

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2023:**

Albert / Banys-Paluchowski / Bischoff / Dall / Fasching / Fersis / Friedrich / Gerber / Huober / Janni / Jonat / Kaufmann / Kolberg-Liedtke / Loibl / Lüftner/ Lück / Lux / von Minckwitz / Möbus / Müller / Mundhenke / Nitz / Schmidt / Schneeweiß / Schütz / Stickeler / Thill / Untch / Witzel / Wöckel

- **Version 2024:**

Fehm / Hartkopf

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 2024.1D

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

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

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.

Oxford LoE: 2b

GR: B

AGO: +

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 2024.1D

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 (ET)

Gute klinische Praxis - GKP

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- 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



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **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, metastasiertem Mammakarzinom



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

- **Ribociclib**
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant
- **Abemaciclib**
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant
- **Palbociclib**
 - + nicht-steroidaler AI
 - + Fulvestrant

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Paloma-2	Monarch-3	Monaleesa-2	Monaleesa-7
Treatment arms	Letrozole +/- palbociclib	Nonsteroidal AI +/-abemaciclib	Letrozole+/- ribociclib	Goserelin + nonsteroidal AI or tamoxifen+/- ribociclib
Patients	666	493	668	672
Randomization	2:1	2:1	1:1	1:1
Primary endpoint	PFS	PFS	PFS	PFS
Menopausal status	post	post	post	pre
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 0.53)	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.)	66,8 vs. 53,7 m (+ 13,1 m) (HR 0,804 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)

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

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

CDK4/6 Inhibitors beyond Progression

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	MAINTAIN (Phase II)	PACE (Phase II)	PALMIRA (Phase II)
N	119	166	198
CDK4/6i	Palbo → Ribo (86%) Ribo → Ribo (14%)	Palbo → Palbo (93%) Ribo → Palbo (4%) Abema → Palbo (3%)	Palbo → Palbo (100%)
Endocrine therapy	AI → Fulvestrant (83%) Fulvestrant → AI (27%)	AI → Fulvestrant (100%)	AI → Fulvestrant (88%) Fulvestrant → AI (12%)
initial treatment duration ≥12 months	67%	78%	85%
Median PFS ET alone	2.76 (2.66-3.25) mo	4.8 (2.1-8.2) mo	3.6 (2.7-4.2) mo
Median PFS ET + CDK4/6i beyond progression	5.29 (3.02-8.12) mo	4.6 (3.6-5.9) mo	4.2 (3.5-5.8) mo
HR	0.57 (0.39-0.95)	1.11 (0.74-1.66)	0.8 (0.6-1.1)
p-value	0.006	0.62 (ns)	0.206 (ns)

Endokrin-basierte Therapien 2nd Line und höher beim HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom (unabhängig vom Nachweis therapierelevanter Mutationen)

Oxford

LoE GR AGO

■ CDK4/6i + ET*	1A	A	++
■ Everolimus			
■ + Exemestan	1b	A	+
■ + Tamoxifen / Fulvestrant	2b	B	+
■ + Letrozol	2b	B	+/-
■ CDK 4/6i beyond Progression	2b	B	+/-
■ Endokrine Monotherapie (AI / Fulvestrant) nach CDK4/6i-Vortherapie	1b	B	+/-

* falls nicht in der 1st-line erfolgt



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapien 2nd Line und höher beim HR+ / HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom

(Nachweis von therapierelevanten Mutationen / Alterationen notwendig)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ ESR1-mutiert und Z. n. CDK 4/6i-Therapie: Elacestrant* 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ PIK3CA-mutiert Alpelisib + Fulvestrant 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nachweis von PIK3CA/AKT1 oder PTEN-Alterationen Capivasertib + Fulvestrant** 	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ gBRCA-mutiert Olaparib 	1b	A	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Talazoparib 	1b	A	++

* bevorzugt bei längerem Ansprechen auf vorheriger CDK 4/6i-Therapie
 **noch keine EMA-Zulassung (Stand 01/2024)

Weitere endokrine Therapieoptionen beim HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom 1st-Line oder höher (wenn keine zielgerichtete oder Kombinationstherapie möglich)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Fulvestrant 500 mg**
- **Aromataseinhibitor***
- **Tamoxifen**
- **Fulvestrant 250 mg + Anastrozol**
- **ET + Bevacizumab als 1st-line Therapie**
- **Frühere endokrine Behandlungslinien wiederholen**

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

* Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseinhibitors

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 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Abemaciclib + Fulvestrant + Trastuzumab (≥ 3rd line, nach T-DM1)	2b	B	+
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab	1b	B	+/-
▪ Aromatase-Inhibitor + Lapatinib	1b	B	+/-
▪ Fulvestrant + Lapatinib	1b	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 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Simultane endokrin-zytotoxische Therapie <ul style="list-style-type: none"> ■ Höhere Ansprechraten und progressionsfreies ÜL möglich, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens ■ Kann Nebenwirkungsrate / Toxizität erhöhen 	1b	A	-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrine Erhaltungstherapie +/- Anti-HER2 Therapie nach Ansprechen auf eine Chemotherapie +/- Anti-HER2 Therapie 	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab nach Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Bevacizumab 	1b	B	+/-