



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

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 2002–2018:**

Bischoff / Dall / Fehm / Fersis / Friedrichs / Harbeck / Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke/ von Minckwitz / Möbus / Müller / Rody / Schaller / Scharl / Schmutzler / Schneeweiss / Schütz / Stickeler / Thill / Thomssen / Untch

- **Version 2019:**

Jackisch/ Lux



© 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**

Chemotherapie

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

Oxford
LoE

- Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in einigen retrospektiven Analysen gezeigt
- Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung sind heute intensiver chemotherapeutisch (+/- zielgerichteter Therapie) vorbehandelt 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 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Prädiktive Faktoren



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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	++
Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab)	PD-L1 IC# Positivität beim TNBC	1b	B	+
PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

* In klinischen Studien

≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)
(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

■ Monochemotherapie

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

■ Polychemotherapie:

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **ausgeprägten Symptomen**
 - **viszeraler Krise (ABC 4 Definition)**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität



© 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**

Definition of visceral crisis (ABC 4)

- **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 visceral compromise leading to a clinical indication for a more rapidly efficacious therapy, particularly since another treatment option at progression will probably not be possible.**

Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms

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; die Beurteilung einer einzelnen Zielläsion kann ausreichend sein; bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel**

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Dauer



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt	1a	A	++
■ Therapie bis zur Progression	2b	B	+
■ Therapie bis zum besten Ansprechen	2b	B	+/-
■ Wechsel auf alternatives Schema vor einer Progression	2b	B	+/-
■ Therapiestopp bei	1c	A	++
■ Progression			
■ Nicht tolerabler Toxizität			

Systemtherapie beim mBC – Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl



AGO: ++

- **Teilnahme an Studien wird empfohlen**
- **Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:**
 - **ER/ PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status**
 - **Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)**
 - **Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie**
 - **Progressionsfreies Intervall der vorherigen Therapie**
 - **Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen**
 - **Geschätzte Lebenserwartung**
 - **Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)**
 - **Erwartungen und Präferenzen der Patientinnen/Patienten**

© 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**

mBC – HER2-negativ/HR-positiv

Chemotherapie Erstlinienbehandlung*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Monochemotherapie			
■ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
■ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg-liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
■ Vinorelbin	3b	B	+
■ Capecitabin	2b	B	+
■ Nab-Paclitaxel	2b	B	+
■ Polychemotherapie:			
■ 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 _{lip} + 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 2019.1D

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

	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

Chemotherapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **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**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	+
3b	C	+
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	+/-
1b	B	-

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 2019.1D

- **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**
- **Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel first-line, bei PD-L1 IC Positivität[#]**

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

[#] ≥ 1% bestimmt auf Immunzellen (IC) (siehe Kapitel „Pathologie“)

mBC mit Keimbahnmutation für BRCA 1/2

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren
 - HER2-negativ:
 - Olaparib
 - Talazoparib
 - HER2-positiv:
 - Olaparib
 - Talazoparib

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

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

© 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
■ 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 2019.1D

- 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
1b	A	++
2b	B	++
3b ^a	C	+
3b	B	+
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+/-
1b	B	+/-
1b	B	-
2b	B	+/-**
2b	B	+/-**

* Taxane; Vinorelbine; Paclitaxel/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel,

** siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

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 2019.1D

	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	+
■ Capecitabin + Trastuzumab + Pertuzumab	1b ^a	B	+/-
■ Capecitabine + Lapatinib	1b	B	+
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor)	2b	B	+

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

Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Vorbehandlung mit Trastuzumab			
■ T-DM 1	1b	A	++
■ Capecitabin + Lapatinib	1b	B	+
■ Vinorelbin + Lapatinib	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)	2b	B	+
■ Chemotherapie + Trastuzumab („ <i>treatment beyond progression</i> “)	2b	B	+
■ Pertuzumab + Trastuzumab	2b	B	+
■ Vinorelbin + 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 Vorbehandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen	5	D	+

■ Vorbehandlung mit Trastuzumab

- T-DM 1
- Capecitabin + Lapatinib
- Vinorelbin + Lapatinib
- Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)
- Chemotherapie + Trastuzumab
(„*treatment beyond progression*“)
- Pertuzumab + Trastuzumab
- Vinorelbin + Trastuzumab + Everolimus
(*Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt*)

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

- Experimentelle Anti-HER2-Regime
- Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vorbehandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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

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

Oxford		
LoE	GR	AGO

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

Immundiagnostik und Immuntherapien*

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Immundiagnostik			
■ Blut: Bestimmung von immunologischen Parametern	5	D	--
■ Tumorgewebe: Bestimmung PD-L1 IC-Status beim TNBC	1b	B	+
■ Lokale Immuntherapien			
■ Imiquimod topisch bei Hautmetastasen	4	C	+/-
■ Systemische Immuntherapien			
■ Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel bei TNBC & PD-L1 IC Positivität	1b	B	+
■ Weitere Immuntherapien (einschließlich u.g. Therapien) <u>nur</u> in kontrollierten klinischen Studien			++

- **Immundiagnostik**

- Blut: Bestimmung von immunologischen Parametern
 - Tumorgewebe: Bestimmung PD-L1 IC-Status beim TNBC

- **Lokale Immuntherapien**

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

- **Systemische Immuntherapien**

- Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel bei TNBC & PD-L1 IC Positivität
 - Weitere 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

* Studienteilnahme empfohlen