine Induktions-Chemotherapie zusammen mit einer anti-HER2-Therapie (gefolgt von endokriner plus anti-HER2-Erhaltungstherapie) sollte in Erwägung gezogen werden!**

\* Studienteilnahme empfohlen

# Simultane oder sequenzielle endokrin-zytostatische Behandlung

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Simultane endokrin-zytotoxische Therapie**
  - Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens
  - Kann Nebenwirkungsrate/Toxizität erhöhen
  
- **Endokrine Erhaltungstherapie +/- Anti-HER2 Therapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie +/- Anti-HER2 Therapie**
  - Verlängert das progressionsfreie Überleben

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	-
2b	B	+