

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

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

■ Versionen 2002 – 2021:

**Albert / Dall / Fehm / Harbeck / Jackisch / Janni / Kümmel / Loibl / Lux /
von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Schmidt / Schneeweiss / Simon /
Schütz / Solomayer / Stickeler / Thill / Thomssen / Untch**

■ Version 2022:

Fasching / Rody

Strategien der differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation

AGO

**Bei Indikation zur Chemotherapie neoadjuvante Applikation bevorzugen;
Studienteilnahme empfohlen**

„Low absolute risk implies low absolute benefit“

- **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 endokrin-basierte Therapie ++
- **Triple-negativ (TNBC)**
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie (q3w) +
 - Dosisdichte sequentielle AT-basierte Chemotherapie (inkl. weekly Schemata) ++
 - Neoadjuvante Neo- / adjuvante platinhaltige Chemotherapie +
 - Neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit ICPI (Pembrolizumab) +
- **HER2 neg, gBRCA1/2^{MUT} (ER-pos. bzw. TNBC¹)**
 - Olaparib postneoadjuvant +
- **HER2+**
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab bei N+ oder NACT) ++
 - Sequentielle AT-basierte Chemoth. mit simultaner Gabe von T + anti HER2-Therapie +
 - Anthrazyklin-freie Chemotherapie mit anti HER2-Therapie ++

¹ Gemäß Zulassung oder Studienpopulation (falls noch nicht zugelassen)

Adjuvante Chemotherapie: TNBC

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

■ Indikation zur Chemotherapie bei nodalnegativer Erkrankung

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford

LoE	GR	AGO
2b	B	++
2b	B	+
2b	B	-

Adjuvante Chemotherapie ohne Trastuzumab: Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Dosis-dicht Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (inkl. weekly)**
- **Konventionell Anthrazyklin-/ Taxan-basiert (q3w)**
- **„Tailored“ Anthrazyklin-/ Taxan-basiert**
- **Wenn auf Anthrazykline verzichtet werden soll**
 - Docetaxel plus Cyclophosphamid
 - Paclitaxel mono wöchentlich
 - CMF
- **Niedrig-dosierte Erhaltungs-Chemotherapie**

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

Gray R et al., Lancet 2019

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG)

Increasing the dose-density of adjuvant chemotherapy: an EBCTCG meta-analysis

Same chemotherapy drugs and doses (**n = 10,004**)

Recurrence-free survival: 10-y Gain 4.3% (95%-C.I. 2.2 – 6.5)

(RR = 0.83; 95%-C.I. 0.76 – 0.91; $p < 0.0001$)

Overall survival: 10-y Gain 2.8% (95%-C.I. 0.8 – 4.8)

(RR = 0.86; 95%-C.I. 0.77 – 0.96; $p = 0.0054$)

ER negative: **10-y Gain 4.7%** (95%-C.I. 2.3 – 7.1)

ER positive: **10-y Gain 3.1%** (95%-C.I. 1.5 – 4.7)

Empfohlene dosis-dichte und / oder dosis-eskalierte, sequentielle adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Dosis-dichte Regime

- $A_{60} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \times 4 \rightarrow C_{600} \times 4 \text{ q2w}$
- $A_{60}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{175} \text{ q2w} \times 4$
- $E_{90}C \text{ q2w} \times 4 \rightarrow Pac_{80} \text{ q1w} \times 12$
- $NabPac_{125} \times 8-12 \rightarrow E_{90}C \text{ q2(3)w} \times 4$

Dosis-dichtes und dosis-eskaliertes Regime ($N \geq 4+$)

- $E_{150} \rightarrow Pac_{225} \rightarrow C_{2000} \text{ q2w}$

Oxford

LoE GR AGO

1b	A	++
1b	B	++
1b	A	++
1b	B	++
1b	B	+
1b	A	++

Empfohlene konventionelle Regime für die adjuvante Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Anthrazyklin-/ Taxan-basierte Regime

- *EC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC q3w x 4 → Pac q1w x 12
 - AC → D q3w
 - *EC → D q3w
 - DAC
- $A_{60}C$ q3w x 4 → D_{100} x 4
 $E_{90}C$ q3w x 4 → D_{100} x 4
 $D_{75}A_{50}C$ q3w x 6

Anthrazyklin-freie Regime

- 6 x DC entspricht EC → D
 - 4 x DC >> 4 x AC
 - Pac mono
 - CMF
- $D_{75}C_{600}$ x 6
 $D_{75}C_{600}$ x 4
 P_{80} q1w x 12

Taxan-freie Schemata (bei pN0)

- $FE_{100}C$ x 6
- $F_{500}E_{100}C_{500}$ x 6

Oxford

LoE

GR

AGO

2b	B	++
1b	A	++
1b	A	+
1b	B	+
1b	A	+ ^a
1b	B	+
1b	B	+/-
1a	A	+/-
2b ^(a)	B	+

* Extrapoliert von Studien mit Doxorubicin

Adjuvante Chemotherapie: Andere Medikamente

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

■ Capecitabin-haltige Therapie bei TNBC*

- adjuvant / neoadjuvant (zusätzlich zur Standardtherapie)
- postneoadjuvant bei non-pCR**

■ Platin-Zugabe zu

- Anthrazyklin-freier adjuvanter Therapie bei TNBC (Kombination mit Taxan)
- Anthrazyklin-haltiger adjuvanter Therapie bei TNBC

■ Hinzunahme von 5-Fluorouracil zu EC / AC-Pac

Oxford

LoE GR AGO

1a A +/-

1a A +

1b B +

5 D +/-

1b A --

- * DPYD Genotypisierung zum Ausschluss einer DPD Defizienz erforderlich
- ** ohne Carboplatinvorbehandlung

Van Mackelenbergh M et al., SABCS 2019, abstr. GS1-07

Effects of capecitabine as part of neo- / adjuvant chemotherapy

Meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials (n = 15,457)

HR for DFS overall 0.952 (95%-C.I. 0.895-1.012, p = 0.115)
X add. 0.888 (95%-C.I. 0.817-0.965, p = 0.005)
X instead 1.035 (95%-C.I. 0.945-1.134, p = 0.455)

HR for OS overall 0.892 (95%-C.I. 0.824-0.965, p = 0.005)
X add. 0.837 (95%-C.I. 0.751-0.933, p = 0.001)
X instead 0.957 (95%-C.I. 0.853-1.073, p = 0.450)

Significance only for TNBC overall DFS 0.886 (95%-C.I. 0.789-0.994, p = 0.040)
OS 0.828 (95%-C.I. 0.720-0.952, p = 0.008)
X add.: DFS 0.818 (95%-C.I. 0.713-0.938, p = 0.004)
OS 0.778 (95%-C.I. 0.657-0.921, p = 0.004)

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

■ Trastuzumab + Pertuzumab

- pN+
- pN-

■ Trastuzumab bei nodal-negativer Erkrankung (wenn Chemotherapie als indiziert angesehen wird)

- > 10 mm
- > 5–10 mm
- ≤ 5 mm

Oxford		
LoE	GR	AGO

1b ^a	B	+
1b ^a	B	+/-

1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+/-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab / Pertuzumab

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Beginn der Therapie

- Simultan mit Taxanen
- Sequentiell bis zu 3 Monaten nach Chemotherapie
- s.c. = i.v.

Dauer

- Für 1 Jahr
- Für 0,5 Jahre (Trastuzumab)
- Für 2 Jahre

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

1a	A	++
1b	B	+
1a	A	++

1a	A	++
1a	A	+
1b	A	-

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab +/- Pertuzumab: Chemotherapieregime

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Trastuzumab simultan mit

- Paclitaxel / Docetaxel nach AC / EC
- P q1w 12 x bei pT < 2 cm, pN0
- Docetaxel und Carboplatin

Trastuzumab + Pertuzumab simultan mit

- Mit Paclitaxel q1w (oder Docetaxel q3w) nach EC / AC
- Mit Docetaxel + Carboplatin
- Mit Taxan dosis-dicht

Radiotherapie simultan zu Trastuzumab / Pertuzumab

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

1a	A	++
2b	B	+
1b	A	+

1b	B	++
1b	B	+
2b	B	+

2b	B	+
----	---	---

Adjuvante Therapie mit weiteren zielgerichteten Substanzen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Lapatinib**
 - (verzögerte adjuvante Therapie)
- **Lapatinib + Trastuzumab**
- **Neratinib* 1 Jahr nach 1 Jahr Trastuzumab (HR-positiv)**
- **Bevacizumab**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b^a	B	-
1b	B	-
1b^a	B	-
1b	B	+
1b	B	--

