

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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 bei metastasiertem Mammakarzinom

- **Versionen 2002–2017:**
Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck /
Jackisch / Janni / von Minckwitz / Möbus / Müller /
Rody / Schaller / Scharl / Schmutzler / Schneeweiss / Schütz /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch
- **Version 2018:**
Liedtke / Möbus

Chemotherapie

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

**Oxford
LoE**

- **Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in einigen retrospektiven Analysen gezeigt**
- **Allerdings haben Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung heute mehr adjuvante Therapie erhalten und müssen deshalb als therapieresistenter angesehen werden**
- **Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)**
- **Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt**

2a

2a

1b

1b

Endokrine Resistenz bei metastasiertem 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 12 Monate 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 2018.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie des metastasierten Mamma- karzinoms – Prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| Therapie | Faktor | Oxford | | |
|-----------------------------------|---|--------|----|-----|
| | | LoE | GR | AGO |
| Endokrine Therapie | ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase) | 1a | A | ++ |
| | vorheriges Ansprechen | 2b | B | ++ |
| Chemotherapie | vorheriges Ansprechen | 1b | A | ++ |
| Anti-HER2-zielgerichtete Therapie | HER2 (Primärtumor, besser Metastase) | 1a | A | ++ |
| Bone modifying drugs | Knochenmetastasen | 1a | A | ++ |
| Beliebige Therapie | CTC monitoring | 1b | A | +* |

* In klinischen Studien

(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

Palliative Chemotherapie

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - **Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

■ **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **ausgeprägten Symptomen**
 - **Lebensbedrohlichen Metastasen**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Palliative Systemtherapie

GR: A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten)**
- **Regelmäßige Beurteilung 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. Die Beurteilung einer Zielläsion muss adäquat sein, bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel.**

Palliative Chemotherapie

Dauer

Oxford

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
|-----|----|-----|

| | | |
|----|---|----|
| 1a | A | ++ |
|----|---|----|

- Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt

- Therapie bis zur Progression
 - Therapie bis zum besten Ansprechen
 - Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression

| | | |
|----|---|---|
| 2b | B | + |
|----|---|---|

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | +/- |
|----|---|-----|

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | +/- |
|----|---|-----|

- Therapiestopp bei

- Progression
 - Nicht tolerabler Toxizität

| | | |
|----|---|----|
| 1c | A | ++ |
|----|---|----|

Chemotherapie beim mBC – Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

AGO: ++

- **Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von:**
 - ER/PR, HER2; Kombination mit Biologicals
 - Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)
 - Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie
 - Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen
 - Geschätzte Lebenserwartung
 - Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)
 - Erwartungen und Präferenzen der Patienten

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) 2017

mBC – HER2-negativ/HR-positiv

Palliative Chemotherapie Erstlinienbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

■ Monochemotherapie

- Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),
- Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg-liposomales Doxorubicin(A_{lip})
- Vinorelbin
- Capecitabin
- Nab-Paclitaxel

■ Polychemotherapie:

- A + T
- Paclitaxel + Capecitabin
- Docetaxel + Capecitabin nach adj. A
- T + Gemcitabin nach adj. A
- A + C oder A_{lip} + C

| | Oxford | | |
|--|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| | 1a | A | ++ |
| | 1b | A | ++ |
| | 3b | B | + |
| | 2b | B | + |
| | 2b | B | + |
| | 1b | A | ++ |
| | 2b | B | + |
| | 1b | A | + |
| | 2b | B | ++ |
| | 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

Palliative Chemotherapie

nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ■ Paclitaxel (q1w) | 1a | A | ++ |
| ■ Docetaxel q3w | 1a | A | ++ |
| ■ Capecitabin | 2b | B | ++ |
| ■ Nab-Paclitaxel | 2b | B | ++ |
| ■ Peg-liposomales Doxorubicin* | 2b | B | + |
| ■ Eribulin | 1b | B | + |
| ■ Vinorelbin | 2b | B | + |
| ■ Docetaxel + Peg-liposomales Doxorubicin | 1b | B | +/- |

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

mBC HER2-negativ / HR-positiv

Palliative Chemotherapie

nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| | | | ++ |
| Capecitabin | 2b | B | ++ |
| Eribulin | 1b | B | ++ |
| Vinorelbin | 2b | B | ++ |
| (Peg)-liposomales Doxorubicin | 2b | B | + |
| Taxan Re-Challenge* | 2b | B | + |
| Anthrazyklin Re-Challenge* | 3b | C | + |
| Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX) | 2b | B | + |
| Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin | 2b | B | +/- |
| Gemcitabin + Capecitabin | 2b | B | +/- |
| Gemcitabin + Vinorelbin | 1b | B | - |

- **Experimentelle Therapien in Studien**

- **Capecitabin**

- **Eribulin**

- **Vinorelbin**

- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**

- **Taxan Re-Challenge***

- **Anthrazyklin Re-Challenge***

- **Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)**

- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**

- **Gemcitabin + Capecitabin**

- **Gemcitabin + Vinorelbin**

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Tripel negatives mBC unabhängig von Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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

- Experimentelle Therapien innerhalb von Studien
- Chemotherapie wie bei Patientinnen mit HR-pos / HER2-neg mBC
- Carboplatin (vs. Docetaxel)
- Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)
- Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)
- Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie

mBC mit Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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

