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.
International consensus

International consensus

Increase

Multiple lines
Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarzinom

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 ≥ 6 Monate nach Initiierung einer ET in der metastasierten Situation

International consensus
CTC monitoring


PARP-Inhibitoren


Checkpoint-Inhibitoren
International consensus


Combination vs single agent


Cochrane analysis

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.

International consensus


<table>
<thead>
<tr>
<th>Systemtherapie des metastasierten Mammakarzinoms</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>GR: A</td>
</tr>
<tr>
<td>AGO: ++</td>
</tr>
<tr>
<td>Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten bzw. Zweitmalignomen)</td>
</tr>
<tr>
<td>Regelmäßige Beurteilung der Lebensqualität, subjektiver und objektiver Toxizitäten, des AZ und von Symptomen</td>
</tr>
<tr>
<td>Dosierung entsprechend publizierten Protokollen</td>
</tr>
<tr>
<td>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</td>
</tr>
</tbody>
</table>
International consensus

Change to alternative regimen before progression

Treatment until progression


International consensus


Quality of life: Paclitaxel/gemcitabine vs paclitaxel-mono. Combination tends to be better


Limitations of palliative chemotherapy


**PD-L1-Status**


<table>
<thead>
<tr>
<th>mBC – HER2-negativ/HR-positiv Chemotherapie Erstlinienbehandlung*</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Monochemotherapie</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>- Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w), Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg-liposomales Doxorubicin(A&lt;sub&gt;lip&lt;/sub&gt;)</td>
</tr>
<tr>
<td>1a</td>
</tr>
<tr>
<td>- Vinorelbine</td>
</tr>
<tr>
<td>3b</td>
</tr>
<tr>
<td>- Capecitabin</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>- Nab-Paclitaxel</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Polychemotherapie:</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>- A + T</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
</tr>
<tr>
<td>- Paclitaxel + Capecitabin</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>- Docetaxel + Capecitabin nach adj. A</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
</tr>
<tr>
<td>- T + Gemcitabin nach adj. A</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
</tr>
<tr>
<td>- A + C oder A&lt;sub&gt;lip&lt;/sub&gt; + C</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*bei ER pos. Erkrankung nur indiziert, wenn eine endokrine Therapie nicht oder nicht mehr in Frage kommt

---

**International consensus**


**Single Agents**


Polychemotherapy

Metaanalysis


Cochrane analysis containing taxane based regimens


After anthracycline treatment two studies could show a survival benefit


Doxorubicin/docetaxel vs. Doxorubincin/paclitaxel as first line treatment in metastatic breast cancer (ERASME3-study) did not show any significant differences in terms of efficacy and overall QoL.

Other combinations


International consensus

Cochrane analysis taxane-containing regimens for metastatic breast cancer

Nab-paclitaxel

Erubilin

International consensus


Capecitabine


Eribulin


**Taxane re-challenge**


** Anthracycline re challenge**


**Metronomic chemotherapy**


**Gemcitabine + cisplatin / carboplatinum**


**Gemcitabine + capecitabine**


**Gemcitabine + Vinorelbine**


International consensus

**Carboplatin (vs. Docetaxel) / Carboplatin in gBRCA mutation:**

**Gemcitabin/Cisplatin (vs. GemPac)**

**Nab-Paclitaxel / Carboplatin**
1. Yardley D, Coleman R, Conte P, et al. nab-paclitaxel + carboplatin or gemcitabine vs gemcitabine/carboplatin as first-line treatment for patients with triple-negative metastatic breast cancer: Results from the randomized phase 2 portion of the tnAcity trial. SABCS 2016 Abstract #P5-15-03

**Bevacizumab as first-line therapy**


**Checkpoint-Inhibitoren**

International consensus

Carboplatin (vs. Docetaxel) / Carboplatin in gBRCA mutation
1. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014; S3-01.

PARP Inhibitoren bei triple negativ und BRCA 1/2 Mutation
2. Litton J, Rugo HS, Ettl J et al: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician’s choice of
therapy in patients with advanced germline BRCA-mutation breast cancer. SABCS 2017, S6-07


International consensus

First-line chemotherapy and bevacizumab

Taxane and bevacizumab first-line
Nab-Paclitaxel and bevacizumab first-line

Capecitabine and bevacizumab first-line

Cap+Bev as maintenance after Doc+Bev

Second-line chemotherapy and bevacizumab
1. Brufsky et al., RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of

2nd line as treatment through multiple lines

International consensus

ASCO recommendation

Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

Paclitaxel weekly + trastuzumab + pertuzumab


**Nab-Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab**


**Vinorelbine + trastuzumab + pertuzumab**


**T-DM1 after rapid progress**


**1st line chemotherapy + trastuzumab**


---

**Trastuzumab mono**


---

**Taxanes+ lapatinib**


Taxane + trastuzumab + everolimus
1. Hurvitz SA et al., Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial, Lancet Oncol. 2015;16(7):816-29

Trastuzumab + aromatase inhibitors (if ER+)

Lapatinib + aromatase inhibitors (if ER+)
International consensus

ASCO recommendation

T-DM1

**TBP: 2nd-Line chemotherapy + trastuzumab (Treatment beyond progression)**


**TBP: 2nd-Line chemotherapy + Trastuzumab + pertuzumab (Treatment beyond progression)**


**Any other 2nd-Line chemotherapy + trastuzumab + pertuzumab**


**Taxane + trastuzumab + pertuzumab**


**Capecitabine + Trastuzumab + Pertuzumab**

Capecitabine + lapatinib
3. When compared against capecitabine alone, the addition of lapatinib has a cost-effectiveness ratio exceeding the threshold normally used by NICE.

Trastuzumab + lapatinib vs lapatinib
### Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Oxford LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1b</td>
<td>A</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>1b</td>
<td>B</td>
<td>+/-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

#### Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab
- für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.
  - Experimentelle Anti-HER2-Regime
  - Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzuzumab Vorbehandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

---

**International consensus**


**ASCO recommendation**


**T-DM1**

**Capecitabine + Lapatinib**


**Vinorelbine + Lapatinib**


**Trastuzumab + lapatinib vs lapatinib**


**TBP: 2nd-line chemotherapy + trastuzumab**


**Trastuzumab + pertuzumab**

Vinorelbine + Trastuzumab + Everolimus

Trastuzumab + lapatinib vs lapatinib


Taxanes+ lapatinib


Capecitabine + Lapatinib

Vinorelbine + Lapatinib

Lapatinib + aromatase inhibitors (if ER+)

Brain metastases (radioresistance)
Immunodiagnostik und Immuntherapien*

- Immundiagnostik
  - Blut: Bestimmung von immunologischen Parametern
    - LoE: 5, GR: D, AGO: --
  - Tumorgewebe: Bestimmung PD-L1 IC-Status beim TNBC
    - LoE: 1b, GR: B, AGO: +

- Lokale Immuntherapien
  - Imiquimod topisch bei Hautmetastasen
    - LoE: 4, GR: C, AGO: +/-

- Systemische Immuntherapien
  - Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel bei TNBC & PD-L1 IC Positivität
    - LoE: 1b, GR: B, AGO: +
  - 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 Onkowiren
    - Zytokine

* Studienteilnahme empfohlen

Checkpoint-Inhibitoren