

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

■ Versionen 2002–2022:

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 2023:

Gerber / Jackisch

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A

AGO: ++

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

0 %	pos. Zellen:	endokrin nicht sensitiv
1–10 %	pos. Zellen:	endokrin fraglich sensitiv
> 10 %	pos. Zellen:	endokrin sensitiv
Hormonrezeptor-Status unbekannt:		endokrin sensitiv

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

Adjuvante endokrine Therapie

Bestimmung des Menopausenstatus

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **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.
- Standard Therapiedauer der adjuvanten Therapie: 5 Jahre
- Erweiterte Therapiedauer nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam hängen v. a. vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rückfall-Risiko ab.
- Der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie (Tam oder AI) 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.

TEXT / SOFT Joint Analysis

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

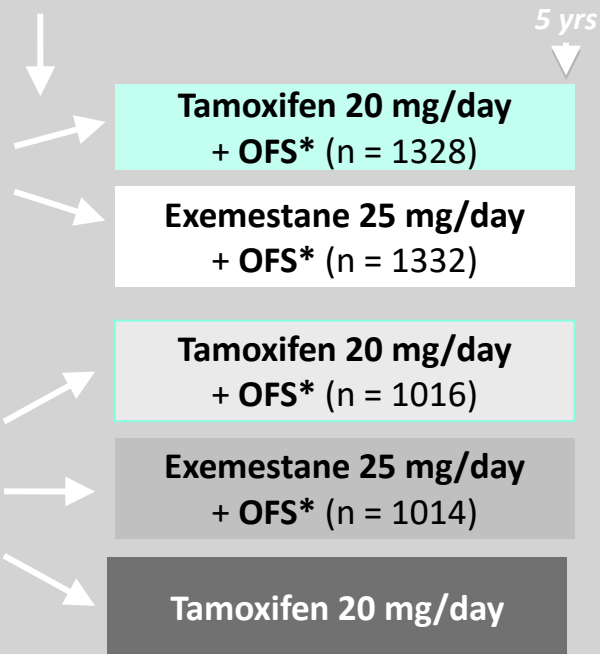
Guidelines Breast
Version 2023.1D

TEXT

**Premenopausal
Patients with HR+ BC
≤ 12 wks after
surgery
(N = 2672)**

SOFT

**Premenopausal
patients with HR+
BC
≤ 12 wks after
surgery
(if no chemo) or
≤ 8 mos after chemo
(N = 3066)**



Joint Analysis

Tamoxifen + OFS*
(n = 2344)

Exemestane + OFS*
(n = 2346)

*OFS

- TEXT: triptorelin 3.75 mg IM every 28 days for 6 mos, then optional bilateral oophorectomy or irradiation
- SOFT: choice of method

Nach Pagani O, et al. N Eng J Med, 371(2) 2014

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
<hr/>		
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	B	+

■ Niedriges Rezidivrisiko:

- Tamoxifen für 5 Jahre

■ Erhöhtes Rezidivrisiko:

- OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre
- OFS[#] + AI für 5 Jahre

