

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

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 2002–2021:**

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

- **Version 2022:**

Lux / Schütz



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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

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**

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen



© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2022.2D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase) Ansprechen auf vorherige Therapie autokrine Rezeptormutation (ESR1)	1a	A	++
		2b	B	++
		1b [#]	A	+
▪ Alpelisib	PIK3CA Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 positivity [#] (PD-L1ic, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
▪ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
▪ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien
 # Siehe auch Kapitel „Pathologie“

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

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität



Definition of Visceral Crisis (ABC 5)

- **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 organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemtherapie

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**

Metastasiertes Mammakarzinom

Dauer der Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt <ul style="list-style-type: none"> ■ Therapie bis zur Progression ■ Therapie bis zum besten Ansprechen ■ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression ■ Therapiestopp bei <ul style="list-style-type: none"> ■ Progression ■ Nicht tolerabler Toxizität 	1a	A	++
	2b	B	+
	2b	B	+/-
	2b	B	+/-
	1c	A	++

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Systemtherapie beim mBC

Allgemeine Überlegungen

AGO: ++

- **Teilnahme an Studien wird empfohlen**
- **Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:**
 - ER / PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status (ggf. sBRCA-Status, ggf. PALB2), PIK3CA, ggf. MSI, NTRK, ggf. mESR1, 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

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	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	++

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 2022.2D

- 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 2022.2D

- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **Sacituzumab Govitecan**
- **Trastuzumab-Deruxtecan (falls HER2-low)**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge***
- **Anthrazyklin Re-Challenge***
- **Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)**
- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

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

Triple negative mBC PD-L1+ unabhängig von Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$ (wenn TFI ≥ 6 Monate)	1b	B	++
■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ (wenn TFI ≥ 12 Monate)	1b	B	+
■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$	1b ^a	B	-
■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS $\geq 20^{\#}$	1b ^a	B	+/-

(siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

TFI = Therapie-freies Intervall

Triple negative mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

- **Sacituzumab Govitecan (≥ 2nd line)**
- **Bevacizumab 1st line in Kombination mit**
 - Paclitaxel (wöchentlich)
 - Capecitabin
 - Nab-Paclitaxel
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)**
- **Gemcitabin / Cisplatin (vs. Gem / Pac)**
- **Nab-Paclitaxel / Carboplatin (vs. Carbo / Gem)**

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

mBC mit Mutation für *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ			++
▪ Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)	1b	B	+
▪ PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)			
▪ HER2-negativ, <i>BRCA 1/2</i> Keimbahnmutation			
▪ Olaparib	1b	A	++
▪ Talazoparib	1b	A	++
▪ Somatische <i>BRCA 1/2</i> Mutation (Keimbahntestung Standard)			
▪ Olaparib	2b	B	+/-
▪ <i>PALB2</i> Keimbahnmutation			
▪ Olaparib	2b	B	+/-

HER2-pos. mBC

1st line ohne Vortherapie oder nach Trastuzumab

Oxford

LoE GR AGO

Primär metastasiert

- | | LoE | GR | AGO |
|--|-----|----|-----|
| ▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b | A | ++ |
| ▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | ++ |
| ▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | C | + |

Nach Trastuzumab adjuvant (TFI > 6 Monate)

- | | | | |
|--|----|---|----|
| ▪ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b | A | ++ |
| ▪ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | ++ |
| ▪ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | C | + |
| ▪ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab | 3b | B | + |

Nach ausschließlich Trastuzumab adjuvant (TFI < 6 Monate)

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | 5 | D | + |
| ▪ T-DM1 | 2b | B | +/- |
| ▪ Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab | 5 | D | +/- |

HER2-pos. mBC

1st line nach Trastuzumab / Pertuzumab +/- TDM-1

Oxford

LoE GR AGO

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant

▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)	5	D	++
▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) (TFI < 6-12 Monate)	5	D	+
▪ T-DM1 (TFI < 6-12 Monate)	5	D	+/-
▪ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+/-

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant und T-DM1 post-neoadjuvant

▪ Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)	5	D	+
▪ T-DXd	5	D	+
▪ Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab	5	D	+
▪ Capecitabin + Lapatinib	5	D	+/-

HER2-pos. mBC

2nd line

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	1b	B	++
■ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vortherapie)	1b	B	++
■ T-DM 1	1b	A	+
■ Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab	1b	B	+/-
■ TBP: 2 nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor)	2b	B	+/-

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)

HER2-pos. mBC

≥ 3rd-line

Oxford

In Abhängigkeit der Vortherapie (Substanz)

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab-Deruxtecan
- T-DM 1
- Capecitabin + Trastuzumab / Lapatinib
- Capecitabin + Neratinib
- Margetuximab + Chemotherapie
- Experimentelle Anti-HER2-Regime

LoE	GR	AGO
1b	B	++
1b	B	+
1b	A	+
1b	B	+
1b	B	+
1b	B	+/-
5	D	+

HER2-pos. mBC

Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

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

Guidelines Breast
Version 2022.2D

- **Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)**
- **Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant**
- **Trastuzumab + Pertuzumab**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)**
- **Trastuzumab mono**

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