

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

# Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## ■ Versionen 2002–2023:

Bauerfeind / Dall / Diel / Fasching / Fersis / Fehm / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göring / Hanf / Harbeck / Huober / Jackisch / Lisboa / Loibl / Lück / Lux / Maass / von Minckwitz / Möbus / Müller / Nitz / Oberhoff / Schaller / Scharl / Schneeweiss / Schütz / Solomeyer / Stickeler / Thomssen / Untch

## ■ Version 2024:

Lux / Wöckel

# Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

**Oxford LoE: 1**

**GR: A**

**AGO: ++**

**„Endokrines Ansprechen“ (früher rezeptorpositiv):  
Immunhistologie (ER und / oder PR)**

<b>0 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin nicht sensitiv</b>
<b>1–10 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin fraglich sensitiv</b>
<b>&gt; 10 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin sensitiv</b>
<b>Hormonrezeptor-Status unbekannt:</b>		<b>endokrin sensitiv</b>

**Bei ER negativ / PR positiv (> 10 % Zellen): immunhistochemische Reevaluation erforderlich.**

**Bei ER low (1-10%) Nennung der Relevanz im histopathologischen Bericht empfohlen.**

# Adjuvante endokrine Therapie

## Bestimmung des Menopausenstatus

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

### Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese
- FSH, E2

Oxford		
LoE	GR	AGO
		++
		++

# Adjuvante endokrine Therapie

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **Endokrin sensitiv**
- **Fraglich endokrin sensitiv**
- **Endokrine Therapie sequentiell:  
nach einer adjuvanten Chemotherapie**
- **Endokrine Therapie simultan mit Anti-HER2-  
Therapie ohne Chemotherapie**
- **Nicht endokrin sensitiv**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	D	+
2a	B	+
2b	B	+
1a	A	--

# Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

- Die adjuvante endokrine Therapie wird in die initiale Therapie (Jahre 1–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6–10+) eingeteilt. Die initiale adjuvante Therapie umfasst auch die endokrin-basierte Therapie (Jahre 1-2).
- Standard Therapiedauer der adjuvanten Therapie: 5 Jahre
- Erweiterte Therapiedauer und initial endokrin-basierte Therapie nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam oder die Kombination mit GnRHa hängen v. a. vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfall-Risiko ab.
- Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) oder Tamoxifen low dose ist besser, als die Therapie zu stoppen.
- Beginn mit AI bei lobulären Karzinomen und / oder erhöhtem Rückfall-Risiko.
- Es existiert kein ausreichend validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 1–5)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <b>Niedriges Rezidivrisiko:</b>			
■ Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
■ <b>Erhöhtes Rezidivrisiko:</b>			
■ OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	++
■ OFS <sup>#</sup> + AI für 5 Jahre	1a	A	++
■ <b>GnRHa Monotherapie</b>	1a	B	+

(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)

**OFS:** Ovarialfunktions-Suppression;

\* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist  
Bei Z.n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten  
Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko

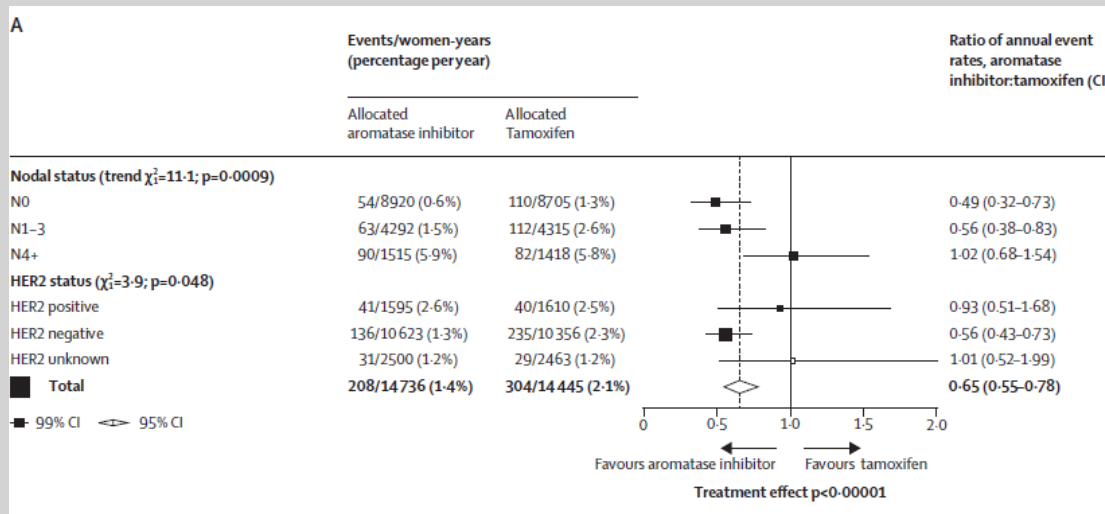
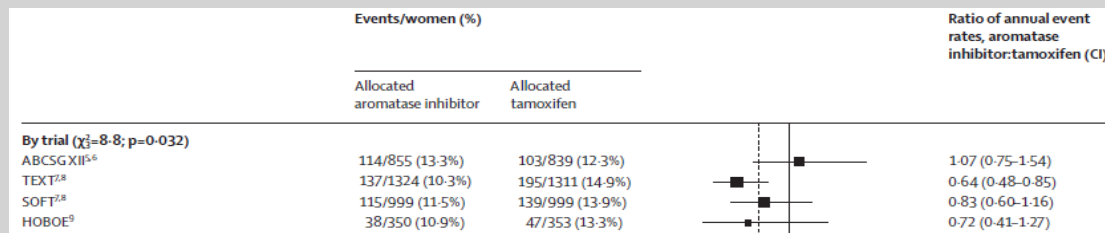
# AI NUR in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen

# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients (OFS + TAM / AI)



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

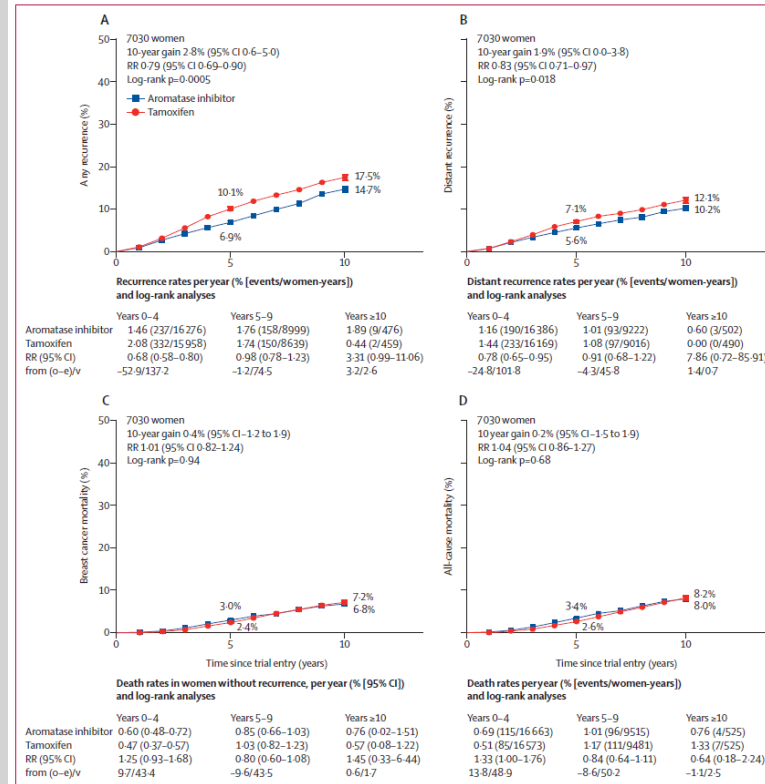
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Any recurrence