■ GnRHa Monotherapie

(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

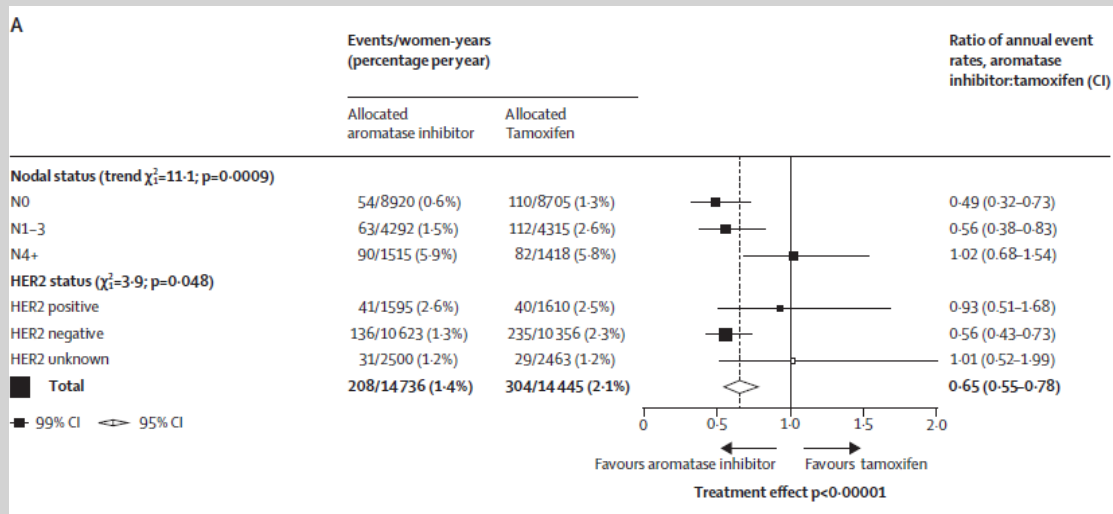
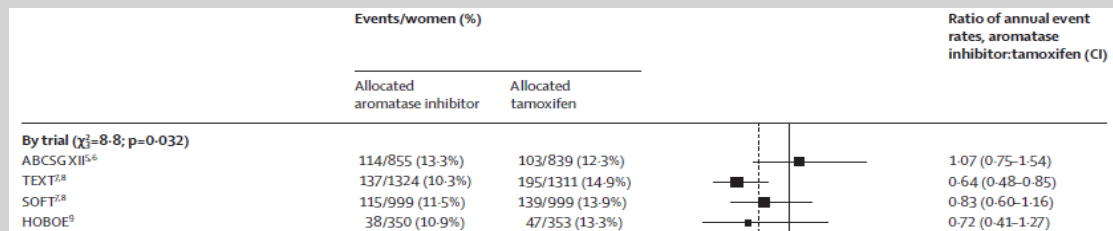
* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist
Bei Z.n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten
Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko

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 2023.1D



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.

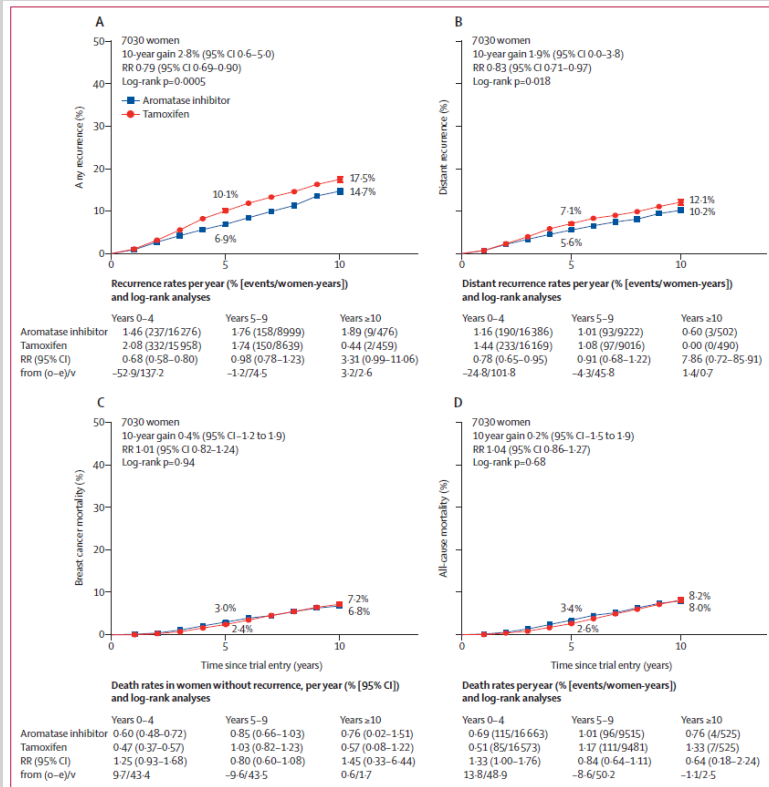
Guidelines Breast
Version 2023.1D

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)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
2b	B	+
2b	B	+
1a	A	++
1a	A	++
1b	C	++
1a	A	+

- **Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre**
 - Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom
 - Hohes Rezidivrisiko
- **Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre***
 - Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren
 - AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren
- **Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre****

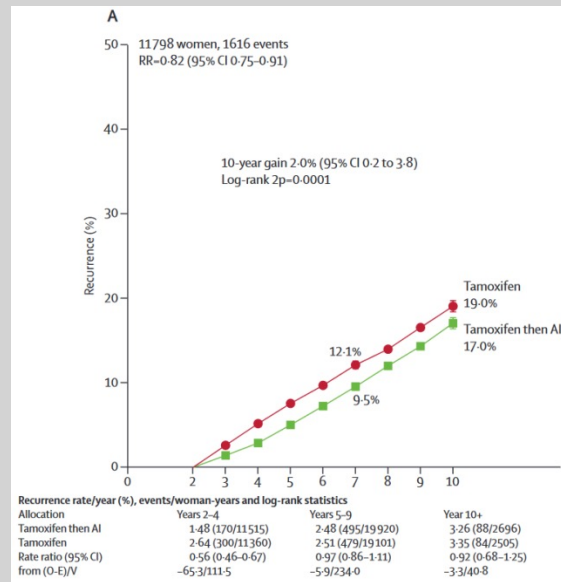
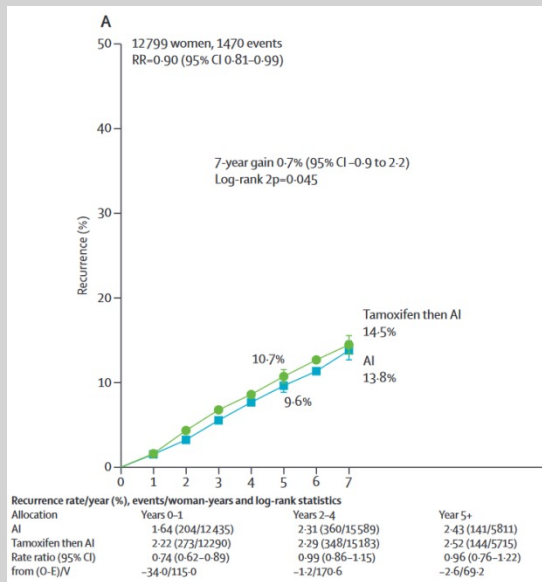
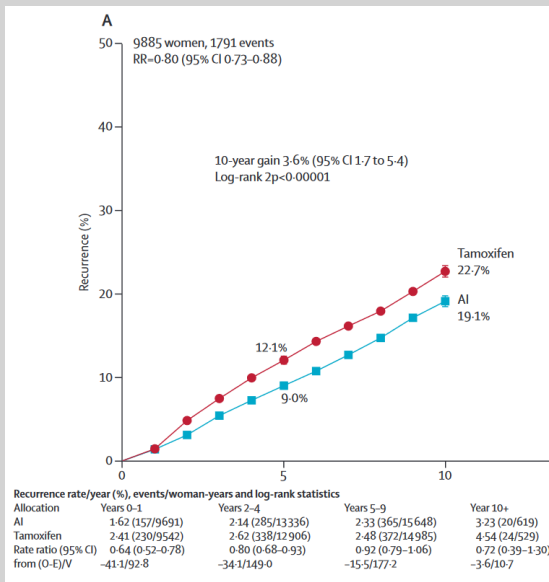
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** 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 2023.1D



www.ago-online.de

Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials.
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52.

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 2023.1D

**Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika
analog zu den Studien**

- Abemaciclib für 2 Jahre*
- Olaparib für 1 Jahr bei *gBRCA1/2* Mutation**

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

Wie berechnet man den CPS+EG Score?

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

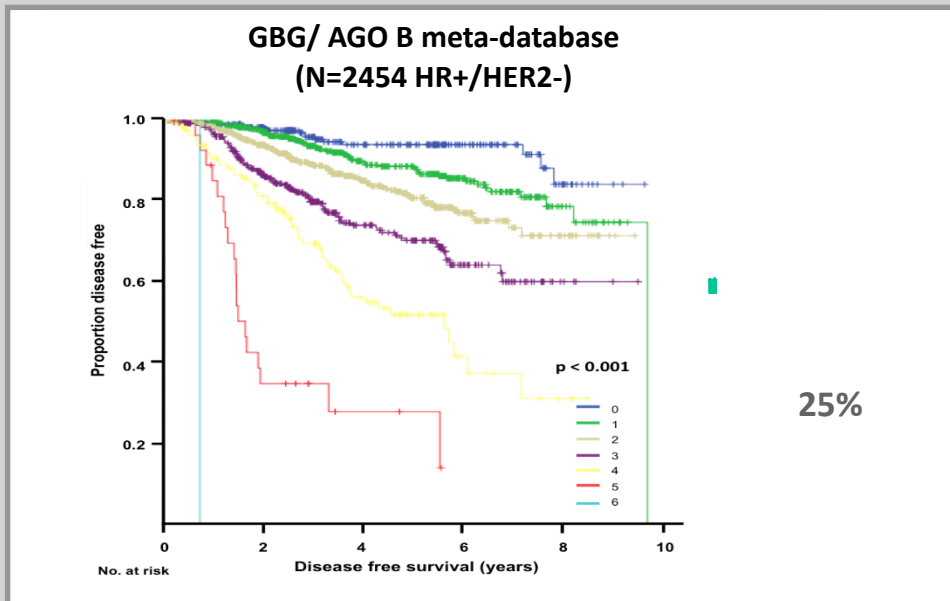
Guidelines Breast
Version 2023.1D

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	



25%

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 2023.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko

- 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen
- 2,5–5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation
- 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahre endokriner Therapie + OFS

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

Bei erhöhtem Rückfallrisiko:

- Nach 5 Jahren Tamoxifen, Tamoxifen für 5 Jahre
- Nach 5 Jahren Tamoxifen, AI für 2 bis 5 Jahre
- 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
 - niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs
- Therapiepausen des AI bis zu 3 Monaten möglich unter
kontinuierlicher EAT mit AI

* 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)

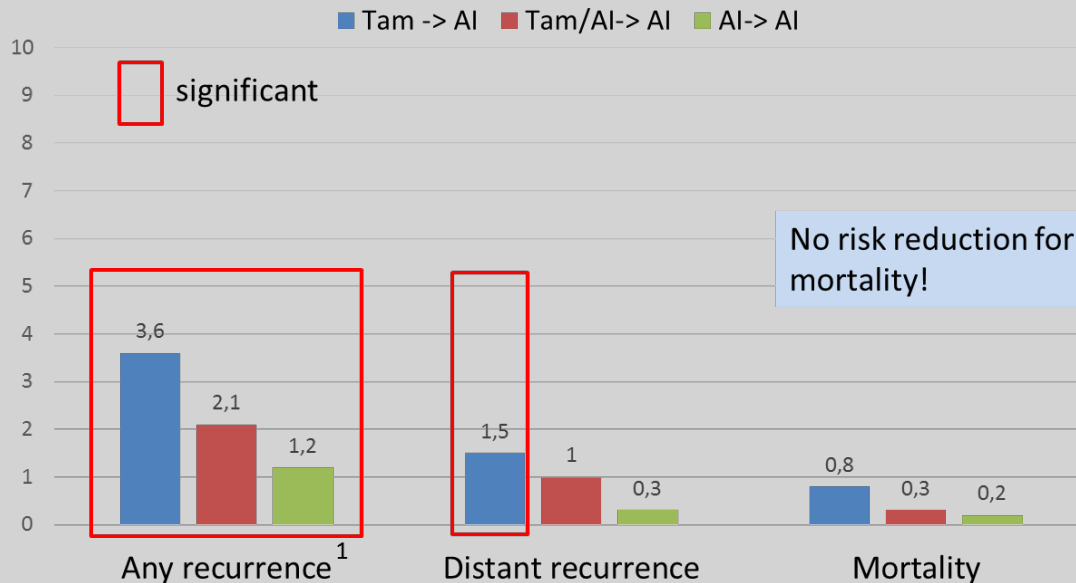
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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



