



# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

## Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

# Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2022:**

**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 / Witzel / Wöckel**

- **Version 2023:**

**Banys-Paluchowski / Lux / Untch**

# Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms



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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

## Indikation

**Oxford LoE: 1a**

**GR: A**

**AGO: ++**

**Die endokrin-basierte Therapie ist die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten hormonrezeptor-positiven HER2-negativen Mammakarzinoms**

**Auch drohender Organausfall und/oder symptomatische viszerale Metastasierung stellen nicht zwingend eine Indikation zur Chemotherapie dar und eine endokrin-basierte Therapie kann bei endokrin-sensitiver Erkrankung individuell eingesetzt werden.**

- **Cave: Der Rezeptor-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)

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

## 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 2023.1D

- 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.
- In dem vorliegenden Kapitel beziehen sich die Empfehlungen auf prä- und postmenopausale Frauen, es sei denn, der Menopausenstatus wird explizit erwähnt (bei prämenopausalen Patientinnen erfolgt i.d.R. die Kombination mit GnRH-Agonisten).

# Endokrine Resistenz beim metastasierten Mammakarzinom

## 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 2023.1D

[www.ago-online.de](http://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 2023.1D

- **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/5	C	+
2b	B	+/-
1a	A	+
2b	B	+/-
2b	B	+
1b	B	+
3	D	--

# Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor 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 2023.1D

## ■ Ribociclib

- + nicht-steroidaler AI
- + Fulvestrant

## ■ Abemaciclib

- + nicht-steroidaler AI
- + Fulvestrant

## ■ Palbociclib

- + nicht-steroidaler AI
- + Fulvestrant

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

# Endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6-Inhibitor der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

- **Abemaciclib Monotherapie**
- **CDK4/6-Inhibitor beyond progression (mit Wechsel der endokrinen Therapie)**
- **CDK4/6-Inhibitor-Wechsel aufgrund Toxizität**

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

**In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen.**

## CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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)	29.0 vs. 14.8 m (+ 14.2 m) (HR 0.518)	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)	53.9 vs. 51.2 m (+ 2.7 m) (HR 0.956, n.s.)	67.1 vs. 54.5 m (+ 12.6 m) (HR 0.754, n.s.)	63.9 vs. 51.4 m (+ 12.5 m) (HR 0.76)	58.7 vs. 48.0 m (+ 10.7 m) (HR 0.76)

# Weitere endokrin-basierte Therapien der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

- **Alpelisib + Fulvestrant (bei PIK3CA Mutation)**
- **Everolimus**
  - + Exemestan
  - + Tamoxifen
  - + Letrozol
  - + Fulvestrant

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

# Endokrine Monotherapie der Patientin mit HER2-negativem, metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Fulvestrant 500 mg	1b	B	+
▪ Aromataseinhibitor*	1a	A	+
▪ Tamoxifen	1a	A	+
▪ Fulvestrant 250 mg + Anastrozol	1b	B	+/-
▪ Endokrine Monotherapie (AI / Fulvestrant) nach CDK4/6i-Vortherapie	1b	B	+/-
▪ Elacestrant nach CDK4/6i-Vortherapie (insbesondere bei längerem Ansprechen auf CDK4/6i)#			
▪ ESR1mut	1b	B	+
▪ ESR1wt	2b	B	+/-
▪ Frühere Behandlungslinien wiederholen	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.

# Cave: noch keine EMA Zulassung

In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen.

# Endokrine Therapie der 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 2023.1D

- **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	+/-

In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen.

# 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 2023.1D

- **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 2023.1D

## HR-positives und HER2-positives metastasiertes Mammakarzinom

# Endokrin-basierte Therapie des HR-positiven HER2-positiven, metastasierten Mammakarzinoms

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>Abemaciclib + Fulvestrant + Trastuzumab (≥3rd line, nach T-DM1)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Aromatase-Inhibitor + Lapatinib</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
▪ <b>Fulvestrant + Lapatinib</b>	<b>1b</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!**

**In der Prämenopause Kombination mit GnRH-Agonisten empfohlen.**

# Simultane oder sequenzielle endokrin-zytostatische Behandlung

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

- **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	+