

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2002–2021:**

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

- **Version 2022:**

Lux / Schütz

Chemotherapie

Krankheitsfreies- und Gesamtüberleben

Oxford
LoE

- Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in Studien gezeigt
- 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

1b

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

Metastasiertes Mammakarzinoms (mBC)

Prädiktive Faktoren für Ansprechen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Therapie	Faktor	Oxford		
		LoE	GR	AGO
■ Endokrine Therapie	ER / PR (Primärtumor, besser Metastase) Ansprechen auf vorherige Therapie autokrine Rezeptormutation (ESR1)	1a	A	++
		2b	B	++
		1b [#]	A	+
■ Alpelisib	PIK3CA Mutation (Primärtumor, Metastase, Plasma)	1b	A	+
■ Chemotherapie	Ansprechen auf vorherige Therapie	1b	A	++
■ Anti-HER2- Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
■ Checkpoint-Inhibitoren	PD-L1 positivity [#] (PD-L1ic, CPS) in TNBC (Primärtumor oder Metastase)	1b	B	++
■ PARP-Inhibitoren	gBRCA1/2-Mutation	1a	A	++
■ Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+

* In klinischen Studien

Siehe auch Kapitel „Pathologie“

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Ziele

Oxford LoE: 1b

GR: A

AGO: ++

- **Monochemotherapie**

- **Günstiger therapeutischer Index***
- **Indiziert bei**
 - langsame, nicht lebensbedrohliche Progression
 - Resistenz oder Progression unter endokrin-basierter Therapie

- **Polychemotherapie:**

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - ausgeprägten Symptomen
 - viszeraler Krise (ABC 5-Definition)
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Definition of Visceral Crisis (ABC 5)

- **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 organ compromise leading to a clinical indication for the most rapidly efficacious therapy.

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Metastasiertes Mammakarzinom

Systemtherapie

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; bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel**

Metastasiertes Mammakarzinom

Dauer der Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

		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			

* Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Systemtherapie beim mBC

Allgemeine Überlegungen

AGO: ++

- Teilnahme an Studien wird empfohlen
- Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von:
 - ER / PR, HER2, PD-L1-Status, gBRCA-Status (ggf. sBRCA-Status, ggf. PALB2), PIK3CA, ggf. MSI, NTRK, ggf. mESR1, andere (siehe Mutationsdiagnostik)
 - Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)
 - Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie
 - Progressionsfreies Intervall und Remission 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 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

mBC - HER2-negativ / HR-positiv

Erstlinienbehandlung Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Monochemotherapie			
■ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
■ Doxorubicin, Epirubicin, 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 DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
2b	B	++
2b	B	++
2b	B	+
1b	B	+
2b	B	+
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 2022.1D

- **Capecitabin**
- **Eribulin**
- **Vinorelbin**
- **(Peg)-liposomales Doxorubicin**
- **Taxan Re-Challenge***
- **Anthrazyklin Re-Challenge***
- **Metronomische Therapie (z. B. Cyclophos. und MTX)**
- **Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin**

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

Triple negative mBC PD-L1+ unabhängig von Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Pembrolizumab + Chemo* first-line PD-L1 CPS $\geq 10^{\#}$ (wenn TFI ≥ 6 Monate)	1b	B	++
■ Atezolizumab + Nab-Paclitaxel first-line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$ (wenn TFI ≥ 12 Monate)	1b	B	+
■ Atezolizumab + Paclitaxel first line PD-L1 IC $\geq 1^{\#}$	1b ^a	B	-
■ Pembrolizumab-Monotherapie (nach Chemo- therapie ohne Immun-Vorthherapie) bei CPS $\geq 20^{\#}$	1b ^a	B	+/-

(siehe Kapitel „Pathologie“)

* nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Carboplatin / Gemcitabin

TFI = Therapie-freies Intervall

Triple negative mBC unabhängig von PD-L1 Status und Keimbahnmutation in *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Sacituzumab Govitecan (\geq 2nd line)**
- **Bevacizumab 1st line in Kombination mit**
 - Paclitaxel (wöchentlich)
 - Capecitabin
 - Nab-Paclitaxel
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)**
- **Gemcitabin / Cisplatin (vs. Gem / Pac)**
- **Nab-Paclitaxel / Carboplatin (vs. Carbo / Gem)**

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

mBC mit Mutation für *BRCA 1/2* oder *PALB2*

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- Standardtherapie entsprechend gBRCA1/2 negativ
- Carboplatin (vs. Docetaxel) (wenn Platin-naiv)
- PARP-Inhibitoren (HER2-negative Karzinome)
 - HER2-negativ, *BRCA 1/2* Keimbahnmutation
 - Olaparib
 - Talazoparib
 - Somatische *BRCA 1/2* Mutation (Keimbahntestung Standard)
 - Olaparib
 - *PALB2* Keimbahnmutation
 - Olaparib

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

HER2-pos. mBC

1st line ohne Vorthherapie oder nach Trastuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Primär metastasiert			
■ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
■ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
■ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	C	+
Nach Trastuzumab adjuvant (TFI > 6 Monate)			
■ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
■ Paclitaxel (weekly) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
■ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	C	+
■ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab	3b	B	+
Nach ausschließlich Trastuzumab adjuvant (TFI < 6 Monate)			
■ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	5	D	+
■ T-DM1	2b	B	+/-
■ Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	5	D	+/-

HER2-pos. mBC

1st line nach Trastuzumab / Pertuzumab +/- TDM-1

Oxford

LoE

GR

AGO

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant

- Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)
- Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) (TFI < 6-12 Monate)
- T-DM1 (TFI < 6-12 Monate)
- Capecitabin + Lapatinib

5

D

++

5

D

+

5

D

+/-

1b

B

+/-

Nach Trastuzumab / Pertuzumab (neo-)adjuvant und T-DM1 post-neoadjuvant

- Reinduktion CTx + Trastuzumab + Pertuzumab (TFI > 6-12 Monate)
- T-DXd
- Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab
- Capecitabin + Lapatinib

5

D

+

5

D

+

5

D

+

5

D

+/-

HER2-pos. mBC

2nd line

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	1b	B	++
■ Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin (nach T-DM1-Vorthherapie)	1b	B	++
■ T-DM 1	1b	A	+
■ Capecitabin + Lapatinib / Trastuzumab	1b	B	+/-
■ TBP: 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab / Pertuzumab	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	+/-
■ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Tumor)	2b	B	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* z. B. Taxane; Vinorelbin; Taxane / Carboplatin; Capecitabin; Capecitabin / Docetaxel (Toxizität!)

HER2-pos. mBC

≥ 3rd-line

Oxford

In Abhängigkeit der Vorthherapie (Substanz)

- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab-Deruxtecan
- T-DM 1
- Capecitabin + Trastuzumab / Lapatinib
- Capecitabin + Neratinib
- Margetuximab + Chemotherapie
- Experimentelle Anti-HER2-Regime

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

HER2-pos. mBC

Keine Chemotherapie möglich / erwünscht

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Trastuzumab + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Lapatinib + Aromatase-Inhibitor (HR+)**
- **Aromatase-Inhibitor + Trastuzumab + Pertuzumab (HR+)**
- **Abemaciclib + Trastuzumab + Fulvestrant**
- **Trastuzumab + Pertuzumab**
- **Trastuzumab + Lapatinib (HR neg.)**
- **Trastuzumab mono**

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