¹ (new primary breast cancer, local and distant recurrence)

Erweiterte, adjuvante endokrine Therapie im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Studie	Therapien															De-facto- Vergleich e (Jahre)	HR für DFS	AI- Therapie Jahre 0- 5 (%)
Jahre nach Diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15							
Studien mit Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen																		
ATLAS					*											5 vs 10	0,75 – 0,99 i	0
ATTOM					*											5 vs 10	0,75 – 0,99 i	0
Studien mit AI nach 5 Jahren Tamoxifen																		
MA. 17					*											5 vs 10	0,57	0
NSAPB B-33					*											5 vs 10	0,68	0
ABCSG 6a					*											5 vs 8	0,62	0
Studien mit erweiterter AI-Th. Nach 5 Jahren endokrin inkl. AI																		
DATA			*													6 vs 9	0,79	100
NSABP B-42					*											5 vs 10	0,85	100
GIM 4																5 vs 7	0,78	100
MA. 17R																10 vs 15	0,66	100
Studien bzgl. optimaler Dauer in Jahr 5-10																		
BOOG 2006- 05 IDEAL					*											7,5 vs 10	0,92	88
ABCSG 16					*											7 vs 10	1,007	49
SOLE																Cont vs unterbr	1,08	81

Braun: Tamoxifen

Grün: Tamoxifen
oder AI

Blau: AI

Gestreift: Zeit der
randomisierten
Intervention vs.
keine
Therapie od.
Plazebo

***:** Rando-
misierungs-
zeitpunkt

§ : MA17R nach 5
Jahren AI mit /
ohne Tam zuvor

Decision Criteria for Extended Adjuvant Therapy

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 Fertilitätserhaltung 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 2023.1D

- **CTx + GnRHa**
(zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls)
(GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie,
unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)
- **CTx + GnRHa**
(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 Sicherheit¹-

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO
<hr/>		
1a	A	++
4	D	+
2a	C	+
4	C	+

Methoden des Fertilitätserhalt vor Therapie

GnRH-Analogon

**Kryokonservierung Ovargewebe mit
anschliessender Transplantation²**

**Kryokonservierung Oozyten (unbefruchtet /
befruchtet) nach ovarieller Stimulation**

ART nach (neo-)adjuvanter Therapie

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

² 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.

