

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

## Nebenwirkungen der Therapie

# Nebenwirkungen der Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

- **Versionen 2004–2014:**  
**Albert / Bischoff / Brunnert / Costa /  
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring /  
Huober / Jackisch / Lisboa / Müller / Nitz /  
Schmidt / Souchon / Stickeler / Untch**
- **Version 2015:**  
**Lück / Dall**

# Toxizitäts-Beurteilung

## Akute Toxizität nach WHO<sup>1</sup> oder NCI-CTC<sup>2</sup>

### Grad

---

- 0 keine
- 1 mild
- 2 mäßig
- 3 ausgeprägt
- 4 lebensbedrohlich

### Notwendige Informationen

---

- Beteiligte Organe
- Art der Toxizität
- Zeitintervall nach Behandlung
- Effekt auf den Allgemeinzustand
- Behandlungsnotwendigkeit
- Erreichen einer Verbesserung

## Langzeittoxizität

Keine allgemeines kategorisiertes  
Bewertungssystem

<sup>1</sup> WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, N0 48 (1979) (WHO offset Publications, Geneva)

<sup>2</sup> NCI, NHI, Bethesda, USA, Common Toxicity Criteria, CTCAE v4.0 , (2010) <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

# Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

	Hämotologi- sche Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haar- verlust	Stomatitis	Kardio- toxizität	Nieren- toxizität	Leber- toxizität
<b>Cyclophosphamide</b>	++	++	+	+	+	++	
<b>Methotrexate</b>	++	+	+	++	+	++	+
<b>5-Fluorouracil</b>	++	++		++	+		
<b>Carboplatin</b>	++	++	+			++	
<b>Cisplatin</b>	+	+++				+++	
<b>Capecitabine</b>	+	+		+			
<b>Gemcitabine</b>	++	+		+			+
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	++	++	+++	++	+		
<b>Pegliposomal Doxorubicin</b>	+	+	+	+++	(+)		
<b>Liposomal Doxorubicin</b>	+	+	+	++	(+)		
<b>Mitoxantrone</b>	++	++	+	+	+		
<b>Paclitaxel</b>	++	+	+++	+			+
<b>nab-Paclitaxel</b>	+	+	+++				+
<b>Docetaxel</b>	++	+	+++	++			
<b>Vinorelbine</b>	++		(+)	+			
<b>Eribulin</b>	++	+	+				

# Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

	Allergie	Blase	Neuro- toxizität	Kutane Toxizität	Diarrhoe	
<b>Cyclophosphamide</b>	+	+	+	+		
<b>Methotrexate</b>	+		+	++		
<b>5-Fluorouracil</b>				+	+	
<b>Carboplatin</b>						
<b>Cisplatin</b>			+++			
<b>Capecitabine</b>				++	++	
<b>Gemcitabine</b>						Flue-like Synd., Ödeme
<b>Epi-/Doxorubicin</b>	+					Paravasate, Dextraxozane
<b>Liposomal Doxo.</b>	+			+		
<b>Pegliposomal Doxo.</b>	+			+++		
<b>Mitoxantrone</b>						
<b>Paclitaxel</b>	+++		++		+	Myalgia
<b>nab-Paclitaxel</b>	+		++		+	Myalgia
<b>Docetaxel</b>	++		+	++	+	Myalgia, Fluid retention, nails!
<b>Vinorelbine</b>			++			Thrombophlebitis, Obstipation
<b>Eribulin</b>				++		

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Dawn Hershman, Columbia University Medical Center, New York; Robert Dworkin, University of Rochester, Rochester, NY; Christina Lacchetti and Kate Bak, American Society of Clinical

*Dawn L. Hershman, Christina Lacchetti, Robert H. Dworkin, Ellen M. Lavoie Smith, Jonathan Bleeker, Guido Cavaletti, Cynthia Chauhan, Patrick Gavin, Antoinette Lavino, Maryam B. Lustberg, Judith Paice, Bryan Schneider, Mary Lou Smith, Tom Smith, Shelby Terstriep, Nina Wagner-Johnston, Kate Bak, and Charles L. Loprinzi*

### Recommendations:

On the basis of the paucity of high-quality, consistent evidence, there are no agents recommended for the prevention of CIPN. With regard to the treatment of existing CIPN, the best available data support a moderate recommendation for treatment with duloxetine. Although the CIPN trials are inconclusive regarding tricyclic antidepressants (such as nortriptyline), gabapentin, and a compounded topical gel containing baclofen, amitriptyline HCL, and ketamine, these agents may be offered on the basis of data supporting their utility in other neuropathic pain conditions given the limited other CIPN treatment options. Further research on these agents is warranted.

