



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Versionen 2002 – 2018:**
**Dall / Harbeck / Jackisch / Janni / Loibl / Lux /
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz /
Schneeweiss / Simon / Schütz / Solomeyer /
Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**
- **Version 2019:**
Schmidt / Thomssen

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugt
- HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“
 - Endokrine Therapie ohne Chemotherapie ++
- HR+/HER2- mit „hohem Risiko“
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte Chemotherapie (inkl. weekly-Regime) ++
 - Anschließend endokrine Therapie ++
- HER2+
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant bei hohem Risiko) ++
 - Sequentielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Th. ++
 - Anthrazyklin-freies, Platin-haltige Regime +
 - Anthrazyklin-freies, Taxan-haltige Regime +
- Triple-negativ (TNBC)
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle A/T-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante Platin-haltige Chemotherapie +

Dosisdichte Paclitaxel

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Schema	ED [mg/m ²]	Gaben	kumulativ	mg/m ² /Wo
<u>Konventionelle Dosisdichte</u>				
EC-Pac q3w	175	4	700	58,33
<u>Dosis-dichte Schemata</u>				
ddEC-ddPac q2w	175	4	700	87,5
ddEC-Pw q1w	80	12	960	80

Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)	1a	A	++
▪ Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)	1a	A	+
▪ „Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert	1b	B	+/-
▪ Wenn Anthrazykline nicht gegeben werden können			
▪ Docetaxel plus Cyclophosphamid	1b	B	+
▪ Paclitaxel mono wöchentlich	1b	B	+/-
▪ CMF	1a	A	+/-
▪ Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie	1b	B	-

Gray R et al., SABCS 2017, abstr. GS1-01

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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%-C.I. 2.2 – 6.5)

(RR = 0.83; 95%-C.I. 0.76 – 0.91; 2p=0.0004)

Overall survival: 10-y Gain 2.8% (95%-C.I. 0.8 – 4.8)

(RR = 0.86; 95%-C.I. 0.77 – 0.95; 2p=0.004)

ER negative: **10-y Gain 4.7%** (95%-C.I. 2.3 – 7.1)

ER positive: **10-y Gain 3.1%** (95%-C.I. 1.5 – 4.7)

Empfohlene dosis-dichte und / oder dosis-eskalierte, sequentielle adjuvante Chemotherapie*

Oxford
LoE GR AGO

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$

1b	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	B	++

Dosis-dichtes und dosis-eskaliertes Regime ($N \geq 4+$)

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2500} \text{ q2w}$

1b	A	++
-----------	----------	-----------

* G-CSF obligat

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

*Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Oxford		
LoE	GR	AGO

Anthrazyklin-/ taxan-basierte Regime

▪ *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12		2b	B	++
▪ AC q3w x 4 → Pac q1w x 12		1b	A	++
▪ AC → D qw3	A ₆₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	A	+
▪ *EC → D qw3	E ₉₀ C q3w x 4 → D ₁₀₀ x 4	1b	B	+
▪ DAC	D ₇₅ A ₅₀ C q3w x 6	1b	A	+

Anthrazyklin-freie Regime

▪ DC entspricht EC → D	D ₇₅ C ₆₀₀ x 6	1b	B	+
▪ DC >> 4 x AC	D ₇₅ C ₆₀₀ x 4	1b	B	+
▪ Pac mono	P ₈₀ q1w x 12	1b	B	+/-
▪ CMF		1a	A	+/-

Taxan-freie Schemata (bei pN0)

▪ FE ₁₀₀ C x 6	F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ x 6	2b^(a)	B	+
---------------------------	--	-------------------------	----------	----------

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Capecitabine-haltige Therapie bei TNBC**
 - generell
 - postneoadjuvant bei non-pCR
- **Platin-haltige adjuvante Therapie bei TNBC**
- **Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC/AC-Pac**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	+/-
1b ^a	B	-
2b	C	+
5	D	+
1b	A	--

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab

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

Trastuzumab

- **Trastuzumab + Pertuzumab**

- N+ und/oder HR-
- N- und HR+

- **Trastuzumab bei nodal-negativer Erkrankung
(wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)**

- 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Beginn der Therapie

- **Simultan mit Taxanen**
- **Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie**
- **s.c. = i.v.**

Dauer

- **Für 1 Jahr**
- **Für 0,5 Jahre**
- **Für 2 Jahre**

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

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Trastuzumab simultan mit			
▪ Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC	1b	A	++
▪ P q1w 12 x ohne A 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	2b	B	+

Adjuvante Therapie mit weiteren zielgerichteten Substanzen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Lapatinib**
 - (verzögerte adjuvante Therapie)
- **Lapatinib + Trastuzumab**
- **Bevacizumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b ^a	B	-
1b	B	-
1b ^a	B	-
1b	B	--

Postneoadjuvante Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>HR positiv (pCR und non-pCR)*</u>			
▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)	1a	A	++
▪ Capecitabin (bei non-pCR)	3b	C	+/-
<u>HER2 positiv (bei pCR)</u>			
▪ Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2a	C	++
▪ High risk (z.B. HR-/N+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+
<u>HER2 positiv (bei non-pCR)</u>			
▪ T-DM1 (bis zu 14 Gaben anti-HER2-Therapie komplett)	1b	B	+
▪ Neratinib nach 1 Jahr Trastuzumab (nur bei HR-positiv)	4	C	+/-
▪ Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)	2b	C	+/-
<u>Tripelnegativ (TNBC) (bei non-pCR)</u>			
▪ Capecitabin (bis zu 8 Kurse)	1b	B	+

*Studienteilnahme empfohlen

Biosimilars

Generelle Überlegungen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Biosimilars, die in der Therapie (z.B. Trastuzumab) und Supportivtherapie des Mammakarzinoms (z.B. GCSF) eingesetzt werden, müssen vor dem Einsatz in der täglichen Routine den von den Zulassungsbehörden (EMA, FDA) geforderten Entwicklungs- und Zulassungsprozess erfolgreich durchlaufen haben.*

* Nach: Thill M et al. Einführung und Verwendung von biosimilaren Antikörpern in der Therapie des Mammakarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd 2018;78(1):41-44