## Breast cancer mortality

## Distant recurrence

## All-case mortality



www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom</li> <li>Hohes Rezidivrisiko</li> </ul> </li> </ul>	1a	A	++
	2b	B	+
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren</li> <li>AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren</li> </ul> </li> </ul>	1a	A	++
	1a	A	++
	1b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre**</b> </li> </ul>	1a	A	+

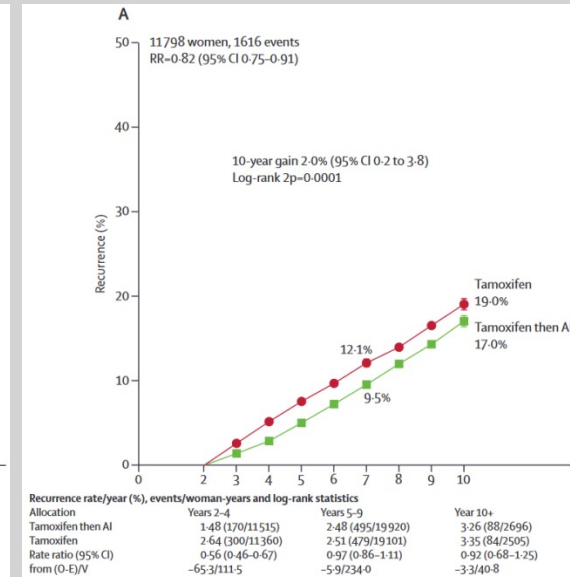
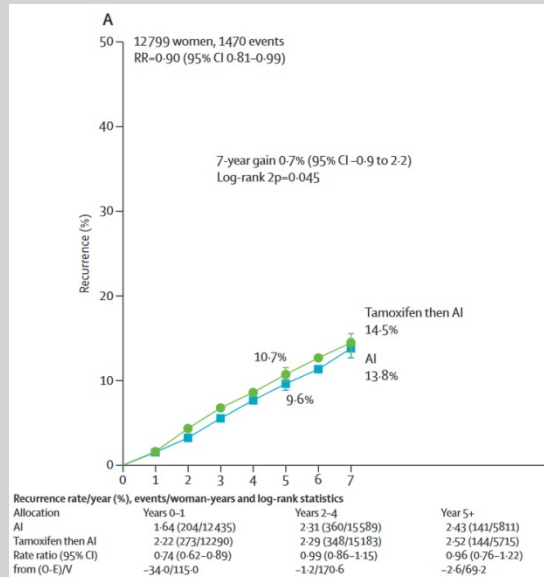
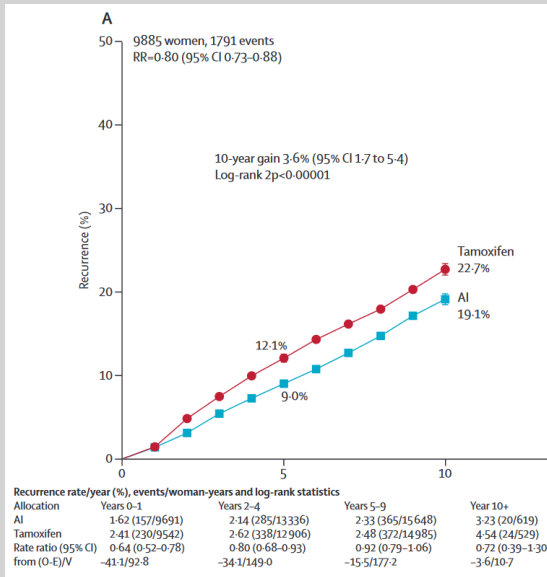
\* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

\*\* Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden.

