

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HER2-positiv

Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HER2-positiv



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **Versionen 2002–2024:**
Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fasching / Fehm / Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux / von Minckwitz / Müller / Mundhenke / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Stickeler / Untch / Thill / Thomssen
- **Version 2025:**
Blohmer / Huober

Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

AGO

Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugen; Studienteilnahme empfohlen.

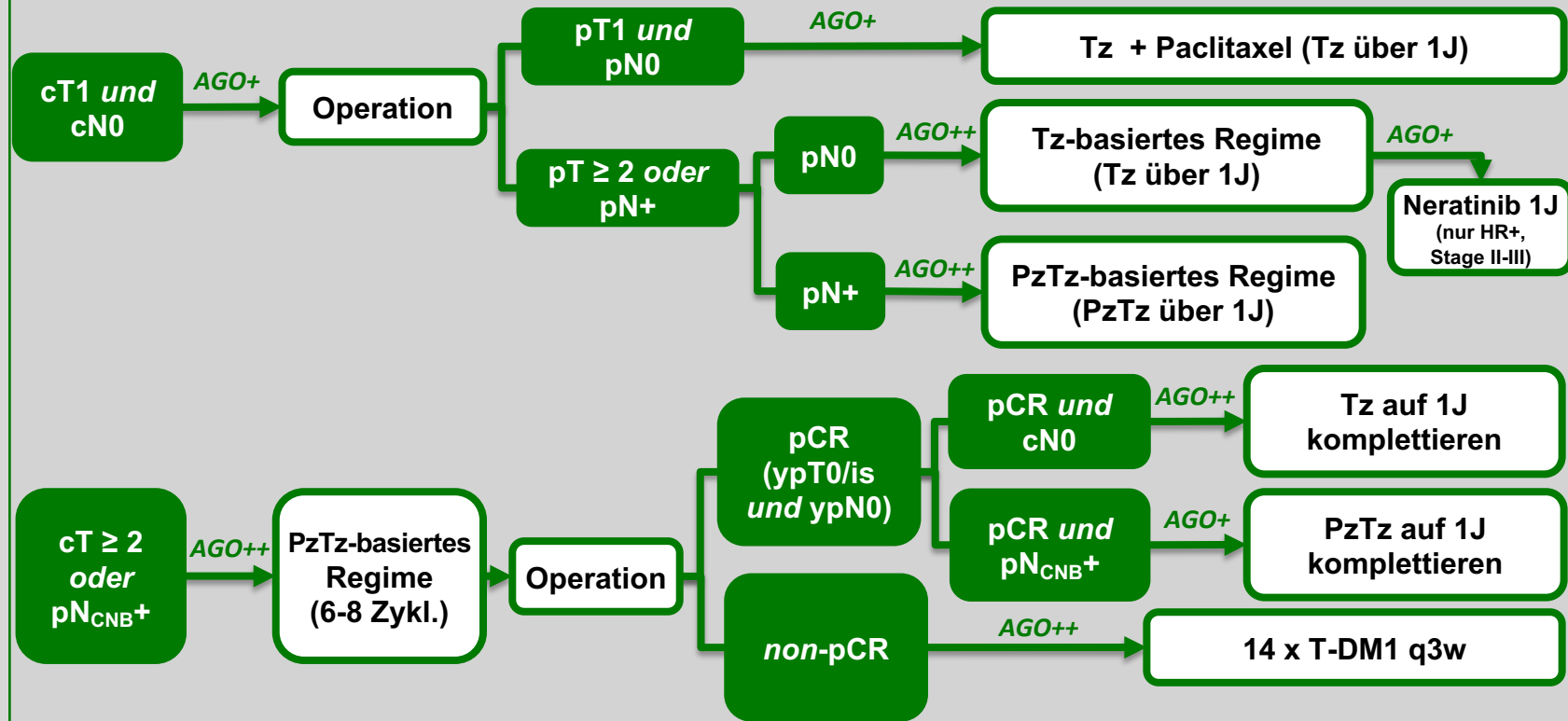
- HR+ / HER2- mit „niedrigem Rückfallrisiko“
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie ++
 - HR+ / HER2- mit „erhöhtem Rückfallrisiko“
 - Endokrine Therapie ++
 - endokrin-basierte Therapie (Abemaciclib oder Ribociclib) +
 - Bei Patientinnen mit Indikation zur chemo-endokrinen Therapie*:
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime) ++
 - gBRCA1/2^{MUT} (HR+ / HER2- o. TNBC)
 - Olaparib +/- endokrine Therapie ++
 - Triple-negative (TNBC)
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle AT-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie +
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit ICPI (Pembrolizumab) ++
 - HER2+
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT) ++
 - Sequentielle AT-basierte Chemotherapie mit simultaner Gabe von T + anti-HER2-Therapie ++
 - Anthrazyklin-freie Chemotherapie + anti-HER2-Therapie ++

