

# 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

## 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 2002–2022:**

**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 2023:**

**Loibl / Untch**



© 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**

# 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**



© 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

# Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

## Prädiktive Faktoren für Ansprechen



© AGO e. V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
 Guidelines Breast  
 Version 2023.1D

www.ago-online.de  
**FORSCHEN  
 LEHREN  
 HEILEN**

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
	autokrine Rezeptormutation ( <i>ESR1</i> )	2b	B	+
▪ Alpelisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
▪ Trastuzumab Deruxtecan	HER2-low oder HER2-positiv	1b	A	++
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 Positivität <sup>#</sup> (PD-L1ic, CPS) in TNBC (primary tumor or metastasis)	1b	B	++
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
▪ Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++

# Siehe auch Kapitel „Pathologie“

# Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

## Ziele

**Oxford LoE: 1b**

**GR: A**

**AGO: ++**

### ■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index\***
- **Indiziert bei**
  - langsamer, nicht lebensbedrohlicher 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 2023.1D

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Solange wie der therapeutische Index* positiv bleibt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Therapie bis zur Progression</li> <li>■ Therapie bis zum besten Ansprechen</li> <li>■ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression</li> </ul> </li> <li>■ <b>Therapiestopp bei</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Progression</li> <li>■ Nicht tolerabler Toxizität</li> </ul> </li> </ul>	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*, *AKT*, *PTEN*, ggf. MSI, NTRK, ggf. *mESR1*, andere (siehe Mutationsdiagnostik NGS Panel präferiert)
  - 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 (wenn indiziert)

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

www.ago-online.de

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>■ Monochemotherapie</b>			
▪ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
▪ Doxorubicin, Epirubicin, Peg-liposomales Doxorubicin(A <sub>lip</sub> )	1b	A	++
▪ Vinorelbin	3b	B	+
▪ Capecitabin	2b	B	+
▪ Nab-Paclitaxel	2b	B	+
<b>■ Polychemotherapie:</b>			
▪ 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 <sub>lip</sub> + 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 2023.1D

- **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 nach Vorbehandlung\*

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b>3b</b>	<b>C</b>	<b>+</b>
<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>

\* Siehe entsprechenden Zulassungstext hinsichtlich der Vorbehandlung

\*\* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

# mBC HER2-negativ / HR-positiv\*

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

	Trastuzumab Deruxtecan HR pos, Her 2 low (331 Patientinnen)	Hazard Ratio gegenüber Kontrollarm Chemotherapie	Sacituzumab Govitecan HR pos/ Her 2 neg (272 Patientinnen)	Hazard Ratio gegenüber Kontrollarm Chemotherapie
<b>Vorbehandlung</b>				
<b>Chemotherapie metastasiert</b>	Alle Patientinnen		Alle Patientinnen	
<b>1 Linie</b>	61%	0,54 für PFS	0 %	
<b>2 Linien</b>	37%	0,47 für PFS	44%	0,85 für OS
<b>3-4 Linien</b>	3 %	0,47 für PFS	60 %	0,75 für OS
<b>Endokrine Therapie Metastasiert</b>	Alle Patientinnen		(länger als 6 Monate) 86 % Keine bzw < 6 Mon	0,79 für OS 0,88 für OS
<b>1 Linie</b>	32%	kA	kA	
<b>2 Linien</b>	33%	kA	40 %	
<b>3 Linien und mehr</b>	27 %	kA	kA	
<b>Ohne CDK 4/6 plus endokrine Vorbeh.</b>	30 %	0,42 für PFS	≤ 12 Monate 59%	0,68 für OS
<b>Mit CDK 4/6 plus endokrine Vorbeh.</b>	70%	0,55 für PFS	> 12 Monate 39%	0,98 für OS
<b>PFS (Monate)</b>	10.1	0,51	5.5	0,66
<b>OS (Monate)</b>	23.9	0,64	14.4	0,79

\*Daten aus zwei verschiedenen Phase 3 Studien mit unterschiedlichen Kollektiven  
kA keine Angabe, PFS Progression free survival, OS Overall survival, HR Hazard ratio

# 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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS <math>\geq 10^{\#}</math> (wenn TFI <math>\geq 6</math> Monate)</li> </ul>	1b	B	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC <math>\geq 1^{\#}</math> (wenn TFI <math>\geq 12</math> Monate)</li> </ul>	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC <math>\geq 1^{\#}</math></li> </ul>	1b <sup>a</sup>	B	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS <math>\geq 20^{\#}</math></li> </ul>	1b <sup>a</sup>	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 2023.1D

- **Sacituzumab Govitecan**
- **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)**
- **Trastuzumab Deruxtecan (bei HER2 low)**

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

\* Gemäß Zulassungstext



# 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 2023.1D

- **Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)**
- **PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)**
  - **HER2-negativ, *BRCA 1/2* Keimbahnmutation**
    - Olaparib
    - Talazoparib
  - **Somatische *BRCA 1/2* Mutation (Keimbahntestung Standard)**
    - Olaparib
  - ***PALB2* Keimbahnmutation**
    - Olaparib

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

# HER2-pos. mBC

## 1st line ohne Vortherapie oder nach Trastuzumab

Oxford

LoE GR AGO

### Primär metastasiert

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

1b	A	++
2b	B	++
2b	C	+

### Nach Trastuzumab adjuvant (TFI > 6 Monate)

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab

1b	A	++
2b	B	++
2b	C	+
3b	B	+

### Nach ausschließlich Trastuzumab adjuvant (TFI < 6 Monate)

- Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)
- T-DM1
- Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab

4	D	+/-
2b	B	+/-
4	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)	4	D	++
▪ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	4	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)	4	D	+
▪ T-DXd	5	D	+
▪ Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab	5	D	+
▪ Capecitabin + Lapatinib	5	D	+/-

# HER2-pos. mBC

## 2nd line

### Oxford

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

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

# HER2-pos. mBC

## Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

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

Guidelines Breast  
Version 2023.1D

### Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)	2b	B	+
▪ Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant	2b	B	+
▪ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)	2b	B	+
▪ Trastuzumab mono	2b	B	+/-