

# 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 – Triple-negativ

# Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – Triple-negativ

- **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:**

**Banys-Paluchowski / Loibl**



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

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

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

# Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

AGO

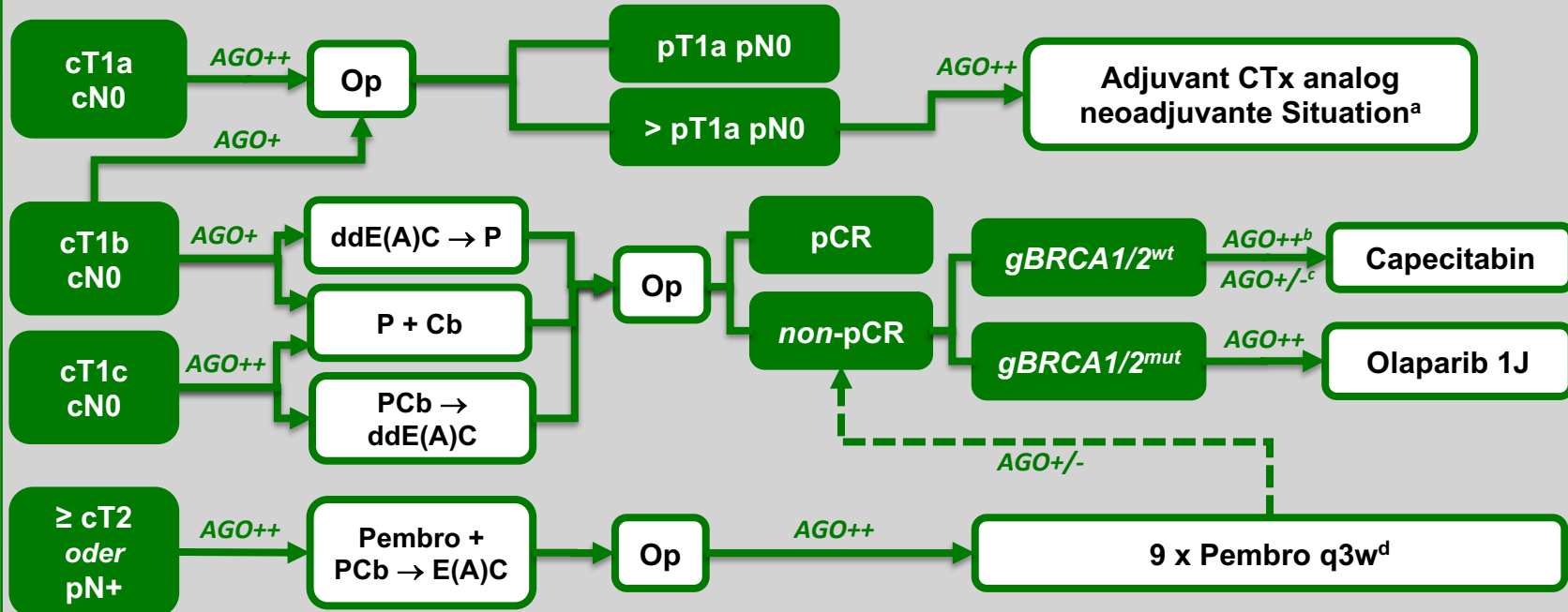
Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugen; Studienteilnahme empfohlen.

- **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<sup>MUT</sup> (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 triple-negativen Mammakarzinom

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2025.1D



A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; gBRCA1/2<sup>mut</sup>, Keimbahn BRCA1/2 Mutation; gBRCA1/2<sup>wt</sup>, Keimbahn BRCA1/2 Wildtyp; J, Jahr; Op, Operation; P, Paclitaxel; pCR, pathologische Komplettremission; Pembro, Pembrolizumab; q3w, alle 3 Wochen; <sup>a</sup>sofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; <sup>b</sup>nach A/T-haltiger Chemotherapie; <sup>c</sup>nach Chemotherapie mit Platin ± Pembrolizumab; <sup>d</sup>sofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde.