* s. Prognosekapitel

Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D



www.ago-online.de

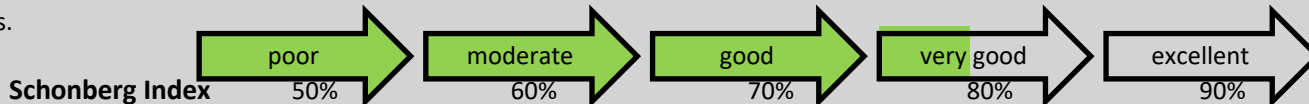
CNB, core needle biopsy; J, Jahr; pCR, pathologische Komplettremission; Pz, Pertuzumab; q3w, alle 3 Wochen; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; Tz, Trastuzumab; bei Hormonrezeptor-positiver Erkrankung zusätzlich adjuvante endokrine Therapie.

Lee-Schonberg Index

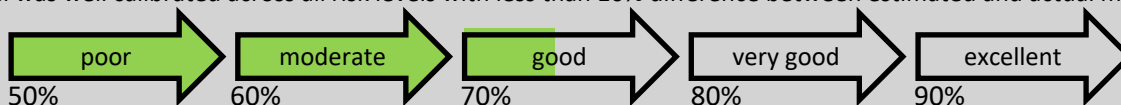
<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

Lee Index

- This index was developed in 11,701 community-dwelling adults from the eastern, western and central United States who were interviewed in the Health Retirement Survey in 1998 (mean age 67, 57% female, 81% white, 12% 4-year mortality).
- The index was internally validated in 8009 Health Retirement Survey interviewees from the southern United States (mean age 67, 57% female, 71% white, 13% 4-year mortality) and externally validated in 7042 English Longitudinal Study on Ageing interviewees.
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died from patients who lived correctly 82% of the time (c-statistic). The life expectancy calculator sorts patients who lived longer from patients who lived shorter correctly 78-80% of the time in the validation studies
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 3% difference between estimated and actual mortality rates.



- This index was developed in 16,077 community dwelling older adults who responded to the 1997-2000 National Health Interview (NHIS) (27% > 80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality)
- The index was internally validated in a random sample of 8038 from respondents from the same data source from 2001-2004 and followed through 2006 (27% > 80 years old, 60% female, 85% white, 17% 5-year mortality). The index was internally validated in 16,063 respondents from the original development cohort and 8,027 respondents from the original validation cohort from 1997-2000 and followed through 2011 (10 and 14-year mortality).
- Discrimination: This risk calculator sorts patients who died within 5 years from patients who lived correctly 75% of the time (c-statistic). The discrimination was the same in the independent validation study. For 10 year and 14 year mortality the calculator sorts patients correctly 73% and 72% of the time.
- Calibration: The model was well calibrated across all risk levels with less than 10% difference between estimated and actual mortality.





Lee-Schonberg Index

<https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg-result.php>

Risk Calculator questions

1. How old is your patient?
2. What is the sex of your patient?
3. What is your patient's BMI?
4. Which best describes your patient's health in general?
5. Does your patient have chronic lung disease, such as emphysema or chronic bronchitis?
6. Has your patient ever had cancer (excluding minor skin cancers)?
7. Does your patient have congestive heart failure?
8. Does your patient have diabetes or high blood sugar?
9. Which best describes your patient's cigarette use?
10. Does your patient have difficulty walking 1/4 mile (several city blocks) without help from other people or special equipment?
11. During the past 12 months, how many times was your patient hospitalized overnight?
12. Because of a physical, mental or emotional problem, does your patient need the help of others in handling routine needs such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or getting around for other purposes?
13. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty managing money - such as paying bills and keeping track of expenses?
14. Because of a health or memory problem, does your patient have difficulty with bathing or showering?
15. Because of a health problem, does your patient have difficulty pushing or pulling large objects like a living room chair?