- Experimentelle Therapien innerhalb von Studien
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren
 - Olaparib (HER2-negativ)
 - Olaparib (HER2-positiv)

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|--|-----------------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ■ 1st line in Kombination mit: | | | |
| ■ Paclitaxel (wöchentlich) | 1b | B | + |
| ■ Capecitabin | 1b | B | + |
| ■ Anthracyklinen | 2b | B | +/- |
| ■ Nab-Paclitaxel | 2b | B | +/- |
| ■ Docetaxel (dreiwöchentlich) | 1b | B | +/- |
| ■ Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev | 1b ^a | B | +/- |
| ■ 2nd line in Kombination mit: | | | |
| ■ Taxanen | 1b | B | +/- |
| ■ Capecitabin | 1b | B | +/- |
| ■ Gemcitabin oder Vinorelbin | 1b | B | - |
| ■ Ab 2nd line als Behandlung durch multiple Linien | 1b | B | - |

Erstlinientherapie beim HER2-pos. metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Paclitaxel (wk) + Trastuzumab + Pertuzumab
- nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab
- T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten
und nach Taxan und Trastuzumab)
- 1st line Chemotherapie* + Trastuzumab
- Trastuzumab mono
- Taxan + Lapatinib
- Taxan + Trastuzumab + Everolimus
- Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)
- Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)

| | Oxford | | |
|---|-----------------|----|-------|
| | LoE | GR | AGO |
| Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b | A | ++ |
| Paclitaxel (wk) + Trastuzumab + Pertuzumab | 2b | B | ++ |
| nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab | 3b ^a | C | + |
| Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab | 3b | B | + |
| T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab) | 2b | B | + |
| 1 st line Chemotherapie* + Trastuzumab | 1b | B | + |
| Trastuzumab mono | 2b | B | +/- |
| Taxan + Lapatinib | 1b | B | +/- |
| Taxan + Trastuzumab + Everolimus | 1b | B | - |
| Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+) | 2b | B | +/-** |
| Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+) | 2b | B | +/-** |

2nd line Therapie bei HER2-pos. mBC (nach Vorbehandlung mit Trastuzumab)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|--|-----------------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ■ T-DM 1 | 1b | A | ++ |
| ■ TBP: 2 nd line Chemotherapie + Trastuzumab | 2b | B | + |
| ■ BP: 2 nd line Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab | 5 | D | +/- |
| ■ 2 nd line Chemotherapie* + Trastuzumab + Pertuzumab (falls noch nicht gegeben) | 5 | D | +/- |
| ■ Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab | 5 | D | + |
| ■ Capecitabine + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b ^a | B | +/- |
| ■ Capecitabine + Lapatinib | 1b | B | + |
| ■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor) | 2b | B | + |

* e.g. Vinorelbine; Taxane/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel (Toxizität!)

Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|--|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |

■ Vorbehandlung mit Trastuzumab

| | | | |
|--|----|---|-----|
| ■ T-DM 1 | 1b | A | ++ |
| ■ Capecitabine + Lapatinib | 1b | B | + |
| ■ Vinorelbine + Lapatinib | 2b | B | +/- |
| ■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.) | 2b | B | + |
| ■ Chemotherapie + Trastuzumab („ <i>treatment beyond progression</i> “) | 2b | B | + |
| ■ Pertuzumab + Trastuzumab | 2b | B | + |
| ■ Vinorelbine + Trastuzumab + Everolimus (<i>Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt</i>) | 1b | B | +/- |

■ Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ■ Experimentelle Anti-HER2-Regime | 5 | D | + |
| ■ Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vor- behandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen | 5 | D | + |

Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |

■ In Kombination mit

- Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen (HR neg.)
- Paclitaxel als 1st line
- Capecitabin als > 2nd line
- Vinorelbin
- AI bei ER positiver Erkrankung

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | + |
| 1b | B | +/- |
| 1b | B | + |
| 2b | B | +/- |
| 2b | B | +/- |

- Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabine

| | | |
|----|---|-----|
| 2b | B | +/- |
|----|---|-----|

Immundiagnostik und Immuntherapien*

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

| | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| ■ Immundiagnostik | | | |
| ■ Bestimmung von immunologischen Parametern im peripheren Blut | 5 | D | -- |
| ■ Lokale Immuntherapien: | | | |
| ■ Imiquimod topisch bei Hautmetastasen | 4 | C | +/- |
| ■ Systemische Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) <u>nur</u> in kontrollierten klinischen Studien | | | ++ |

■ Immundiagnostik

- Bestimmung von immunologischen Parametern im peripheren Blut

■ Lokale Immuntherapien:

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

■ Systemische Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) nur in kontrollierten klinischen Studien

- HER2-Vakzinierung in Hochrisikokollektiven Immunomodulation (z.B. Zugabe von Nov-2 zur Chemo AC-T)
- Intradermale Vakzinierung von Dendritischen Zellen
- Aktive Vakzinierungen
- Passive Vakzinierungen
- Therapie mit Onkoviren
- Zytokine
- Checkpoint inhibitors (PD1; PDL-1;...)

* **Studienteilnahme empfohlen**