

# **S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms**

**Version 4.0 – Dezember 2017**  
**AWMF-Registernummer: 032-045OL**

## 5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
	<b>Systemische endokrine Therapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: (Stockler, Wilcken et al. 1997, Fossati, Confalonieri et al. 1998, Stockler, Wilcken et al. 2000, NICE 2009 [addendum 2014], Partridge, Rumble et al. 2014, 2014 , Ruqo, Rumble et al. 2016)
	Starker Konsens

## Quellen:

Stockler, M., N. Wilcken, D. Ghersi and R. Simes (1997). "The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy." Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre.

Fossati, R., C. Confalonieri, V. Torri, E. Ghislandi, A. Penna, V. Pistotti, A. Tinazzi and A. Liberati (1998). "Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women." J Clin Oncol **16**(10): 3439-3460.

Stockler, M., N. R. Wilcken, D. Ghersi and R. J. Simes (2000). "Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer." Cancer Treat Rev **26**(3): 151-168.

NICE. (2009 [addendum 2014]). "The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment." from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.

Partridge, A. H., R. B. Rumble, L. A. Carey, S. E. Come, N. E. Davidson, A. Di Leo, J. Gralow, G. N. Hortobagyi, B. Moy, D. Yee, S. B. Brundage, M. A. Danso, M. Wilcox and I. E. Smith (2014). "Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." J Clin Oncol **32**(29): 3307-3329.

Rugo, H. S., R. B. Rumble, E. Macrae, D. L. Barton, H. K. Connolly, M. N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J. N. Ingle, M. Jahanzeb, S. R. Johnston, L. A. Korde, J. L. Khatcheressian, R. S. Mehta, H. B. Muss and H. J. Burstein (2016). "Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline." J Clin Oncol **34**(25): 3069-3103.

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
	<b>Kombinierte chemo-endokrine Therapie</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.
Level of Evidence <b>1a</b>	Conchrane: (Carrick, Parker et al. 2005) Quelle: (Sledge, Hu et al. 2000)
	Starker Konsens

## Quellen:

Carrick, S., S. Parker, N. Wilcken, D. Gherzi, M. Marzo and J. Simes (2005). "Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd003372.

Sledge, G. W., Jr., P. Hu, G. Falkson, D. Tormey and M. Abeloff (2000). "Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study." J Clin Oncol **18**(2): 262-266.

5.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>A</b> Empfehlungsgrad	<b>Ovarialsuppression und Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen</b>  Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren kombiniert werden.
<b>1b</b> Level of Evidence	Quellen: (Klijn, Blamey et al. 2001, NICE 2009 [addendum 2014], (NBOCC). 2010, Rugo, Rumble et al. 2016)
	Starker Konsens

## Quellen:

Klijn, J. G., R. W. Blamey, F. Boccardo, T. Tominaga, L. Duchateau and R. Sylvester (2001). "Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials." J Clin Oncol **19**(2): 343-353.

NICE. (2009 [addendum 2014]). "The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment." from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.

NBOCC, N. B. a. O. C. C. (2010). Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. Surry Hills.

Rugo, H. S., R. B. Rumble, E. Macrae, D. L. Barton, H. K. Connolly, M. N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J. N. Ingle, M. Jahanzeb, S. R. Johnston, L. A. Korde, J. L. Khatcheressian, R. S. Mehta, H. B. Muss and H. J. Burstein (2016). "Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline." J Clin Oncol **34**(25): 3069-3103.

5.16.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p><b>Weitere Therapien bei prämenopausalen Patientinnen</b></p> <p>In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.</p>
<b>2c/EK</b>	Quellen: (Taylor, Green et al. 1998, NICE 2009 [addendum 2014], Loibl, Turner et al. 2016)
	Starker Konsens



## Quellen:

Taylor, C. W., S. Green, W. S. Dalton, S. Martino, D. Rector, J. N. Ingle, N. J. Robert, G. T. Budd, J. C. Paradelo, R. B. Natale, J. D. Bearden, J. A. Mailliard and C. K. Osborne (1998). "Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study." J Clin Oncol **16**(3): 994-999.

NICE. (2009 [addendum 2014]). "The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment." from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.

Loibl, S., N. Turner, J. Ro, M. Cristofanilli, H. Iwata and S. Im (2016). "Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy—results from Paloma-3." J Clin Oncol **34**(suppl): abstr 524.

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>Endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen</b>	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Conchrane: (Gibson, Lawrence et al. 2009)  Quellen: (Hayes, Henderson et al. 1995, Fossati, Confalonieri et al. 1998, Ellis, Hayes et al. 2000, Mouridsen, Gershonovich et al. 2001, Mouridsen, Sun et al. 2001, NICE 2009 [addendum 2014], Rugo, Rumble et al. 2016)
	Starker Konsens

## Quellen:

Gibson, L., D. Lawrence, C. Dawson and J. Bliss (2009). "Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women." Cochrane Database Syst Rev(4): Cd003370.

Hayes, D. F., I. C. Henderson and C. L. Shapiro (1995). "Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects." Semin Oncol 22(2 Suppl 5): 5-19; discussion 19-21.

Fossati, R., C. Confalonieri, V. Torri, E. Ghislandi, A. Penna, V. Pistotti, A. Tinazzi and A. Liberati (1998). "Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women." J Clin Oncol 16(10): 3439-3460.

Ellis, M., D. Hayes and M. Lippman (2000). "Treatment of metastatic breast cancer." Cancer 2000: 749-797.

Mouridsen, H., M. Gershanovich, Y. Sun, R. Perez-Carrion, C. Boni, A. Monnier, J. Apffelstaedt, R. Smith, H. P. Sleeboom, F. Janicke, A. Pluzanska, M. Dank, D. Becquart, P. P. Bapsy, E. Salminen, R. Snyder, M. Lassus, J. A. Verbeek, B. Staffler, H. A. Chaudri-Ross and M. Dugan (2001). "Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group." J Clin Oncol 19(10): 2596-2606.

## Quellen:

Mouridsen, H., Y. Sun, M. Gershanovich, R. Perez-Carrion, D. Becquart, H. Chaudri-Ross, R. Lang, C. Brady and M. Dugan (2001). "First-line therapy with letrozole (femara®) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen." Breast Cancer Research and Treatment **69**(3): 291.

NICE. (2009 [addendum 2014]). "The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment." from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.

Rugo, H. S., R. B. Rumble, E. Macrae, D. L. Barton, H. K. Connolly, M. N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J. N. Ingle, M. Jahanzeb, S. R. Johnston, L. A. Korde, J. L. Khatcheressian, R. S. Mehta, H. B. Muss and H. J. Burstein (2016). "Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline." J Clin Oncol **34**(25): 3069-3103.

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p data-bbox="421 525 1236 564"><b>Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen</b></p> <p data-bbox="421 614 1671 778">Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.</p>
	Starker Konsens

5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p><b>Kombinationstherapien bei postmenopausalen Patientinnen</b></p> <p>Eine bestimmte Therapiesequenz kann nicht empfohlen werden. Eine Kombinationsbehandlung von Letrozol oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor stellt eine Therapiealternative zur Monotherapie dar.</p> <p>Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.</p> <p>Kombinationstherapien konnten in Studien eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, bislang aber nicht des Gesamtüberlebens zeigen.</p>
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
	<b>Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen</b>
<b>EK</b>	<p>Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromataseinhibitors von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromataseinhibitor oder vice versa oder der Einsatz von hoch dosierten Gestagenen dar.</p> <p>Nach Progress unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer kann die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit Palbociclib oder die von Exemestan und Everolimus eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens