

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

# Neoadjuvante systemische Therapie

- **Versionen 2002–2016:**  
**Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall / Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann / Liedtke / Loibl / Lux / von Minckwitz / Müller / Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Untch**
- **Version 2017:**  
**Loibl / Müller**

# Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

**AGO**

- **Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbio-  
logie gegeben ist, sollte eine neoadjuvante Therapie erwogen werden** **++**
- **HR+/HER2- mit „niedrigem Risiko“** **++**
  - **Endokrine Therapie ohne Chemotherapie** **++**
- **HR+/HER2- mit „hohem Risiko“**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer  
Tumorlast** **+**
  - **Anschließend endokrine Therapie** **++**
- **HER2+**
  - **Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant) plus** **++**
    - **Sequenzielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T+H** **++**
    - **Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Therapie** **+**
    - **Anthrazyklin-freie, Taxan-haltige Therapie bei niedriger Tumorlast** **+**
    - **Dosisdichte, dosis-intensivierte Chemotherapie bei großer Tumorlast** **+**
- **Triple-negativ (TNBC)**
  - **Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie** **++**
  - **Dosisdichte, dosis-eskalierte Chemotherapie** **+**
  - **Neoadjuvant Platin-haltige Chemotherapie** **+**

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

Oxford / AGO  
LoE / GR

- |   |           |          |             |
|---|-----------|----------|-------------|
| ➤ <b>Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl)</b> | <b>1a</b> | <b>A</b> |             |
| ➤ <b>Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert, besonders in Subgruppen (HR+/HER2neg/Grade3, HER2-pos und TNBC)</b>         | <b>1b</b> | <b>A</b> |             |
| ➤ <b>Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>   |
| ➤ <b>Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation</b>   | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>   |
| ➤ <b>Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen</b>   | <b>1b</b> | <b>B</b> | <b>+*</b>   |
| ➤ <b>Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung</b>   | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-*</b> |

\* Studienteilnahme empfohlen

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie Indikationen

|  | Oxford / AGO<br>LoE / GR |          |           |
|--|--------------------------|----------|-----------|
| ➤ <b>Inflammatorisches Mammakarzinom</b>   | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Inoperables Mammakarzinom</b>   | <b>1c</b>                | <b>A</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung</b> | <b>1b</b>                | <b>B</b> | <b>+</b>  |
| ➤ <b>Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist</b>  | <b>1b</b>                | <b>A</b> | <b>+</b>  |

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Prädiktion des Ansprechens I

| Faktor                           | CTS | LoE <sub>Ox2001</sub> | GR | AGO |
|----------------------------------|-----|-----------------------|----|-----|
| ➤ Jüngerer Alter                 | B   | 1a                    | A  | +   |
| ➤ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3   | B   | 1a                    | A  | ++  |
| ➤ Negativer Hormonrezeptorstatus | B   | 1a                    | A  | ++  |
| ➤ Triple-negatives Mammakarzinom | B   | 1a                    | A  | ++  |
| ➤ Positiver HER2 Status          | B   | 1a                    | A  | ++  |
| ➤ Nicht-lobuläre Histologie      | B   | 1a                    | A  | +   |
| ➤ Frühes klinisches Ansprechen   | B   | 1b                    | A  | +   |

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie Prädiktion des Ansprechens II



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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

| Faktor                                     | LoE <sub>2009</sub> | CTS      | GR       | AGO        |
|--|---------------------|----------|----------|------------|
| ➤ <b>Multigensignaturen</b>                | <b>III</b>          | <b>C</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Ki-67</b>                             | <b>I</b>            | <b>B</b> | <b>A</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>Tumor infiltrierende Lymphozyten*</b> | <b>I</b>            | <b>B</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>PIK3CA Mutation bei HER2+</b>         | <b>I</b>            | <b>B</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>gBRCA in TNBC</b>                     | <b>II</b>           | <b>B</b> | <b>B</b> | <b>+</b>   |

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\* LPBC ist definiert als dichtes lymphozytenreiches, die Tumorzellen umgebendes Binnenstroma außerhalb der Randzone (Lymphozyten >50% der Stromafläche)

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Regime und Schedules



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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

|  | Oxford / AGO<br>LoE / GR |   |     |
|--|--------------------------|---|-----|
| ➤ <b>Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen</b> | 1a                       | A | ++  |
| ➤ <b>AC oder EC → D q3w oder P q1w</b>                                     | 2b                       | A | ++  |
| ➤ <b>DAC</b>   | 2b                       | B | ++  |
| ➤ <b>Taxan gefolgt von Anthrazyklin</b>                                    | 1a                       | A | +   |
| ➤ <b>Dosisdichte Protokolle (z. B. E -P-CMF, E-P-C)</b>                    | 1b                       | B | +*  |
| ➤ <b>Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)</b>                    | 2b                       | B | +   |
| ➤ <b>Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw</b>                           | 1b                       | B | +/- |

\* Studienteilnahme empfohlen



# Mögliche carboplatinhaltige Regime in der neoadjuvanten Situation

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

| Author  | Study                         | Regimen  | pCR rate                                   | 3-yr EFS rates  |
|---|-------------------------------|--|--|---|
| <b>Sikov WM, et al.</b><br>JCO 2015<br>SABCS 2015                     | CALGB<br>40603<br>Phase<br>II | Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup><br>qw x12 + Carboplatin<br>AUC 6 q3w x4 – dd<br>AC q2w x4   | TNBC ± Cb:<br>54% vs 41%<br>(ypT0/is ypN0) | TNBC ± Cb:<br>72% vs. 77%<br>(HR 0.84<br>(95%CI 0.58-<br>1.22)  |
| <b>von Minckwitz G,<br/>et al.</b><br>Lancet Oncol 2014<br>SABCS 2015 | Gepar<br>Sixto<br>Phase<br>II | NPLD 20mg/m <sup>2</sup> qw<br>x18 +<br>Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup><br>qw x18<br>+ Carboplatin AUC<br>1.5 qw x18 + Bev<br>15 mg/kg q3w x6 | TNBC ± Cb:<br>53% vs. 37%<br>(ypT0 ypN0)   | TNBC ± Cb:<br>76% vs. 86%<br>(HR 0.56<br>(95%CI 0.33-<br>0.96)) |
| <b>Ando M, et al.</b><br>BCRT 2014                                    | Phase<br>II                   | Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup><br>qw x12 + Carboplatin<br>AUC 5 q3w x4 – FEC<br>q3w x4   | TNBC ± Cb:<br>61% vs. 26%                  |   |

www.ago-online.de

# Neoadjuvante systemische Chemotherapie

## Empfohlene Methoden Überprüfung des Ansprechens



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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

|   | Oxford / AGO<br>LoE / GR |          |            |
|---|--------------------------|----------|------------|
| ➤ <b>Mammasonographie</b>               | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Palpation</b>                      | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Mammographie</b>                   | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>MRT</b>                            | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>+</b>   |
| ➤ <b>PET(-CT)*</b>                      | <b>2b</b>                | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Clipmarkierung der Tumorregion</b> | <b>5</b>                 | <b>D</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Clipmarkierung des pN+</b>         | <b>3</b>                 | <b>C</b> | <b>+/-</b> |

\* Studienteilnahme empfohlen

# Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

## Oxford / AGO LoE / GR

---

- |  |           |          |            |
|--|-----------|----------|------------|
| ➤ <b>Trastuzumab in Kombination mit<br/>Chemotherapie</b>              | <b>1b</b> | <b>A</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination<br/>mit Chemotherapie</b> | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>++</b>  |
| ➤ <b>Lapatinib in Kombination mit<br/>Chemotherapie</b>                | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>-</b>   |
| ➤ <b>Lapatinib + Trastuzumab in Kombination<br/>mit Chemotherapie</b>  | <b>1a</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |
| ➤ <b>Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen<br/>ohne Chemotherapie</b>  | <b>2b</b> | <b>B</b> | <b>+/-</b> |

# Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-negativen Tumoren

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

## Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab

➤ **Beim Hormonrezeptor-positiven**

**Mammakarzinom**

**1b B -**

➤ **Beim TNBC**

**1b B +/-**

# Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei einem frühen Ansprechen

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

**Bei frühem Ansprechen nach 6 bis 12 Wochen  
einer neoadjuvanten Chemotherapie:**

- **Komplettierung der gesamten  
Chemotherapie vor der Operation  
d.h.  $\geq 18$  Wochen Behandlung** **1b A ++**
- **Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC  
beim HR-positiven Mammakarzinom  
8 statt 6 Zyklen TAC erwägen** **2b C +**

# Neoadjuvante systemische Therapie Vorgehen bei keinem frühen Ansprechen



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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

## Bei keiner Änderung:

- **Komplettierung der NST, anschl. Operation**
- **Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistentem Regime**
  - **AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12**
  - **DAC x 2 → NX x 4**

## Bei Progression:

- **Abbruch der NST und Operation oder Bestrahlung**
- **Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen**

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

2b C ++

2b B +

2b B +

1b B +

4 D ++\*

4 D +/-\*

\*Studienteilnahme empfohlen

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Lokoregionäre Operationen

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- |   |           |          |           |
|---|-----------|----------|-----------|
| ➤ <b>Intraoperative Clipmarkierung<br/>der Tumorregion</b>              | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Adäquate Operation nach NST</b>                                    | <b>2b</b> | <b>C</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Mikroskopisch freie Absetzungsränder</b>                           | <b>5</b>  | <b>D</b> | <b>++</b> |
| ➤ <b>Exzision innerhalb neuer Grenzen<br/>nach aktueller Bildgebung</b> | <b>3b</b> | <b>C</b> | <b>+</b>  |

# Operative Therapie der Axilla vor und nach NACT

Oxford / AGO  
LoE / GR

| SLNB vor oder nach NACT bei cN0                     |                                      |                              |                                      |                |             |                |
|---|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------|-------------|----------------|
| SLNB vor NACT                                       |                                      |                              |                                      | 2b             | B           | +/-            |
| SLNB nach NACT*                                     |                                      |                              |                                      | 2b             | B           | +              |
| Weitere operative Therapie in Abhängigkeit von SLNB |                                      |                              |                                      |                |             |                |
| cN-Status<br>(vor Therapie)                         | pN-Status<br>(vor Therapie)          | cN-Status<br>(nach Therapie) | operatives Vorgehen<br>nach Therapie |                |             |                |
| cN0   | pN0(sn)                              | -                            | Nihil                                | 1a             | A           | +              |
| cN0   | pN+(sn) analog<br>ACOSOG Z0011       | ycN0                         | Nihil<br>Re-SN alleine<br>ALND       | 3<br>2b<br>3   | B<br>B<br>B | +<br>-<br>+/-  |
| cN0   | pN+(sn) nicht analog<br>ACOSOG Z0011 | ycN0                         | Re-SN alleine<br>ALND<br>Axilla XRT  | 2b<br>2b<br>2b | B<br>B<br>B | -<br>+<br>+    |
| cN0   | Nicht durchgeführt                   | ycN0<br>ypN0(SN)<br>ypN+(SN) | SN alleine<br>ALND<br>ALND           | 2b<br>2b<br>2b | B<br>B<br>B | +<br>+/-<br>+  |
| cN+   | pN+ (CNB/FNA)                        | ycN0<br>ycN+ (CNB/FNA)       | SN alleine*<br>ALND<br>ALND          | 2a<br>2b<br>2b | B<br>B<br>B | +/-<br>+<br>++ |



# Neoadjuvante systemische Therapie

## Indikationen für Mastektomie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **Positive Absetzungsränder trotz mehrfacher Nachresektion** 3b C ++
- **Radiotherapie nicht durchführbar** 5 D ++
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
  - **Inflammatorisches Mammakarzinom** 2b C +
    - **Bei pCR** +/-
  - **Multizentrisches Mammakarzinom** 2b C +/-
  - **cT4a-c Mammakarzinom** 2b B +/-

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

Guidelines Breast  
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Neoadjuvante systemische Therapie

## Zeitablauf von Operation und Radiotherapie

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

### ➤ Operation

4 C ++

- Nach Leukozyten-Nadir  
(2 bis 4 Wochen nach dem letzten  
Chemotherapiezyklus)

- Radiotherapie innerhalb von  
2–3 Wochen nach Operation

2b B ++

# Adjuvante systemische Therapie nach neoadjuvanter systemischer Therapie

|   | Oxford / AGO<br>LoE / GR |   |     |
|---|--------------------------|---|-----|
| ➤ <b>Endokrine Therapie bei endokrin-sensitiver Erkrankung</b>  | 1a                       | A | ++  |
| ➤ <b>Komplettierung der Trastuzumab-Behandlung auf bis zu 1 Jahr bei HER2-positiver Erkrankung</b>  | 2b                       | B | ++  |
| ➤ <b>Komplettierung der Pertuzumab-Therapie über 1 Jahr bei HER2-positivem Mammakarzinom</b>  | 3                        | C | -   |
| ➤ <b>Bei ungenügendem Ansprechen (d.h. non-pCR (invasive Tumorzellen in Brust und / oder Axilla) nach adäquater NACT (Anthrazykline, Taxane, 18 Wochen)</b> |                          |   |     |
| ➤ <b>Capecitabin adjuvant bei TNBC</b>  | 2b <sup>a</sup>          | B | +/- |
| ➤ <b>Weitere Chemotherapie</b>  | 3                        | C | -   |
| ➤ <b>Experimentelle Behandlung</b>  | 5                        | D | +   |

# Neoadjuvante endokrine Therapie

## ➤ Postmenopausale Patienten

- Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen bei postmenopausalen Frauen mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen
- Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate)
- Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+)

## ➤ Prämenopausale Patientinnen

- Mit endokrin sensiblen Mammakarzinomen, die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können
- Tamoxifen
- Aromataseinhibitoren + LHRH

## ➤ Simultane chemo-endokrine Therapie

- Prognostische Faktoren während/nach NST: Quantitative ER-Expression, Expression von Ki-67, N-Status, T-Status (PEPI)

## Oxford / AGO LoE / GR

|  | 2a              | B | +   |
|--|-----------------|---|-----|
|  | 1b              | A | +   |
|  | 1a <sup>a</sup> | B | +   |
|  | 2b              | B | +/- |
|  | 5               | C | +   |
|  | 2b              | C | +   |
|  | 1b              | C | +/- |
|  | 1b              | A | -   |
|  | 1b              | B | +   |