*J Clin Oncol 32:1941-1967. © 2014 by American Society of Clinical Oncology*

# Langzeittoxizität Kardiotoxizität

Oxford / AGO  
LOE / GR

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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

- |  |    |   |   |
|--|----|---|---|
| ➤ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m <sup>2</sup> kumul. Dosis) | 2b | B |   |
| ➤ Liposomale Anthrazykline (Doxorubicin) induzieren weniger Kardiotoxizität  | 1b | B |   |
| ➤ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität:   | 2b | B |   |
| ➤ Alter  |    |   |   |
| ➤ Übergewicht  |    |   |   |
| ➤ Hypertonus   |    |   |   |
| ➤ Hypercholesterinämie   |    |   |   |
| ➤ Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF)   |    |   |   |
| ➤ Diabetes mellitus  |    |   |   |
| ➤ Überwachung der Herzfunktion:<br>Echokardiographie (LVEF oder SF in %)   | 3b | C | + |

# Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

Oxford / AGO  
LOE / GR

---

## Kardiale Toxizität

➤ Trastuzumab simultan zur Radiotherapie	2b	B	+
➤ Trastuzumab simultan zu Epirubicin	2b	B	+/-
➤ Trastuzumab simultan zu Doxorubicin	2b	B	-
➤ Anthrazykline simultan zur Radiotherapie	2c	C	-

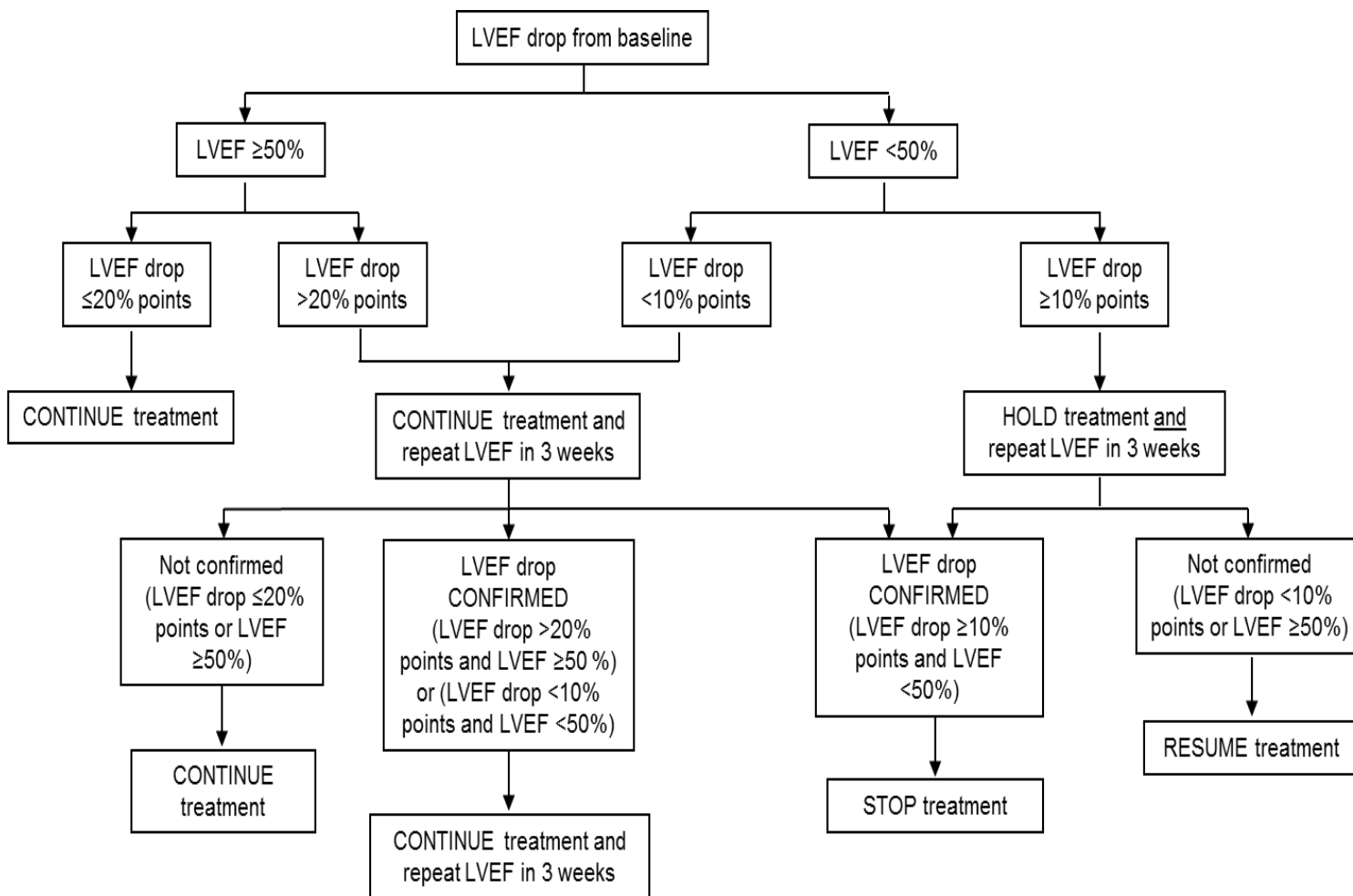
## Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

