



# 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

## 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 beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast  
Version 2025.1D

- **Versionen 2002–2024:**

**Albert / Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /  
Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke/ Loibl / Lüftner / Lux / von Minckwitz /  
Möbus / Müller / Park-Simon / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt /  
Schmutzler / Schmidt / Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill /  
Thomssen / Untch**

- **Version 2025:  
Hartkopf / Lüftner**

# 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**

# 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.

# Endokrine Resistenz beim metastasierten 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 von 12 Monaten 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 2025.1D

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

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# 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

# Metastasiertes Mammakarzinom

## Dauer der Chemotherapie

© 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>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:
  - Expression von ER/PR, HER2, PD-L1; Alterationen von *ESR1*, *PIK3CA*, *AKT*, *PTEN*, *gBRCA*, *sBRCA*, *gPALB2*; MSI, TMB, NTRK-Fusionen und anderen Faktoren (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

# Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)

## Marker zur Indikationsstellung

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
▪ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
	Ansprechen auf vorherige Therapie	2b	B	++
▪ Elacestrant	autokrine Rezeptormutation ( <i>ESR1</i> ) (Metastase, Plasma)	1b	B	++
▪ Alpelisib / Inavolisib	<i>PIK3CA</i> Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	++
▪ Capiwasertib	<i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i> -Alterationen (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
▪ Trastuzumab Deruxtecan	HER2-low/-positiv (Primärtumor, besser Metastase)	1b	A	++
	HER2-ultralow (Primärtumor, besser Metastase)	2b	B	+/-
▪ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
▪ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
▪ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 Positivität <sup>#</sup> (IC, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
	MSI/TMB	3	C	+
▪ PARP-Inhibitoren	<i>gBRCA1/2</i> -Mutation	1a	A	++
	<i>sBRCA1/2</i> / <i>gPALB2</i>	2b	B	+

# 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 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

	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 2025.1D

- **Paclitaxel (q1w)**
- **Docetaxel q3w**
- **Capecitabin**
- **Nab-Paclitaxel**
- **Peg-liposomales Doxorubicin\***
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin**

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

\* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

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

Oxford

	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	A	++
	1b	B	+
	2b	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

# Triple negativ 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 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$ (wenn TFI $\geq 6$ Monate)	1b	B	++
■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ (wenn TFI $\geq 12$ Monate)	1b	B	+
■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$	1b <sup>a</sup>	B	-
■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vortherapie) bei CPS $\geq 20^{\#}$	1b <sup>a</sup>	B	+/-

# (siehe Kapitel „Pathologie“)

\* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

TFI = Therapie-freies Intervall

# Triple negativ 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 2025.1D

- Sacituzumab Govitecan nach  $\geq 2$  TL
- 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
1b	A	++
1b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	A	+
2b	B	+
2b	C	+

\* 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 2025.1D

- **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 **1b** **A** **++**
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab **2b** **B** **++**
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab **2b** **C** **+**

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

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab **1b** **A** **++**
- Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab **2b** **B** **++**
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab **2b** **C** **+**
- Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab **3b** **B** **+**

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

- Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) **4** **D** **+**
- T-DM1 **2b** **B** **+/-**
- Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab **4** **D** **+/-**

### Als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie + Antikörpertherapie (HR+)

- Palbociclib+ endokrine Therapie + Trastuzumab + Pertuzumab **1b** **A** **+**

# 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 +/-

### Als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie + Antikörpertherapie (HR+)

- Palbociclib+ endokrine Therapie + Trastuzumab + Pertuzumab 1b A +

# HER2-pos. mBC

## 2nd line

### Oxford

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

LoE	GR	AGO
1b	B	++
1b	B	++
1b	A	+
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 2025.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)	2b	B	+/-
▪ Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)	2b	B	+
▪ Ribociclib + ET + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)	3b	C	+/-
▪ Abemaciclib + Fulvestrant + Trastuzumab (HR+)	2b	B	+
▪ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
▪ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)	2b	B	+
▪ Trastuzumab mono	2b	B	+/-