# Aromatase Inhibitor vs. Tamoxifen vs. Sequential Therapy - 5 years up-front Therapy

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D



www.ago-online.de

# Adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Oxford  
LoE GR AGO

**Bei erhöhtem Rückfallrisiko, entsprechenden Patientinnencharakteristika und Dosierung analog zu den Studien**

- |  |    |   |    |
|--|----|---|----|
| ▪ Abemaciclib für 2 Jahre*                           | 1b | B | +  |
| ▪ Olaparib für 1 Jahr bei <i>gBRCA1/2</i> Mutation** | 1b | B | ++ |

- entsprechend der MonarchE-Studie
- \*\* entsprechend der OlympiA-Studie

# How to calculate CPS+EG Score?

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

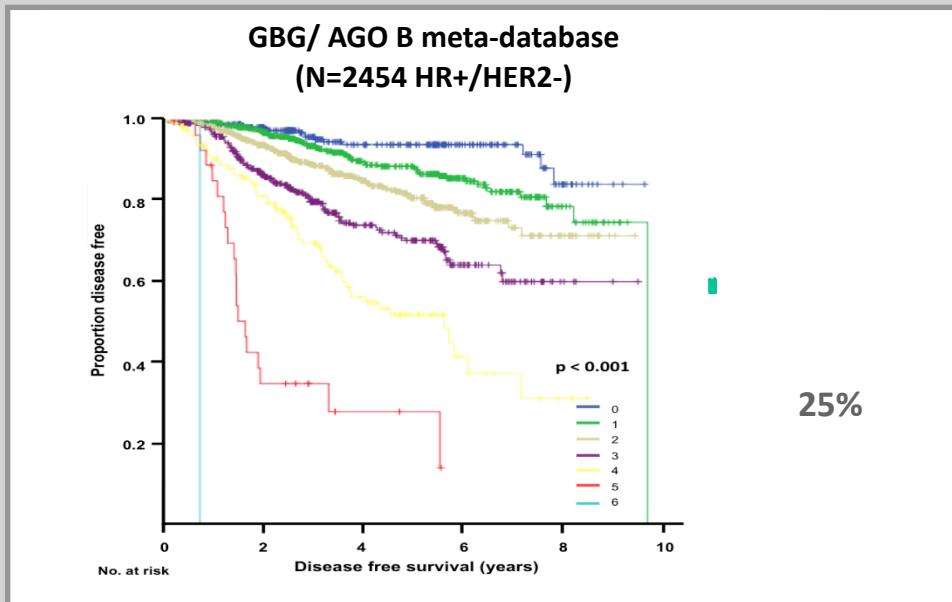
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Point assignment for CPS+EG score

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2

Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2

Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	



# Adjuvant / Post-Neoadjuvant Treatment with CDK4/6i

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

	monarchE	PALLAS	PENELOPE <sup>B</sup>	NATALEE
N	5,637	5,600	1,250	5,101
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib	Ribociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%	n.a.
Duration of CDK4/6i treatment	24 months	24 months	12 months	36 months
Follow-up	42.0 months	24 months	43 months	33.3 months
Discontinuation rate	30.6%	42%	20%	35.5%
Discontinuation rate due to AE <sub>CDKi</sub>	18.5%	27%	5%	19.5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.664 (0.578-0.762) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525	0.749(0,628-0.892) P=0.0006
2-yrs IDFS	92.7% vs. 89.9%	n.r.	88% vs. 78%	93.5% vs. 92.0%
3-yrs IDFS	89.2% vs. 84.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%	90.7% vs. 87.6%
4-yrs IDFS	85.8% vs. 79.4%	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%	

IDFS: invasive disease-free survival

# Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) bei prämenopausalen Patientinnen (Jahre 6–10)

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<b>Bei erhöhtem Rückfallrisiko</b>			
▪ 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen	1a	A	++
▪ 2,5–5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation	1b	B	+
▪ 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahre endokriner Therapie + OFS	5	D	+

# Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 6–10)

Oxford

LoE GR AGO

## Bei erhöhtem Rückfallrisiko:

▪ Nach 5 Jahren Tamoxifen, Tamoxifen für 5 Jahre	1a	A	+
▪ Nach 5 Jahren Tamoxifen, AI für 2 bis 5 Jahre	1a	A	++
▪ Nach initialer AI-haltiger Therapie (upfront oder Switch) Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI auf eine Gesamttherapiedauer von 7-8 Jahren*			
▪ höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs	1a	A	+
▪ niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs	1a	A	-
▪ Therapiepausen des AI bis zu 3 Monaten möglich unter kontinuierlicher EAT mit AI	1b	B	+/-

\* Kein Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS)



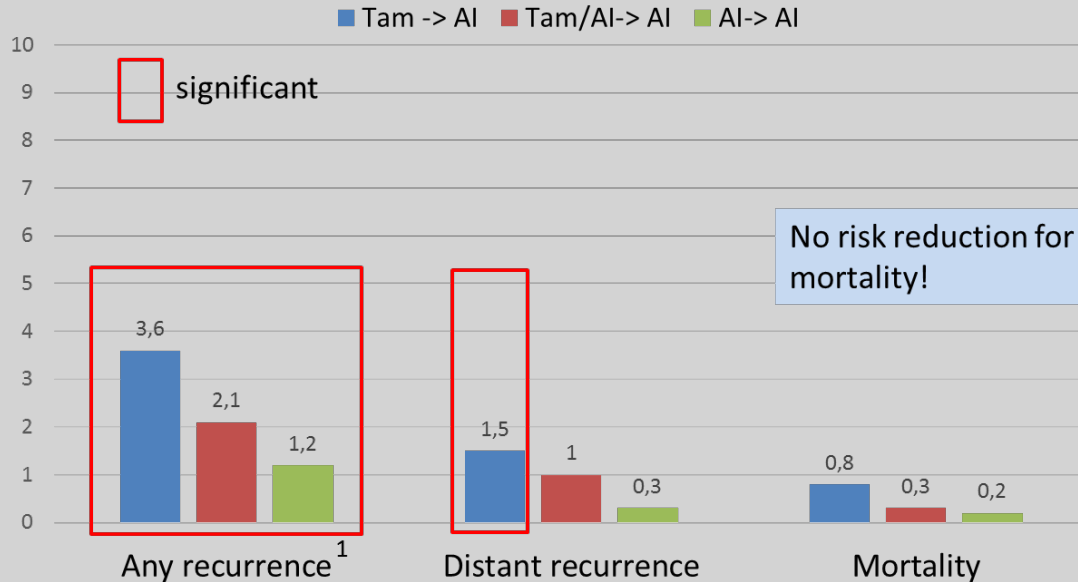
# Extended Aromatase Inhibitor Treatment following 5 or more Years of Endocrine Therapy: A Metaanalysis of 22192 Women in 11 Randomised Trials (EBCTCG)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

Absolute risk reduction (in %) of extended AI therapy differs after 10 years by type of prior endocrine therapy



<sup>1</sup> (new primary breast cancer, local and distant recurrence)

# Decision Criteria for Extended Adjuvant Therapy



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Factors indicating a clinical benefit from EAT:

- Adjuvant tamoxifen therapy only
- Condition after chemotherapy (indicating high risk)
- Positive lymph node status and / or T2 / T3 tumors
- Elevated risk of recurrence based on immunohistochemical criteria or based on multi-gene expression assays
- High CTS5-score
- BCI (H/I) (Breast Cancer Index)

## Further decision criteria:

- Wish of patient
- up to now well tolerated AI therapy,
- good bone health
- younger age
- adherence

# Ovarschutz mit GnRH und Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Patientinnen mit (neo-)adjuvanter Chemotherapie (CT)



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

- **CTx + GnRH<sub>a</sub>**  
(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)  
(GnRH<sub>a</sub> Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie,  
unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)
- **CTx + GnRH<sub>a</sub>**  
(zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)
- **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl.  
assistierter Reproduktion (ART)**  
(Information: <https://fertiprotekt.com>; *S2k-Leitlinie  
Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen*)