➤ Tamoxifen simultan zu Radiotherapie	3	C	+/-
➤ Chemotherapie simultan zu Radiotherapie	1b	B	-



# Nebenwirkungen Trastuzumab/Pertuzumab

## Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität



# Sekundäre Malignome I

## Oxford LoE / GR

- **Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten** 2a
- **Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2 – 0,4 % innerhalb von 10 - 15 Jahren** 2a
- **Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2 – 1,7 % innerhalb von 8 - 10 Jahren** 2a
- **PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0.5-1%** 2b
- **Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2 – 0,4 %** 2b
- **Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms** 2b

# Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford  
LoE

---

- **Das Risiko für sekundäre Malignome ist bei Einsatz moderner Radiotherapie-Techniken niedrig und sollte diese, wenn indiziert, nicht verhindern**
- **Eine Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) kann das Risiko für eine ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (Auftreten 5 - 10 Jahre nach PMRT)**
  - **Erhöhtes Risiko besonders für Raucher**

2b

1a

2b

# Chemotherapie assoziierte Amenorrhoe (CRA)

Oxford  
LoE

---

- **CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein**
- **Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime**
- **CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität**
- **Adjuvante endokrine Therapie induziert reversible Amenorrhoe, verschiebt aber Konzeption in eine weniger fertile Phase**
- **Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer** **2b**
- **Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert** **2b**
- **CRA ist mit verbessertem Outcome (DFS/OS) verbunden** **1b**

**Synonyma: Chemotherapie / Therapie-induzierte Amenorrhoe (TIA/CIA)**

# (Therapie assoziierte) Fatigue

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- |  |           |          |           |
|--|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30-60%)</b>  | <b>2a</b> | <b>B</b> |           |
| ➤ <b>Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern</b>  | <b>1a</b> | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Körperliches Training kann Fatigue verbessern</b>   | <b>1b</b> | <b>D</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Methylphenidate kann Fatigue verbessern</b>   | <b>1a</b> | <b>D</b> | <b>+</b>  |

# (Therapie assoziierte) Schlafstörungen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinompatientinnen während und nach Therapie beschrieben (20-70%)** **2a B**
  
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität** **1b A ++**

# (Therapie assoziierte) Depressionen

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |  |                      |
|--|----------------------|
| <p>➤ <b>Depressive Episoden bei 20-30% der Mammakarzinompatientinnen</b></p>   | <p><b>2a B</b></p>   |
| <p>➤ <b>Psychosoziale Interventionen verbessern Depressionen, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität</b></p> | <p><b>1b A</b></p>   |
| <p>➤ <b>Antidepressiva können Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verbessern</b></p>                                   | <p><b>1b A</b></p>   |
| <p>➤ <b>Körperliches Training kann Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verhindern</b></p>                              | <p><b>2b B +</b></p> |

# (Therapie assoziierte) Kognitive Störungen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. Chemobrain) häufig beschrieben (16-75%)** **2a B**
- **Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern** **2b B**
- **Methyphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern** **3a C**



# Nebenwirkungen und Toxizitäten endokriner Substanzen I

	Sehstörungen	Osteoporose	Zerebro- vaskuläre Ereignisse *	Fraktur	Kardiale Risiko	Kognitive Funktion
<b>SERMs</b>	(+)		+			
<b>AI 3rd Gen*</b>		+		+	+	+
<b>SERD</b>		+		+		
<b>GnRH-a</b>		+		+		

	Arthralgie Myalgie	Hitze- wallungen	Blutungs- störungen *	Endo- metrium	Thrombose	Fettstoff- wechsel- veränd.
<b>SERMs</b>	(+)	+	+	+	(+)	
	(+)	+	+	+		
<b>Als</b>	+	(+)				(+)
<b>SERD</b>						
<b>Goserelin</b>	(+)	+				

# Nebenwirkg. / Toxizitäten von Bone Modifying Agents (BMA): Bisphosphonate (BP), Denosumab (DB)

**Oxford  
LoE**

- **Nierenfunktionsstörungen durch iv Amino-BP** **1b**
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter iv BP und DB (ca. 2%)** **1b**
- **Akute-Phase-Reaktion (iv Amino-BP und DB) 10-30%** **1b**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BP) 2-10%** **2b**

**Bei adjuvanter Bisphosphonattherapie wurden, außer Akute-Phase-Reaktionen, keine gravierende Nebenwirkung gesehen.**

# Empfehlungen zur Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

**Oxford LoE: 4**

**GR: C**

**AGO: +**

- **Unter Bisphosphonattherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonattherapie, falls möglich (LoE 2b)**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**

**Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering**

# Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten



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

Guidelines Breast  
Version 2015.1D

Drug	Akute Phase Reakt.	Renal Tox.	Obere GI-NW	Diar- rhoe	ONJ	
Clodronate 1500 i.v.	0	+	0	0	0	
Clodronate 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-A
Ibandronate 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Amino
Ibandronate 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	
Zoledronate 4 mg i.v.	+	+	0	0	+	
Pamidronate 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	
Zoledronate 4 mg i.v. q6m	0	0	0	0	0	
Denusomab 120 mg sc q4w	0	0	0	+	+	Hypo- calcemia

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Nebenwirkungen – Antikörper/ Antikörper-Effektor-Konjugate

Oxford / AGO  
LoE / GR

## Trastuzumab

- **Kardiotoxizität in der Adjuvanz (0,8–2,0%)**
- **Troponin I als Marker für Kardiotoxizität**

**1b A**  
**2b B**

## Pertuzumab

- **Ekzem, Diarrhoe, Mukositis**

**2b B**

## T-DM1

- **Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme  
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis**

**2b B**

## Bevacizumab

- **Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion  
Blutung, Proteinurie**

**1a A**

# Small Molecules

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Lapatinib

- Diarrhoe, Ekzem, Fatigue

1b A

## Everolimus

- Pneumonitis, Stomatitis, Hyperglykämie, Infektionen, Ekzem, Thrombozytopenie

2b B

## PARP-Inhibitoren (Olaparib)

- Fatigue, Myelosuppression

3 C

## cdk4/6 Inhibitoren (Palbociclip, LEE011)

- Myelosuppression, Neutropenia

3 C