

# 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"> <li>Überleben ist gleich nach neoadjuvanter (präoperativer, primärer) und adjuvanter systemischer Therapie (bei gleichem Regime und gleicher Zyklenzahl)</li> </ul>	1a	A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pathologische Komplettremission ist mit einem besseren Überleben assoziiert</li> </ul>	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kann Operabilität bei primär inoperablen Tumoren erreichen</li> </ul>	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verbessert die Optionen für eine brusterhaltende Operation</li> </ul>	1b	A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Senkt die Rate an axillären Lymphonodektomien</li> </ul>	3b	C	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erlaubt Individualisierung der Therapie nach dem Interims-Ansprechen</li> </ul>	1b	B	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Erlaubt Individualisierung der post-neoadjuvanten Behandlung*</li> </ul>	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 <sub>0</sub> 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 <sub>2009</sub>	CTS	GR	AGO
▪ <b>Multigensignaturen</b>	III	C	B	+/-
▪ <b>Ki-67</b>	I	B	A	+
▪ <b>Tumor infiltrierende Lymphozyten*</b>	I	B	B	+
▪ <b>PIK3CA Mutation beim HER2-positiven Mammakarzinom</b>	I	B	B	+/-
▪ <b>gBRCA in TNBC</b>	II	B	B	+
▪ <b>Defizienz der homologen Rekombination</b>	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

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **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.  $\geq 18$  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				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+/-</b>
SLNB nach NACT				<b>2b</b>	<b>B</b>	<b>+</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	<b>1a</b>	<b>A</b>	<b>+</b>
cN0	pN+(sn) analog ACOSOG Z0011	ycN0	Nihil Re-SN alleine ALND	<b>5</b> <b>2b</b> <b>3</b>	<b>D</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>-</b> <b>+/-</b>
cN0	pN+(sn) nicht analog ACOSOG Z0011	ycN0	Re-SN alleine ALND Axilla XRT	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>-</b> <b>+</b> <b>+</b>
cN0	Nicht durchgeführt	ypN0(SN) ycN0 ypN+(SN)	SN alleine ALND ALND	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+</b> <b>+/-</b> <b>+</b>
cN+	cN+ (CNB/FNA)	ycN0  ycN+ (CNB/FNA)	SN alleine ALND ALND	<b>2b</b> <b>2b</b> <b>2b</b>	<b>B</b> <b>B</b> <b>B</b>	<b>+/-</b> <b>+</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"> <li>Postmenopausale Patienten           <ul style="list-style-type: none"> <li>die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können</li> <li>Verbessert die Optionen für brusterhaltende Operationen</li> <li>Aromataseinhibitoren (für &gt; 3 Monate)</li> <li>Aromataseinhibitor + Lapatinib (HER2+ Mammakarzinom)</li> </ul> </li> </ul>	2a	B	+
	1b	A	+
	1a <sup>a</sup>	B	+
	2b	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prämenopausale Patientinnen           <ul style="list-style-type: none"> <li>die inoperabel sind und keine Chemotherapie möchten / haben können</li> <li>Tamoxifen</li> <li>Aromataseinhibitoren + LHRHa</li> </ul> </li> </ul>	5	C	+
	2b	C	+
	1b	C	+/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Simultane chemo-endokrine Therapie</li> </ul>	1b	A	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prognostischer Score:           <ul style="list-style-type: none"> <li>PEPI: pTN-Stadium, ER-Expression und Ki-67 Expression nach neoadjuvanter endokriner Therapie</li> </ul> </li> </ul>	1b	B	+

<sup>a</sup> Optimale Dauer der neoadjuvanten endokrinen Therapie ist unbekannt.  
Keine Langzeitergebnisse zur neoadjuvanten endokrinen Therapie (vs. adjuvante endokrine Therapie)