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

# Fertilitätsprotektion und assistierte Reproduktion

## - Onkologische Sicherheit<sup>1</sup>-



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

### Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie

GnRH-Analogon

Oxford		
LoE	GR	AGO

1a	A	++
----	---	----

Kryokonservierung Ovargewebe mit anschliessender Transplantation<sup>2</sup>

4	D	+
---	---	---

Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet / befruchtet) nach ovarieller Stimulation

2a	C	+
----	---	---

### Assistierte Reproduktion nach Mammakarzinom

4	C	+/-
---	---	-----

<sup>1</sup> Evidenzlage z.T. eingeschränkt auf Grund der Studienlage (keine prospektiv randomisierten Studien möglich)

<sup>2</sup> Risiko durch Tumorzellverschleppung bei Transplantation des Gewebes; bei Mutationsträgerinnen komplette Explantation des Transplantats nach Schwangerschaft notwendig

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patn. mit Kinderwunsch



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

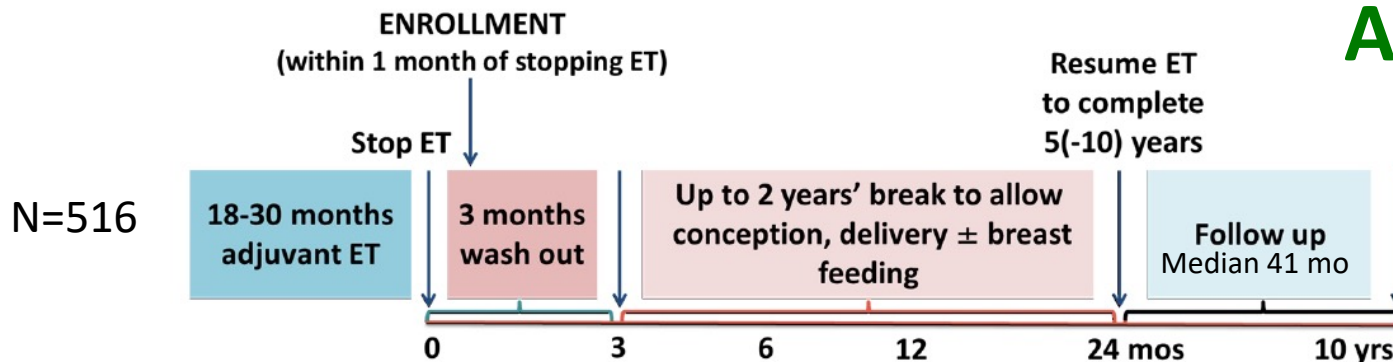
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

**Eine Unterbrechung der endokrinen adjuvanten Therapie (ET)  
(für max. 2 Jahre nach einer mindestens 18-monatigen Vortherapie)  
ist bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil**

**AGO +**

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patn. mit Kinderwunsch

AGO +



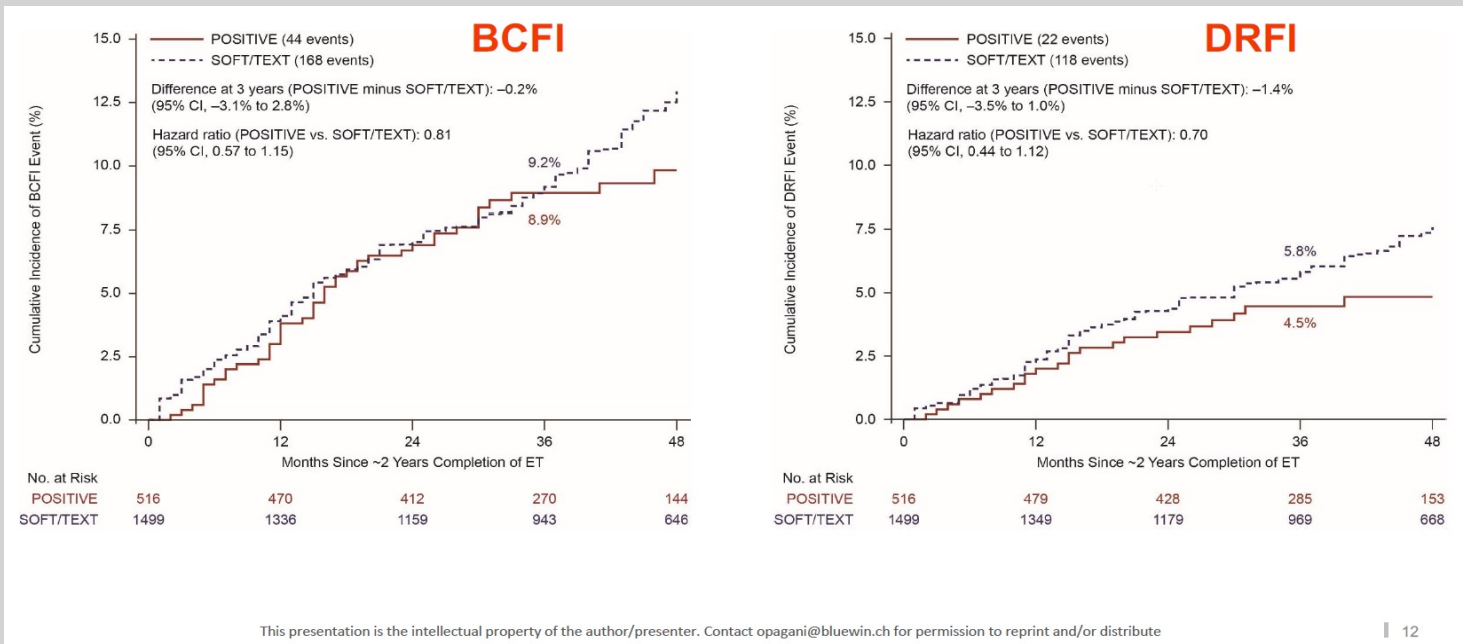
Untersucht wurden Frauen < 42 Jahre:

- Outcome: 64 % Lebendgeburten; 62 % der Mütter haben gestillt; 2 % Fehlbildungen
- Zeitlich begrenzte Unterbrechung der endokrinen Therapie zur Realisierung des Kinderwunsch ist ohne prognostische Nachteile (BCFI)
- ET Unterbrechung (max. 2 Jahre nach mind. 18 Monate Vortherapie) bei Kinderwunsch ohne kurzfristigen Überlebensnachteil

# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

Pregnancies outcome: 317 (64% of all women) had at least one live birth, 62% reported breast feeding, 2% showed birth defects

## BREAST CANCER OUTCOMES – POSITIVE & SOFT/TEXT



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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