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Anthracycline-free Taxan / Carboplatin Based Regimen for HER2+

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Regimen	Pts. (n)	pCR rate (%)	OUTCOME
6 x TCH (TRIO B07)	34	47	Not published
6 x TCHP (TRYPHAENA)	75	64	3-yr-DFS: 90%
6 x TCHP (KRISTINE - TRIO - 021)	221	56	3-yr-EFS: 94.2
4 x TCHP (NSABP- B52; nur HR+)	155	41	Not published
9 x TxCHP (TRAIN-2)	206	68	3-yr-EFS: 93.6%

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford

LoE GR

- | | LoE | GR |
|---|-----|----|
| ▪ Ermöglicht eine Prognoseverbesserung durch Individualisierung der neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Behandlung | 1b | A |
| ▪ Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl, wenn die postneoadjuvante Therapie nicht anhand des pathologischen Ansprechens stratifiziert wird) | 1a | A |
| ▪ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert | 1b | A |
| ▪ Der RCB Score und die RCB Klasse sind subtypen-unabhängige Prognosefaktoren | 2a | B |
| ▪ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen | 1b | A |
| ▪ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation | 1b | A |
| ▪ Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien | 2b | B |
| ▪ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen | 1b | B |

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist	1b	A	++
▪ Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen	1b	A	++
▪ Inflammatorisches Mammakarzinom	2b	B	++
▪ Primär inoperables Mammakarzinom	1c	A	++
▪ Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung	1b	B	++

Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Zeitpunkt der Operation nach NACT

- 4-8 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus

Radiotherapie innerhalb von 2 Monaten nach der Operation

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	++
2b	B	++

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie (high-risk bei cT2-4 und / oder cN+)	2b	B	++
■ Trastuzumab in Kombination mit Standard-Kombinations-Chemotherapie (low-risk)*	1b	A	+
■ HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie	2b	B	+/-

* Trastuzumab + Monochemotherapie bevorzugt in der adjuvanten Therapie einzusetzen

Neoadjuvante Chemotherapie – Vorgehen je nach Ansprechen



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Frühes Therapieansprechen:

- Fortführung der neoadjuvanten Therapie

Bei keiner Änderung:

- Komplettierung der NACT, anschl. Operation

Bei Progression:

- Reevaluation der Tumorbiologie
- Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung
- Zusätzliche adj. Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Schemata

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	C	++
5	D	+/-
4	D	++
4	D	+/-

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2a	C	++
▪ High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+/-
<u>non-pCR</u>			
▪ T-DM1	1b	B	++
▪ Trastuzumab + Pertuzumab bei cN+ (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
▪ Zusätzlich nach 1 Jahr (erweiterte adj. Therapie)			
▪ Neratinib nach Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III)*	2b	B	+
▪ Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv, Stadium II-III)*	5	D	+/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie

(Neo-)Adjuvante Chemotherapie: bei kleinen, nodal-negativen Tumoren (T1)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **HER2+ in Kombination mit Trastuzumab**
 - > 10 mm neoadjuvant oder adjuvant
 - > 5-10 mm adjuvant
 - ≤ 5 mm adjuvant

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

Adjuvante HER2-gerichtete Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Trastuzumab + Pertuzumab <ul style="list-style-type: none"> ■ pN+ ■ pN- 	1b	B	++
	1b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Neratinib <ul style="list-style-type: none"> ■ 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv, Stadium II-III) ■ 1 Jahr nach Trastuzumab / Pertuzumab / T-DM1 (HR-positiv, Stadium II-III) 	1b	B	+
	5	D	+/-

(Neo-)Adjuvante Therapie mit Trastuzumab / Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Oxford

LoE GR AGO

Beginn der Therapie

- **Simultan mit Taxanen**
- **Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie**

1a **A** **++**

1b **B** **+**

Dauer

- **Für 1 Jahr**
- **Für 0,5 Jahre (Trastuzumab)**
- **Für 2 Jahre**

1a **A** **++**

1a **A** **+**

1b **A** **-**

(Neo-)Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Trastuzumab simultan mit			
▪ Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC	1a	A	++
▪ P q1w 12 x bei pT < 2 cm, pN0	2b	B	+
▪ Docetaxel und Carboplatin	1b	A	+
Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit			
▪ Mit Paclitaxel q1w (oder Docetaxel q3w) nach EC / AC	1b	B	++
▪ Mit Docetaxel + Carboplatin	1b	B	++
▪ Mit Taxan dosis-dicht	2b	B	+
Radiotherapie simultan zu Trastuzumab / Pertuzumab	1a	A	++