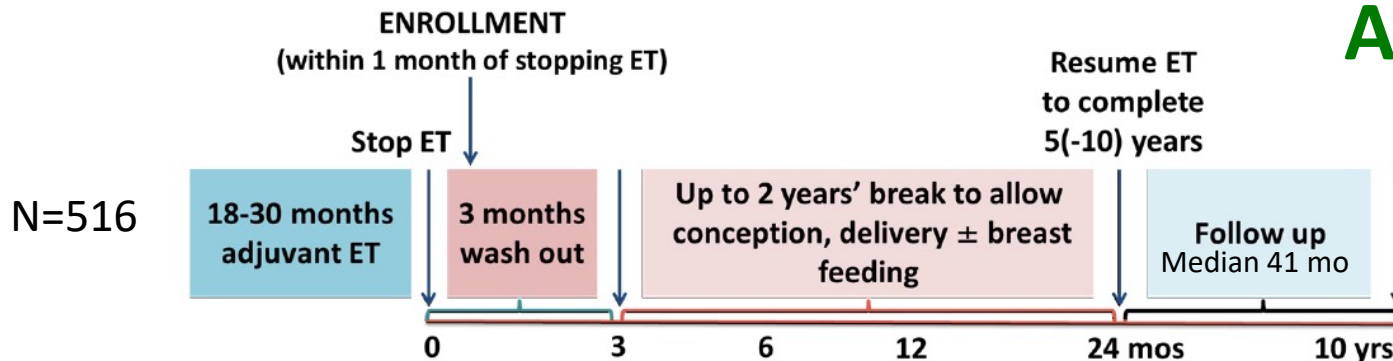
Guidelines Breast
Version 2023.1D

**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 +



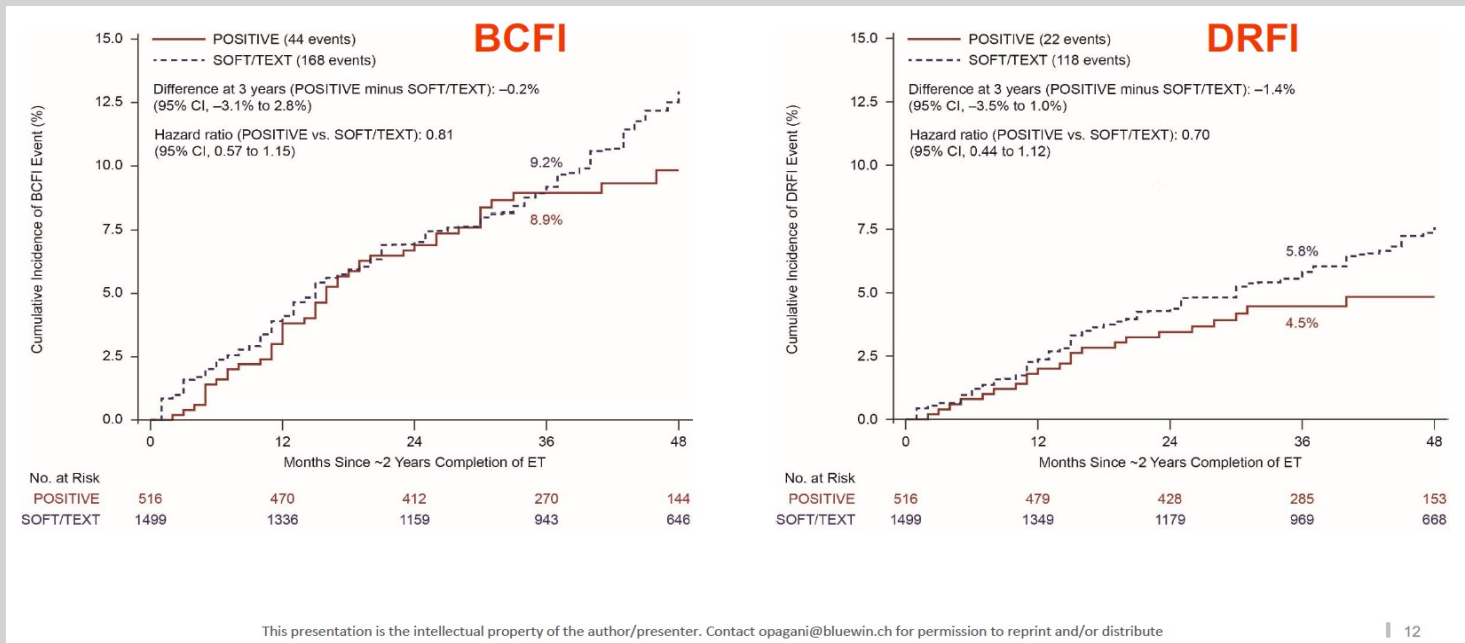
Untersucht wurden Frauen < 42 Jahre:

- 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 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2023.1D

3- YEAR BCFI CUMULATIVE INCIDENCE – POSITIVE only

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