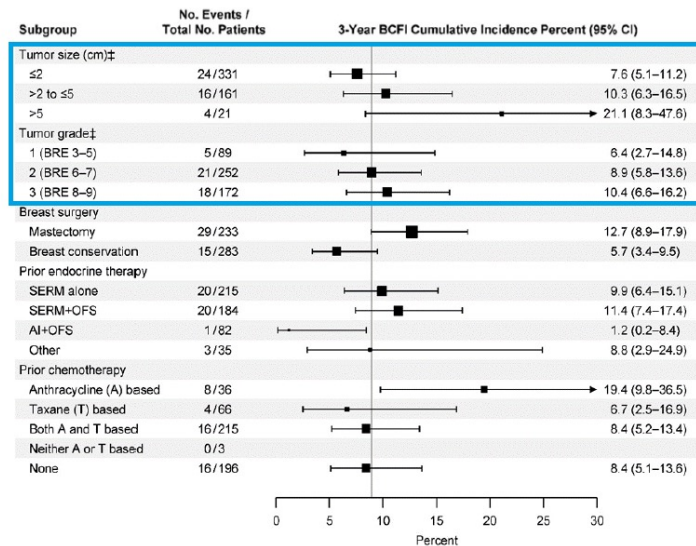
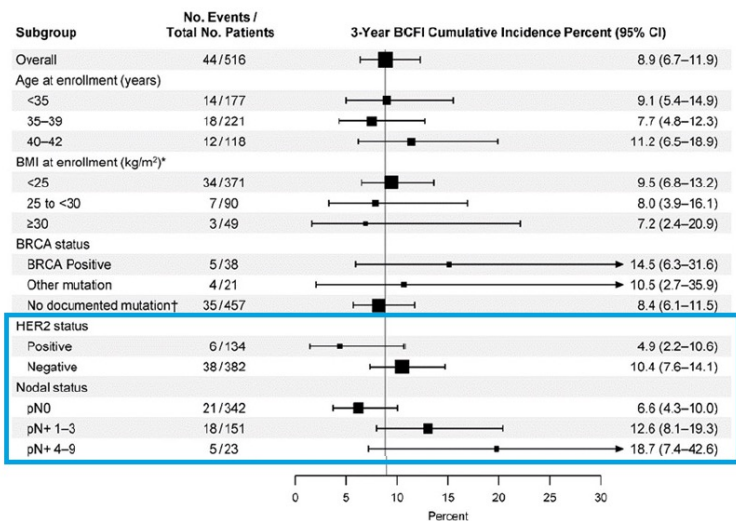
# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

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

Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## 3-YEAR BCFI CUMULATIVE INCIDENCE – POSITIVE only

- 3-year BCFI varied according to clinical-pathological characteristics





# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

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

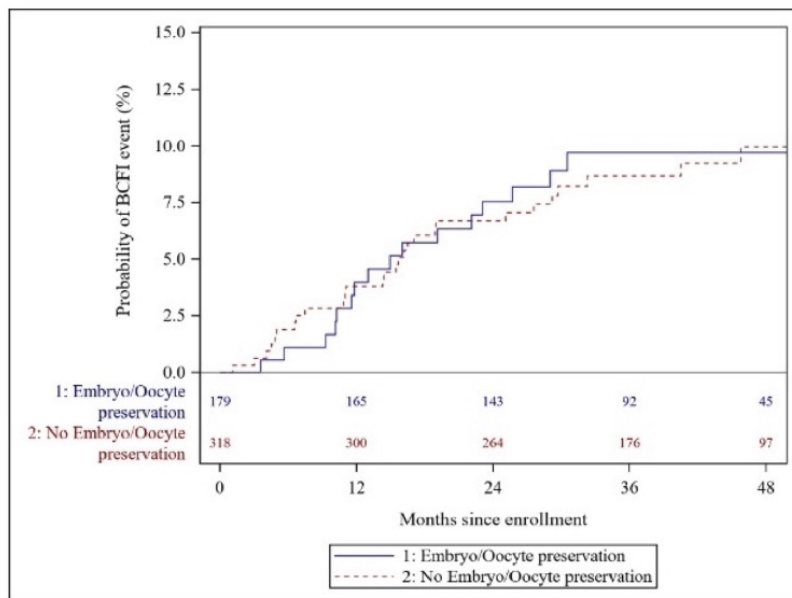
Guidelines Breast  
Version 2024.1D

## Ovarian stimulation and breast cancer outcome – results from the POSITIVE trial

1) As part of embryo/oocyte cryopreservation - after BC diagnosis

**At 3-years, BCFI-events cumulative incidence**

- **9.7%** (95% CI: 6.0% to 15.4%) for the 179 patients who underwent ovarian stimulation
- **8.7%** (95% CI: 6.0% to 12.5%) for the 318 patients who did not



# Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients with the desire to get pregnant

## Ovarian stimulation and breast cancer outcome – results from the POSITIVE trial

### 2) As part of ART - after enrollment

- **397 patients alive and BC free at 24-months (landmark analysis)**
  - 2 BC events amongst 71 patients in the ovarian stimulation group
  - 8 BC events amongst 326 patients in the non-ovarian stimulation group