# Indikation zur Chemotherapie +/- Checkpointinhibitortherapie (TNBC)

Oxford

LoE GR AGO

## ■ Klinisch nodal-positiv

- Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab

1b A ++

## ■ Klinisch nodal-negativ

- $\geq T2$  → Neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab

1b A ++

- T1c → Neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt

2b B ++

- T1b → Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

2b B +

- T1a → Adjuvante Chemotherapie

2b B +/-

# Allgemeine Grundsätze

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Chemotherapieregime können sowohl adjuvant als auch neoadjuvant verwendet werden	1a	A	++
▪ Dosisdichte Schemata sollten bevorzugt eingesetzt werden (wenn Pembrolizumab nicht indiziert)	1a	A	++
▪ Hinzunahme Platinsalze zur anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie (cT1 cN0) (unabh. vom gBRCA-Status)	1b	B	+
▪ Hinzunahme Platinsalze zur anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie (≥ cT2 oder cN+) (unabh. vom gBRCA-Status)	1a	A	++
▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel → 4 x EC q3w neoadjuvant und postoperativ (ab cT2 oder cN+)	1b	A	++
▪ Olaparib bei gBRCA <sup>m</sup>	1b	A	++

- Chemotherapieregime können sowohl adjuvant als auch neoadjuvant verwendet werden
- Dosisdichte Schemata sollten bevorzugt eingesetzt werden (wenn Pembrolizumab nicht indiziert)
- Hinzunahme Platinsalze zur anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie (cT1 cN0) (unabh. vom gBRCA-Status)
- Hinzunahme Platinsalze zur anthrazyklin-/taxanhaltigen Chemotherapie (≥ cT2 oder cN+) (unabh. vom gBRCA-Status)
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel → 4 x EC q3w neoadjuvant und postoperativ (ab cT2 oder cN+)
- Olaparib bei gBRCA<sup>m</sup>
  - Adjuvant: Tumorgröße ≥ 2 cm oder pN+
  - Post-neoadjuvant: non-pCR

Keine rein adjuvante ICPI-Therapie außerhalb von Studien.

# Neoadjuvante Chemotherapie Vorgehen je nach Ansprechen

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>Frühes Therapieansprechen:</b>			
▪ Fortführung der neoadjuvanten Therapie	1b	A	++
<b>Bei keiner Änderung:</b>			
▪ Komplettierung der NACT, anschl. Operation	2b	C	++
▪ Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten Schema	2b	B	+
▪ AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12	2b	B	+
▪ Paclitaxel / Carboplatin → EC (q2w oder q3w) x 4	1b	B	+
<b>Bei Progression:</b>			
▪ Reevaluation der Tumorbiologie	5	D	+/-
▪ Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung	4	D	++
▪ Zusätzliche adj. Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Schemata	4	D	+/-

# Präferierte Schemata beim triple-negativen Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b><u>Nicht-platinhaltige Regime</u></b>			
▪ ddEC x 4 → Paclitaxel <sub>80</sub> q1w x 12 (bei T1 N0)	1b	B	++
<b><u>Platinhaltige Regime</u></b>			
▪ Paclitaxel <sub>80</sub> / Carbo <sub>AUC 1,5</sub> q1w x 12 → ddEC x 4	1b	B	++
▪ Paclitaxel <sub>80</sub> q1w x 12 / Carbo <sub>AUC 5</sub> q3w x 4 → ddAC / ddEC x 4	1b	B	++
▪ Paclitaxel / Carbo <sub>AUC 1,5</sub> q1w x 18 (bei T1 N0)	2b	B	++
<b><u>Checkpoint-Inhibitoren</u></b>			
▪ Pembro <sub>200</sub> q3w + Pac <sub>80</sub> / Carbo <sub>AUC 1,5</sub> q1w x 12 → E <sub>90</sub> C q3w x 4	1b	B	++
▪ Pembro <sub>200</sub> q3w + Pac <sub>80</sub> q1w x 12 / Carbo <sub>AUC 5</sub> q3w → E <sub>90</sub> C q3w x 4	1b	B	++

# Postneo-/Adjuvante Therapie beim triple-negativen Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b><u>pCR</u></b>			
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
<b><u>Non-pCR</u></b>			
▪ Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse) <sup>1</sup>			
▪ Bei non-pCR nach A-T-haltiger Chemotherapie <sup>1</sup>	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ Bei non-pCR nach Platin +/- Pembrolizumab-haltiger Therapie	<b>5</b>	<b>D</b>	<b>+/-</b>
▪ Platinderivate (Carboplatin oder Cisplatin) q3w nach AT-Vorbehandlung	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>-</b>
▪ Olaparib ( <i>gBRCA<sup>MUT</sup></i> ) <sup>2</sup>	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>++</b>

<sup>1</sup> Studienlage bei Stadium II-III ohne Platin / Pembrolizumab-basierte Vortherapie

<sup>2</sup> entsprechend Einschlusskriterien der OlympiA-Studie

# Gray R et al., Lancet 2019

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

## Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG)

Increasing the dose-density of adjuvant chemotherapy: an EBCTCG meta-analysis

Same chemotherapy drugs and doses (**n = 10,004**)

