

Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie

Neoadjuvante systemische Therapie

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

- **Versionen 2002–2017:**
**Bauerfeind / Blohmer / Costa / Dall /
Fersis / Friedrich / Göhring / Harbeck /
Heinrich / Huober / Jackisch / Kaufmann /
Liedtke / Loibl / Lux / von Minckwitz /
Müller / Nitz / Schneeweiss / Schütz /
Solomayer / Untch**
- **Version 2018:**
Mundhenke / Schneeweiss

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Subtyp-spezifische Strategien zur Systemtherapie

AGO

- Wenn die Indikation zur Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie 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 Chemotherapie ++
 - Anschließend endokrine Therapie ++
- HER2+
 - Trastuzumab (plus Pertuzumab neoadjuvant bei hohem Risiko) ++
 - Sequenzielles A/T-basiertes Regime mit simultaner Gabe von T+H ++
 - Anthrazyklin-freies, Platin-haltige Regime +
 - Anthrazyklin-freies, Taxan-haltige Regime +
- Triple-negativ (TNBC)
 - Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie ++
 - Dosisdichte Chemotherapie ++
 - Neoadjuvant Platin-haltige Chemotherapie +

Neoadjuvante systemische Chemotherapie – Klinischer Benefit

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl) 	1a	A	
<ul style="list-style-type: none"> Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation 	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien 	3b	C	
<ul style="list-style-type: none"> Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen 	1b	B	
<ul style="list-style-type: none"> Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung* 	2b	B	

* Studienteilnahme empfohlen

Neoadjuvante systemische Chemotherapie - Indikationen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Inflammatorisches Mammakarzinom**
- **Inoperables Mammakarzinom**
- **Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung**
- **Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
1c	A	++
1b	B	++
1b	A	+

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Prädiktion des Ansprechens I

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Faktor	LoE ₀ x2001	CTS	GR	AGO
▪ Junges Alter	1a	B	A	+
▪ cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	1a	B	A	++
▪ Negativer Hormonrezeptorstatus	1a	B	A	++
▪ ER+ und negativer PgR-Status	2a	B	B	++
▪ Triple-negatives Mammakarzinom	1a	B	A	++
▪ Positiver HER2 Status	1a	B	A	++
▪ Nicht-lobuläre Histologie	1a	B	A	+
▪ Frühes klinisches Ansprechen	1b	B	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 2018.1D

Faktor	LoE ₂₀₀₉	CTS	GR	AGO
▪ Multigensignaturen	III	C	B	+/-
▪ Ki-67	I	B	A	+
▪ Tumor infiltrierende Lymphozyten*	I	B	B	+
▪ PIK3CA Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom	I	B	B	+/-
▪ gBRCA in TNBC	II	B	B	+
▪ Defizienz der homologen Rekombination	IV	C	C	+/-

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

Neoadjuvante systemische Chemotherapie

Empfohlene Regime und Schedules



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Adjuvante Standardregime mit einer Dauer von mindestens 18 Wochen***
- **Taxan gefolgt von Anthrazyklin**
- **Platinsalze beim TNBC (unabh. des BRCA-Status)**
- **Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel qw**

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

* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

Neoadjuvante systemische Therapie

Empfohlene Methoden zur Überprüfung des Ansprechens



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Mammasonographie**
- **Palpation**
- **Mammographie**
- **MRT**
- **PET(-CT)**
- **Clipmarkierung der Tumorregion**
- **Clipmarkierung des pN+**

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

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-positiven Tumoren

- **Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Pertuzumab + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie**
- **Lapatinib + Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie**
- **Zwei gegen HER2 gerichtete Substanzen ohne Chemotherapie**

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

Neoadjuvante zielgerichtete Therapie bei HER2-negativen Tumoren

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie

- Beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom
- Beim TNBC

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

Neoadjuvante systemische Therapie

Vorgehen bei einem frühen Ansprechen

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

- **Komplettierung der gesamten Chemotherapie vor der Operation d.h. ≥ 18 Wochen Behandlung**
- **Beim Ansprechen nach 2 Zyklen TAC beim HR-positiven Mammakarzinom 8 statt 6 Zyklen TAC erwägen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
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 2018.1D

Bei keiner Änderung:

- **Komplettierung der NST, anschl. Operation**
- **Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistenten 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		
	LoE	GR	AGO
Komplettierung der NST, anschl. Operation	2b	C	++
Fortsetzen der NST mit einem nicht-kreuzresistenten Regime	2b	B	+
AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw x 12	2b	B	+
DAC x 2 → NX x 4	1b	B	+
Abbruch der NST und Operation oder Bestrahlung	4	D	++
Zusätzliche adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen	4	D	+/-

Neoadjuvante systemische Therapie

Lokoregionäre Operationen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Intraoperative Clipmarkierung der Tumorregion
- Adäquate Operation nach NST
- Mikroskopisch freie Absetzungsränder
- Exzision innerhalb neuer Grenzen nach aktueller Bildgebung

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	C	++
2	B	++
2	B	+

Operative Therapie der Axilla vor und nach NACT

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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 (vor Therapie)	pN-Status (vor Therapie)	ycN-Status (nach Therapie)	operatives Vorgehen nach Therapie			
cN0	pN0(sn)	-	Nihil	1a	A	+
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Nihil Re-SN alleine ALND	5 2b 3	D B B	+ - +/-
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	Re-SN alleine ALND Axilla XRT	2b 2b 2b	B B B	- + +
cN0	Nicht durchgeführt	ypN0(SN) ycN0 ypN+(SN)	SN alleine ALND ALND	2b 2b 2b	B B B	+ +/- +
cN+	cN+ (CNB/FNA)	ycN0 ycN+ (CNB/FNA)	SN alleine ALND ALND	2b 2b 2b	B B B	+/- + ++

Neoadjuvante systemische Therapie

Indikationen für Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Positive Absetzungsränder trotz mehrfacher Nachresektion**
- **Radiotherapie nicht durchführbar**
- **Bei einer klinisch kompletten Remission**
 - **Inflammatorisches Mammakarzinom (bei pCR)**
 - **Multizentrisches Mammakarzinom**
 - **cT4a-c Mammakarzinom**

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

Neoadjuvante systemische Therapie

Zeitablauf von Diagnosestellung, Operation und Radiotherapie



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Therapiebeginn

- Notwendige Therapieverzögerung führt nicht zu einer Prognoseverschlechterung (ggf. >4 Wochen)

2b B

Operation

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

2b B ++

Radiotherapie innerhalb von 2–3 Monaten nach Operation

2b B ++

Adjuvante systemische Therapie nach neoadjuvanter systemischer Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Endokrine Therapie bei endokrin-sensitiver Erkrankung**
- **Komplettierung der Trastuzumab-Behandlung auf 1 Jahr bei HER2-positiver Erkrankung**
- **Komplettierung der Pertuzumab-Therapie auf 1 Jahr bei HER2-positivem Mammakarzinom**
 - bei N+ oder HR-
- **Bei ungenügendem Ansprechen d.h. non-pCR (invasive Tumorzellen in Brust und / oder Axilla) nach adäquater NACT (Anthrazykline, Taxane, 18 Wochen)**
 - Capecitabin adjuvant bei TNBC
 - Capecitabin adjuvant bei HR+/HER2- Mammakarzinom
 - Experimentelle Behandlung in kontrollierten Studien

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

Neoadjuvante endokrine Therapie bei Patienten mit endokrin-sensitivem Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Patienten <ul style="list-style-type: none"> die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen Aromataseinhibitoren (für > 3 Monate) Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom) 	2a	B	+
	1b	A	+
	1a ^a	B	+
	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Prämenopausale Patientinnen <ul style="list-style-type: none"> die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können Tamoxifen Aromataseinhibitoren + LHRHa 	5	C	+
	2b	C	+
	1b	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Simultane chemo-endokrine Therapie 	1b	A	-
<ul style="list-style-type: none"> Prognostischer Score: <ul style="list-style-type: none"> PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie 	1b	B	+

^a Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.
Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)