

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

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



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- **Version 2002:**
von Minckwitz / Schaller / Untch
- **Version 2003–2016:**
**Bischoff / Dall / Fersis / Friedrichs /
Harbeck / Jakisch / Janni / von Minckwitz /
Möbus / Müller / Rody / Scharl /
Schmutzler / Schneeweiss / Schütz /
Stickeler / Thill / Thomssen**
- **Version 2017:**
Fehm / Jackisch

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Chemotherapie

Krankheitsfreies und Gesamtüberleben

Oxford / AGO
LOE / GR

- **Eine Verbesserung der Überlebenszeit beim metastasierten Mammakarzinom wurde in einigen retrospektiven Analysen gezeigt** **2a**
- **Allerdings haben Patientinnen mit einer metastasierten Erkrankung heute mehr adjuvante Therapie erhalten und müssen deshalb als therapieresistenter angesehen werden** **2a**
- **Mehrere Linien der sequenziellen Therapie sind von Vorteil (gleiche Wirksamkeit, geringere Toxizität)** **1b**
- **Besonders für Kombinationen einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen wurde ein entsprechender Überlebensvorteil festgestellt** **1b**

Endokrine Resistenz bei metastasiertem Mammakarziom

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

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

Therapie des metastasierten Mamma- karzinoms – Prädiktive Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Therapie	Faktor	Oxford / AGO LOE / GR		
Endokrine Therapie	ER/PR Rezeptorstatus (Primärtumor, Metastase) vorheriges Ansprechen	1a	A	++
		2b	B	++
Chemotherapie	vorheriges Ansprechen	1b	A	++
Anti-HER2-zielge- richtete Therapie	HER2 (Primärtumor, besser Metastase)	1a	A	++
Bone modifying drugs	Knochenmetastasen	1a	A	++
Beliebige Therapie	CTC monitoring	1b	A	+*

(andere potenzielle biologische Faktoren: siehe Kapitel „Prädiktive Faktoren“)

* In klinischen Studien

Palliative Chemotherapie Ziele

Oxford LOE 1b

GR A

AGO ++

Mono-Chemotherapie:

- **Günstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert bei**
 - **Langsamer, nicht lebensbedrohlicher Progression**
 - **Resistenz oder Progression unter endokriner Therapie**

Poly-Chemotherapie:

- **Ungünstiger therapeutischer Index**
- **Indiziert zum Erzielen einer schnellen Remission bei**
 - **Ausgeprägten Symptomen**
 - **Lebensbedrohlichen Metastasen**
- **Überlebensvorteil im Vergleich zur sequenziellen Gabe der gleichen Substanzen ist nicht bewiesen**

Der therapeutische Index berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität

Palliative Systemtherapie

GR A

AGO: ++

- **Bewertung der Compliance vor und während der Therapie (insbesondere bei älteren Patientinnen, bei reduziertem AZ oder relevanten Komorbiditäten)**
- **Regelmäßige Beurteilung 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. Die Beurteilung einer Zielläsion muss adäquat sein, bei langsam progredienter Krankheit sind längere Intervalle akzeptabel.**

Palliative Chemotherapie Dauer

Oxford / AGO
LOE GR

Solange wie der therapeutische Index positiv bleibt

➤ 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

Chemotherapie beim mBC - Allgemeine Überlegungen: Substanzwahl

AGO: ++

Die Wahl des Zytostatikums ist abhängig von:

- **ER/PR, HER2; Kombination mit Biologicals**
- **Frühere Behandlungen (und ihre Toxizitäten)**
- **Rezidivfreies Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie**
- **Aggressivität der Erkrankung, Lokalisation der Metastasen**
- **Geschätzte Lebenserwartung**
- **Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen)**
- **Erwartungen und Präferenzen der Patienten**

mBC – HER2-negativ/HR-positiv

Palliative Chemotherapie

Erstlinienbehandlung*

Oxford / AGO
LOE / GR

Mono-Therapie:

➤ Paclitaxel (q1w) (T), Docetaxel (q3w),	1a	A	++
➤ Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron (A), Peg.liposomales Doxorubicin(A _{lip})	1b	A	++
➤ Vinorelbin	3b	B	+
➤ Capecitabin	2b	B	+
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	+

Poly-Chemotherapie:

➤ 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 Palliative Chemotherapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung*

Oxford / AGO
LOE / GR

➤ Paclitaxel q1w	1a	A	++
➤ Docetaxel q3w	1a	A	++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	++
➤ Peg-liposomales Doxorubicin*	2b	B	+
➤ Eribulin	1b	B	+
➤ Vinorelbin	2b	B	+
➤ Docetaxel + Peg-liposomales Doxo	1b	B	+/-

* Unabhängig davon, ob Anthrazykline in der adjuvanten oder first line metastasierten Situation verwendet wurden

mBC HER2-negativ / HR-positiv

Palliative Chemotherapie

nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Experimentelle Therapien in Studien			++
➤ Capecitabin	2b	B	++
➤ Eribulin	1b	B	++
➤ Vinorelbin	2b	B	++
➤ (Peg)-liposomales Doxorubicin	2b	B	+
➤ Taxan Re-Challenge*	2b	B	+
➤ Anthrazyklin Re-Challenge*	3b	C	+
➤ Metronomische Therapie (z.B. Cyclophos. und MTX)	2b	B	+
➤ Gemcitabin + Cisplatin / Carboplatin	2b	B	+/-
➤ Gemcitabin + Capecitabin	2b	B	+/-
➤ Gemcitabin + Vinorelbin	1b	B	-

* Mindestens 1 Jahr rezidivfrei nach adjuvanter Gabe

Triple-negatives metastasiertes Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Experimentelle Therapien innerhalb von Studien** ++
- **Chemotherapie wie bei Patientinnen mit HR-pos / HER2-neg mBC** +
- **Carboplatin (vs. Docetaxel)** 1b^a B +/-
 - **bei gBRCA Mutation** 1b^a B +
- **Gemcitabin/Cisplatin (vs. Gem/Pac)** 1b A +
- **Nab-Paclitaxel/Carboplatin (vs. Carbo/Gem)** 2b^a B +
- **Bevacizumab zusätzlich zur first-line Zytostatikatherapie** 1b B +

Bevacizumab beim HER2-neg. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO LoE / GR

➤ 1st line in Kombination mit:			
➤ Paclitaxel (wöchentlich)	1b	B	+
➤ Capecitabin	1b	B	+
➤ Anthracyklinen	2b	B	+/-
➤ Nab-Paclitaxel	2b	B	+/-
➤ Docetaxel (dreiwöchentlich)	1b	B	+/-
➤ Cap+Bev als Erhaltung nach Doc + Bev	1b ^a	B	+/-
➤ 2nd line in Kombination			
➤ Taxanen	1b	B	+/-
➤ Capecitabin	1b	B	+/-
➤ Gemcitabin oder Vinorelbin	1b	B	-
➤ Ab 2nd line als Behandlung durch multiple Linien	1b	B	-

Erstlinientherapie beim HER2-pos. metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	1b	A	++
➤ Paclitaxel (wk) + Trastuzumab + Pertuzumab	2b	B	++
➤ nab-Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	3b ^a	C	+
➤ Vinorelbin + Trastuzumab + Pertuzumab	3b	B	+
➤ T-DM 1 (Rückfall innerhalb von 6 Monaten und nach Taxan und Trastuzumab)	2b	B	+
➤ 1 st line Chemotherapie* + Trastuzumab	1b	B	+
➤ Trastuzumab mono	2b	B	+/-
➤ Taxan + Lapatinib	1b	B	+/-
➤ Taxanes + Trastuzumab + Everolimus	1b	B	-
➤ Trastuzumab + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**
➤ Lapatinib + Aromatase-Inhibitoren (ER+)	2b	B	+/-**

*Taxane; Vinorelbine; Paclitaxel/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel, **siehe Kapitel „Endokrine +/- targeted Therapie“

2nd line Therapie bei HER2-pos. mBC (nach Vorbehandlung mit Trastuzumab)

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|---|-----------------------|----------|------------|
| ➤ T-DM 1 | 1b | A | ++ |
| ➤ TBP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab | 2b | B | + |
| ➤ TBP: 2nd line Chemotherapie + Trastuzumab
+ Pertuzumab | 5 | D | +/- |
| ➤ 2nd line Chemotherapie* + Trastuzumab +
+ Pertuzumab (falls noch nicht gegeben) | 5 | D | +/- |
| ➤ Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab | 5 | D | + |
| ➤ Capecitabine + Trastuzumab + Pertuzumab | 1b^a | B | +/- |
| ➤ Capecitabine + Lapatinib | 1b | B | + |
| ➤ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. tumor) | 2b | B | + |

*e.g. Vinorelbine; Taxane/Carboplatin; Capecitabine/Docetaxel (Toxizität!)

Weitere Therapielinien bei HER2-pos. metastasiertem Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

Vorbehandlung mit Trastuzumab

➤ T-DM 1

➤ Capecitabine + Lapatinib

➤ Vinorelbine + Lapatinib

➤ Trastuzumab + Lapatinib (HR neg. Pat.)

➤ Chemotherapie + Trastuzumab („*treatment beyond progression*“)

➤ Pertuzumab + Trastuzumab

➤ Vinorelbine + Trastuzumab + Everolimus

(Trastuzumab resistent, Taxan vorbehandelt)

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

Daten nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab und für TBP mit Pertuzumab sind bislang nicht verfügbar.

➤ Experimentelle Anti-HER2-Regime

➤ Für Patienten nach Trastuzumab und Pertuzumab Vor-

behandlung, Therapie gemäß obenstehender Empfehlungen

5	D	+
5	D	+

Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

In Kombination mit

- **Trastuzumab für schwer vorbehandelte Patientinnen (HR neg.)** **2b B +**
- **Paclitaxel als 1st line** **1b B +/-**
- **Capecitabin als > 2nd line** **1b B +**
- **Vinorelbin** **2b B +/-**
- **AI bei ER positiver Erkrankung** **2b B +/-**

- **Bei Patientinnen mit Hirnmetastasen (Radioresistenz) in Kombination mit Capecitabine** **2b B +/-**

Immundiagnostik und Immuntherapien*

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Immundiagnostik:

- **Bestimmung von:**
 - Immunologischen Parametern im peripheren Blut

Oxford / AGO
LoE / GR

5 D --

Lokale Immuntherapien:

- Imiquimod topisch bei Hautmetastasen

4 C +/-

Systemische 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 Onkoviren
- Zytokine
- Checkpoint inhibitors (PD1; PDL-1;...)