**Recurrence-free survival: 10-y Gain 4.3%** (95%-CI 2.2-6.5)

(RR = 0.83; 95%-CI 0.76-0.91;  $p < 0.0001$ )

**Overall survival: 10-y Gain 2.8%** (95%-CI 0.8-4.8)

(RR = 0.86; 95%-CI 0.77-0.96;  $p = 0.0054$ )

ER negative: **10-y Gain 4.7%** (95%-CI 2.3-7.1)

ER positive: **10-y Gain 3.1%** (95%-CI 1.5-4.7)



# Van Mackelenbergh M et al., Eur J Cancer 2022

## Effects of capecitabine as part of neo- / adjuvant chemotherapy

Meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials (n = 15,457)

**HR for DFS overall** 0.952 (95%-CI 0.895-1.012, p = 0.115)  
X add. 0.888 (95%-CI 0.817-0.965, p = 0.005)  
X instead 1.035 (95%-CI 0.945-1.134, p = 0.455)

**HR for OS overall** 0.892 (95%-CI 0.824-0.965, p = 0.005)  
X add. 0.837 (95%-CI 0.751-0.933, p = 0.001)  
X instead 0.957 (95%-CI 0.853-1.073, p = 0.450)

Significance only for TNBC overall DFS 0.886 (95%-CI 0.789-0.994, p = 0.040)  
OS 0.828 (95%-CI 0.720-0.952, p = 0.008)  
X add.: DFS 0.818 (95%-CI 0.713-0.938, p = 0.004)  
OS 0.778 (95%-CI 0.657-0.921, p = 0.004)

© 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

# ICPi plus Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Triple Negative Breast Cancer



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	GeparNuevo	IMpassion031	Keynote 522	neoTRIP	GeparDOUZE/NSABP-B59
<b>Phase</b>	II	III	III	II	III
<b>n</b>	174	333	602 (pCR) 1174 (EFS)	280	1550
<b>Prim. endpoint</b>	pCR	pCR	pCR + EFS	EFS	EFS
<b>ICPi</b>	Durvalumab (24 weeks)	Atezolizumab (1 y)	Pembrolizumab (1 y)	Atezolizumab (24 weeks)	Atezolizumab (1 y)
<b>Chemo</b>	NabPac <sub>125</sub> q1w x 12 → EC q2w x 4	NabPac <sub>125</sub> q1w x 12 → EC q2w x 4	Pac q1w x 12 + carbo q3w AUC 5 or q1w AUC 1,5 → AC/EC q3w x 4	NabPac <sub>125</sub> + carbo AUC 2 q1w d1 and d8	Pac q1w x 12 + carbo q3w AUC 5 or q1w AUC 1.5 → AC/EC q2w/3w x 4
<b>Inclusion criteria</b>	cT1b-cT4a-d	cT2-cT4, cN0-cN3	cT1cN1-2 or cT2 N0-2	cT1cN1; cT2cN1; cT3cN0	cT1cN1-2 or cT2 cN0-2
<b>pCR ITT</b>	53.4% vs. 44.2% Δ 10.8% (n.s.)	57.6% vs. 41.2% Δ 16.5% (p < 0.01)	64.8% vs. 51.2% Δ 13.6% (p < 0.00055)	48.6% vs. 44.4% Δ 4.2% (n.s.)	63.3% vs. 57.0% Δ 6.3%
<b>Follow up/EFS/iDFS (months)/HR EFS/iDFS</b>	43.7 months 3y iDFS: 85.6% vs. 77.2%, HR 0.48 (p = 0.036)	24 months 2y EFS: 85% vs. 80%, HR 0.76 (n.s.)	75.1 months 5y EFS: 81.2% vs. 72.2%, HR 0.65	54 months 5y EFS: 70.6% vs. 74.9%, HR 1.076 (p = 0.76)	47 months 4y EFS: 85.2% vs. 81.9%, HR 0.8; p = 0.08
<b>EFS/iDFS adjusted to pCR/non-pCR</b>	pCR 95.5% vs. 86.1% non-pCR 76.3% vs. 69.7%	n.a.	pCR 92.2% vs. 88.2% non-pCR 62.6% vs. 52.3%	n.a.	pCR: 93% vs. 91% non-pCR: 70.5% vs. 68.9%
<b>OS</b>	3y OS: 95.2% vs. 83.5%; HR 0.24; p = 0.006	2y OS: 95% vs. 90%; HR 0.56	5y OS: 86.6% vs. 81.7%; HR 0.65; p = 0.002	n.a.	4y OS: 90.2% vs. 89.5%; HR: 0.86

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN