

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

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Versionen 2002–2018:**
Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Lux / von Minckwitz / Müller / Mundhenke / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer
- **Version 2019:**
Loibl / Untch

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 /week
EC-Pac q3w	175	4	700	58,33
ddEC-ddPac	175	4	700	87,5
ddEC-Pw	80	12	960	80

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

<ul style="list-style-type: none"> ■ Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl) 	1a	A	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien 	3b	C	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen 	1b	B	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung* 	1b	B	

* **Studienteilnahme empfohlen**

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Inoperables Mammakarzinom**
- **Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung**
- **Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist**
- **Um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1c	A	++
1b	B	++
1b	A	+
1b	A	++

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens I



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Faktor	LoE ₀ x2001	CTS	GR	AGO
▪ Junges Alter	1a	B	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	1a	B	A	++
▪ Negativer Hormonrezeptorstatus	1a	B	A	++
▪ ER+ und negativer PgR-Status	2a	B	B	++
▪ Triple-negatives Mammakarzinom	1a	B	A	++
▪ Positiver HER2 Status	1a	B	A	++
▪ Nicht-lobuläre Histologie	1a	B	A	+
▪ Frühes klinisches Ansprechen	1b	B	A	+

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens II



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
▪ Multigensignaturen	III	C	B	+/-
▪ Ki-67	I	B	A	+
▪ Tumor infiltrierende Lymphozyten*	I	B	B	+
▪ PIK3CA Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom	I	B	B	+/-
▪ gBRCA in TNBC	II	B	B	+
▪ Defizienz der homologen Rekombination	IV	C	C	+/-

* LPBC ist definiert als dichtes lymphozytenreiches, die Tumorzellen umgebendes Binnenstroma außerhalb der Randzone (Lymphozyten >50% der Stromafäche)

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Regime und Schedules



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen***
- **Taxan gefolgt von Anthrazyklin**
- **Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)**
- **Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw**

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

* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

Neoadjuvante systemische Therapie Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Mammasonographie**
- **Palpation**
- **Mammographie**
- **MRT**
- **PET(-CT)**
- **Clipmarkierung der Tumorregion**
- **Clipmarkierung des pN+**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+/-
5	D	++
3	C	+/-

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie**

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

Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei einem frühen Ansprechen



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Bei frühem Ansprechen nach 6 bis 12 Wochen einer neoadjuvanten Chemotherapie:

- **Komplettierung der gesamten Chemotherapie vor der Operation d.h. ≥ 18 Wochen Behandlung**
- **Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC beim HR-positiven Mammakarzinom 8 statt 6 Zyklen TAC erwägen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	C	+

Neoadjuvante systemische Therapie

Vorgehen bei keinem frühen Ansprechen



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Bei keiner Änderung:

- **Komplettierung der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT),
anschl. Operation**
- **Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten
Regime**
 - AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12
 - DAC x 2 → NX x 4

Bei Progression:

- **Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung**
- **Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit
nicht-kreuzresistenten Regimen**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Komplettierung der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT), anschl. Operation	2b	C	++
▪ Fortsetzen der NACT mit einem nicht-kreuzresistenten Regime	2b	B	+
▪ AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12	2b	B	+
▪ DAC x 2 → NX x 4	1b	B	+
▪ Abbruch der NACT und Operation oder Bestrahlung	4	D	++
▪ Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen	4	D	+/-

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operationen

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Intraoperative Clipmarkierung der Tumorregion**
- **Adäquate Operation nach NACT**
- **Mikroskopisch freie Absetzungsränder**
- **Exzision innerhalb neuer Grenzen nach aktueller Bildgebung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	C	++
2	B	++
2	B	+

Operatives Vorgehen in der Axilla und NACT

SLNB vor oder nach NACT bei cN0						
SLNB vor NACT				2b	B	+/-
SLNB nach NACT				2b	B	+
Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNB						
cN-Status (vor Therapie)	pN-Status (vor Therapie)	N-Status (nach Therapie)	operatives Vorgehen nach Therapie			
cN0	pN0(sn)	-	Nihil	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Nihil	5	D	+
			Re-SN alleine	2b	B	-
			ALND	3	B	-
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	Re-SN alleine	2b	B	-
			ALND	2b	B	+
			Axilla XRT	2b	B	+
cN0	Nicht durchgeführt	ypN0(sn) ypN1(sn)	SN alleine	2b	B	+
			ALND	2b	B	-
			ALND	2b	B	+
cN+	pN+ (CNB)	ycN0	Axilla RT	5	B	+
			SN alleine	2b	B	+/-
			TAD inkl. SN	3b	C	+
			ALND	2b	B	+/-
cN+	pN+ (CNB)	ypN1 (CNB)	ALND	2B	B	++

Neoadjuvante systemische Therapie

Indikationen für Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **Positive Absetzungsrän-der trotz mehrfacher Nachresektion**
- **Radiotherapie nicht durchführbar**
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
 - **Inflammatorisches Mammakarzinom (bei pCR)**
 - **Multizentrisches Mammakarzinom**
 - **cT4a-c Mammakarzinom**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	3b	C	++
	5	D	++
	2b	C	+/-
	2b	C	+/-
	2b	B	+/-

Neoadjuvante systemische Therapie Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Therapiebeginn

- Notwendige Therapieverzögerung führt nicht zu einer Prognoseverschlechterung (ggf. >4 Wochen)

2b B

Operation

- Nach Leukozyten-Nadir (2 bis 4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus)

2b B ++

Radiotherapie innerhalb von 2–3 Monaten nach Operation

2b B ++

Neoadjuvante endokrine Therapie bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Postmenopausale Patienten			
▪ die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	2a	B	+
▪ Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen	1b	A	+
▪ Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)	1a ^a	B	+
▪ Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)	2b	B	+/-
Prämenopausale Patientinnen			
▪ die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können	5	C	+
▪ Tamoxifen	2b	C	+
▪ Aromataseinhibitoren + LHRHa	1b	C	+/-
Simultane chemo-endokrine Therapie	1b	A	-
Prognostischer Score:			
▪ PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie	1b	B	+

▪ **Postmenopausale Patienten**

- die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen
- Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)
- Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)

▪ **Prämenopausale Patientinnen**

- die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren + LHRHa

▪ **Simultane chemo-endokrine Therapie**

▪ **Prognostischer Score:**

- PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie

^a Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.
Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)

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