

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2021:**

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 / Wöckel

- **Version 2022:**

Schmidt / Witzel

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarzinom – neue Definition

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



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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ GnRHa + Fulvestrant + CDK4/6i	2b	B	++
▪ GnRHa + AI + Ribociclib	1b	B	++
▪ GnRHa + AI + Palbociclib / Abemaciclib	3b/5	C	+
▪ GnRHa + Tamoxifen + Palbociclib / Abemaciclib	2b	B	+/-
▪ GnRHa + Tamoxifen	1a	A	+
▪ Tamoxifen	2b	B	+/-
▪ GnRHa + AI (first + second line)	2b	B	+
▪ GnRHa + Fulvestrant	1b	B	+
▪ Aromataseinhibitoren ohne OFS	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 2022.1D

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

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

- 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

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

- **CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)**
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant
- **Abemaciclib Monotherapie**
- **Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)**
- **Everolimus**
 - + Exemestan
 - + Tamoxifen
 - + Letrozol
 - + Fulvestrant
- **CDK4/6-Inhibitor beyond progression**
- **CDK4/6-Inhibitor-Wechsel aufgrund Toxizität**

CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Study name	Paloma-2	Monarch-3	Monaleesa-2	Monaleesa-7
Treatment arms	Palbociclib / placebo with letrozole	Abemaciclib / placebo with nonsteroidal AI	Ribociclib / placebo with letrozole	Ribociclib / placebo with tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitor, all with goserelin
Patients	666	493	668	672
Menopausal status	postmenopausal	postmenopausal	postmenopausal	premenopausal
Progression-free survival (months, m)	27.6 vs. 14.5 m (+ 13.1 m) (HR 0.563)	28.2 vs. 14.8 m (+ 13.4 m) (HR 0.540)	25.3 vs. 16.0 m (+ 9.3 m) (HR 0.568)	23.8 vs. 13.0 m (+ 10.8 m) (HR 0.55)
Overall survival (months, m)	not reported	not reported	63.9 vs. 51.4 m (+ 12.5 m) (HR 0.76)	58.7 vs. 48.0 m (+ 10.7 m) (HR 0.76)

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 2022.1D

- **Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus endokrine Therapie nach Remission unter Chemotherapie mit Bevacizumab**
- **Bevacizumab plus endokrine Therapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
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 2022.1D

- **Olaparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

- **Talazoparib**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Anastrozol und Trastuzumab	1b	B	+/-
▪ Letrozol und Trastuzumab	2b	B	+/-
▪ Letrozol und Lapatinib	1b	B	+/-
▪ Fulvestrant und Lapatinib	1b	B	+/-
▪ Abemaciclib + Fulvestrant und Trastuzumab (nach T-DM1)	2b	B	+/-
▪ Aromataseinhibitor und Trastuzumab / Pertuzumab*	2b	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 2022.1D

- **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	+