* kombiniert mit endokriner Standardtherapie

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

HR positiv (pCR und non-pCR)

- Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)
- Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko¹
- Palbociclib für 1-2 Jahre + endokrine Therapie
- Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2^{MUT}, bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3)²
- Capecitabin (bei non-pCR)

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

1a	A	++
1b	B	+
1b	B	-
1b	B	+
3b	C	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

¹ entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

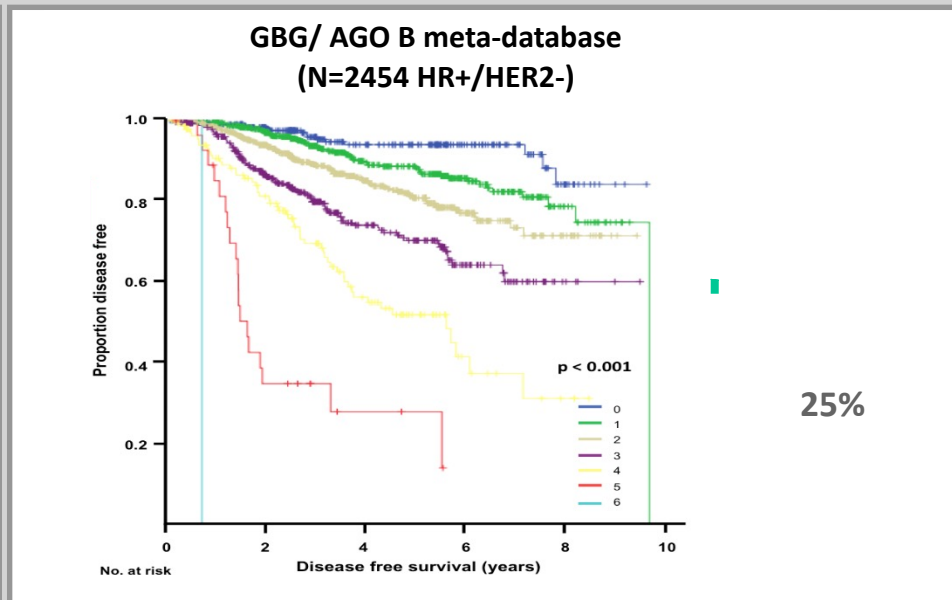
² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

Wie berechnet man den CPS+EG Score ?

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Point assignment for CPS+EG score			
Clinical Stage			
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2N2	
IIIB	2	T4N0-2	
IIIC	2	Any T N3	
Pathologic Stage			
0	0	T0/isN0	
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2 N2	
IIIB	1	T4 N0-N2	
IIIC	2	Any T N3	
Tumor Biologic Factors			
ER negative	1		
Nuclear grade 3	1		



Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	monarchE	PALLAS	PENELOPE ^B
N	5,637	5,600	1,250
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%
Duration of CDK4/6i treatment	24 mths	24 mths	12 mths
Follow-up	27.1 mths	24 mths	43 mths
Discontinuation rate	28%	42%	20%
Discontinuation rate due to AE _{CDKi}	17%	27%	5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.70 (0.59-0.82) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525
2-yrs IDFS	92.7% vs. 90.0%	n.r.	88% vs. 78%
3-yrs IDFS	88.8% vs. 83.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%
4-yrs IDFS	n.r.	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%

IDFS: invasive disease-free survival

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	+
<u>Non-pCR</u>			
▪ Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*	1a	A	+
▪ Olaparib (<i>gBRCAm^{MUT}</i>) ¹	1b	B	+
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	++

¹ entsprechend Einschlusskriterien der OlympiA-Studie

* Studienlage ohne platinbasierte Vortherapie

Postneoadjuvante Therapie HER2-positiv

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

pCR

- Low risk: Trastuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- High risk (cN+): Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- Neratinib nach 1 Jahr* Trastuzumab (HR-positiv)*

non-pCR

- T-DM1
- Trastuzumab + Pertuzumab (bis 12 Mon. komplett)
- Zusätzlich nach 1 Jahr (erweiterte adj. Therapie)
 - Neratinib nach Trastuzumab (HR-positiv)*
 - Neratinib nach anderer anti-HER2-Therapie (HR-positiv)*

Oxford

LoE GR AGO

2a	C	++
2b	C	+
2b	B	-
1b	B	+
2b	C	+/-
2b	B	+
5	D	+/-

* kombiniert mit Standard endokriner Therapie