

# 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

## Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

# Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

- **Versionen 2002–2024:**

**Albert / Banys-Paluchowski / Bischoff / Dall / Fasching / Fehm / Fersis / Friedrich / Gerber / Hartkopf / 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 2025:**

**Dall / Mundhenke**



© 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**

# 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 2025.1D

**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 Kombinationstherapie kann bei endokrin-  
sensitiver Erkrankung präferenziell 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 2025.1D

## 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 2025.1D

- **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 2025.1D

## 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 von 12 Monaten nach abgeschlossener adjuvanter ET
- Progression  $\geq$  6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation

# 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 2025.1D

- **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



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	Oxford			
	LoE	GR	AGO	
■ <b>Ribociclib</b>	■ + nicht-steroidaler AI	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
	■ + Fulvestrant	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
■ <b>Abemaciclib</b>	■ + nicht-steroidaler AI	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
	■ + Fulvestrant	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
■ <b>Palbociclib</b>	■ + nicht-steroidaler AI	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
	■ + Fulvestrant	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
	■ + Fulvestrant + Inavolisib*	<b>1b</b>	<b>A</b>	<b>+</b>

\* Bei primärer endokriner Resistenz und PIK3CA-Mutation

# CDK4/6 Inhibitors in First-line Studies

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	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)

# CDK4/6 Inhibitors beyond Progression

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	postMONARCH (Phase III)	MAINTAIN (Phase II)	PACE (Phase II)	PALMIRA (Phase II)
N	368	119	166	198
CDK4/6i	<b>Palbo→Abema (59%)</b> <b>Ribo→Abema (33%)</b> Abema→Abema (8%)	<b>Palbo → Ribo (86%)</b> Ribo → Ribo (14%)	<b>Palbo → Palbo (93%)</b> Ribo → Palbo (4%) Abema → Palbo (3%)	<b>Palbo → Palbo (100%)</b>
Endocrine therapy	<b>AI→Fulvestrant (100%)</b>	<b>AI → Fulvestrant (83%)</b> Fulvestrant → AI (27%)	<b>AI → Fulvestrant (100%)</b>	<b>AI → Fulvestrant (88%)</b> Fulvestrant → AI (12%)
initial treatment duration ≥12 months	71%	67%	78%	85%
Median PFS ET alone	5.3 (3.7-5.6) mo	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	6.0 (5.6-8.6) mo	5.29 (3.02-8.12) mo	4.6 (3.6-5.9) mo	4.2 (3.5-5.8) mo
HR	0.73 (0.57-0.96)	0.57 (0.39-0.95)	1.11 (0.74-1.66)	0.8 (0.6-1.1)
p-value	0.02	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)



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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>CDK4/6i + ET*</b>	<b>1A</b>	<b>A</b>	<b>++</b>
▪ <b>Everolimus</b>			
▪ + Exemestan	1b	A	+
▪ + Tamoxifen / Fulvestrant	2b	B	+
▪ + Letrozol	2b	B	+/-
▪ <b>CDK4/6-Inhibitor beyond progression im met. Setting (jeweils mit Wechsel des CDK4/6i und der endokrinen Therapie)</b>	<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</b>
▪ <b>Endokrine Monotherapie (AI / Fulvestrant) nach CDK4/6i-Vortherapie</b>	<b>1b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>

\* falls nicht in der 1st-line erfolgt



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

*(Nachweis von therapierelevanten Mutationen / Alterationen notwendig)*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <b>ESR1-mutiert und Z. n. CDK 4/6i-Therapie: Elacestrant*</b>	1b	B	+
■ <b>PIK3CA-mutiert Alpelisib + Fulvestrant</b>	1b	B	+
■ <b>Nachweis von PIK3CA/AKT1 oder PTEN-Alterationen Capiwasertib + Fulvestrant</b>	1b	B	+
■ <b>gBRCA-mutiert Olaparib</b>	1b	A	++
■ <b>Talazoparib</b>	1b	A	++
■ <b>Olaparib bei sBRCA- oder gPALB2-Mutation</b>	2b	B	+

■ **ESR1-mutiert und Z. n. CDK 4/6i-Therapie:**

**Elacestrant\***

■ **PIK3CA-mutiert**

**Alpelisib + Fulvestrant**

■ **Nachweis von PIK3CA/AKT1 oder PTEN-Alterationen**

**Capiwasertib + Fulvestrant**

■ **gBRCA-mutiert**

**Olaparib**

**Talazoparib**

■ **Olaparib bei sBRCA- oder gPALB2-Mutation**

\* bevorzugt bei längerem Ansprechen auf vorheriger CDK 4/6i-Therapie

© 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**

# 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 2025.1D

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

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

\* 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 2025.1D

	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 2025.1D

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

# mBC HER2-negativ / HR-positiv nach Vorbehandlung\*

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab Deruxtecan           <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Chemotherapievorbehandlung und HER2-low</li> <li>- ohne Chemotherapievorbehandlung und nicht für weitere endokrin-basierte Therapie geeignet und HER2-low</li> <li>- nicht für weitere endokrin-basierte Therapie geeignet und HER2-ultralow</li> </ul> </li> </ul>	1b 1b 2b	A B B	++ + +/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sacituzumab Govitecan</li> </ul>	1b	A	++
<ul style="list-style-type: none"> <li>Capecitabin</li> </ul>	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eribulin</li> </ul>	1b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vinorelbin</li> </ul>	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>(Peg)-liposomales Doxorubicin</li> </ul>	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxan Re-Challenge**</li> </ul>	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anthrazyklin Re-Challenge**</li> </ul>	3b	C	+
<ul style="list-style-type: none"> <li>Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)</li> </ul>	2b	B	+

\* Siehe entsprechenden Zulassungstext hinsichtlich der Vorbehandlung

\*\* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

# mBC - HER2-Negative / HR-Positive\*

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

	Trastuzumab Deruxtecan		Sacituzumab-Govitecan
Trial	<b>Destiny-Breast 06</b> HR+/HER2-low: n=359 HR+/HER2-ultralow: n=76	<b>Destiny-Breast 04</b> HR+/HER2-low: n=331	<b>Tropics 02</b> HR+/HER2-negative: n=272
Previous CTX for mBC	no previous CTX for mBC	60%: 1 prior line of CTX 40%: > 1 prior line of CTX	2%: 1 prior line of CTX 41%: 2 prior lines of CTX 57%: > 2 prior lines of CTX
Median PFS (months)	13.2 (HER2-low) 13.2 (ITT) 13.2 (HER2-ultralow)	9.6	5.5
Hazard ratio for PFS	0.62 (HER2-low) 0.64 (ITT)	0.37	0.66
Median OS (months)		23.9	14.4
Hazard ratio for OS	0.83 (n.s.)	0.69	0.79

- Data from different phase 3 studies with differently pretreated patients
- ITT: intentio-to-treat population; n.s.: not significant, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival