



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Adjuvante endokrine 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 2020.1D

■ Versionen 2002–2019:

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

■ Version 2020:

Nitz / Huober

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A AGO: ++

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

0%	pos. Zellen:	endokrin nicht sensitiv
1–9%	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

Oxford		
LoE	GR	AGO

Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese
- FSH, E2

++

++

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Adjuvante endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Endokrine Therapie:

- Endokrin sensitiv
- fraglich endokrin sensitiv

- Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie

- Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	D	+
1a	A	++
1a	A	++

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Die adjuvante endokrine Therapie wird in die initiale Therapie (Jahre 0–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6–15) 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. von Menopausenstatus, 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 postmenopausalen Patientinnen insbesondere bei lobulären Karzinomen und erhöhtem Rückfall-Risiko.
- Es existiert kein ausreichend validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 0–5)

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

- **Tamoxifen* 5–10 Jahre**
- **GnRHa Monotherapie**
(Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)
- **Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:**
 - Tamoxifen
 - Tamoxifen + OFS
 - AI + OFS
- **Nach neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion **:**
 - Tamoxifen + OFS 5 Jahre
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre
 - AI + OFS 5 Jahre
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist

** Bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten

TEXT /SOFT Joint Analysis

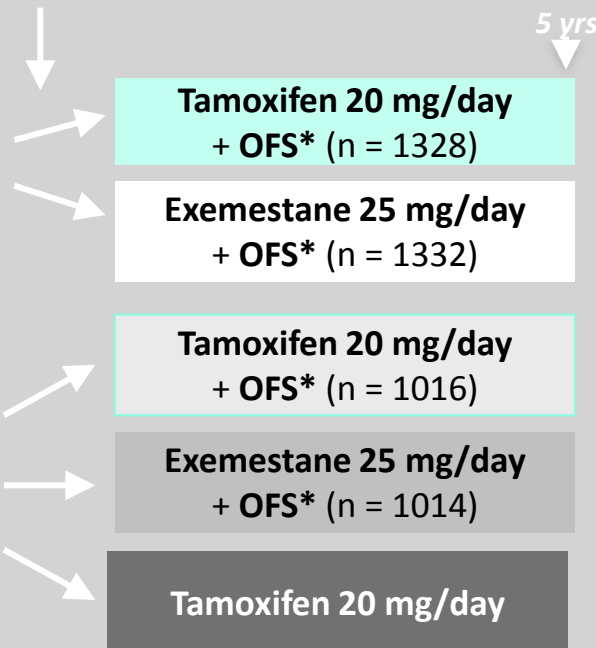
© AGO e. V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2020.1D

TEXT

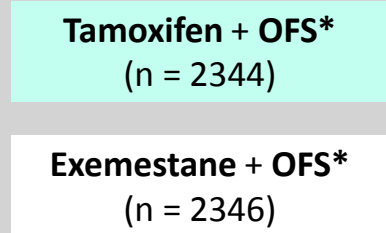
**Premenopausal
 Patients with HR+ BC
 ≤ 12 wks after
 surgery
 (N = 2672)**

SOFT

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



Joint Analysis



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

Median follow-up: 5.7 yrs

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

Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 0-5)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ■ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom ■ Hohes Rezidivrisiko 	1a	A	++
	2b	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre* <ul style="list-style-type: none"> ■ 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 			++
		1a	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre** 	1b	C	
	1a	A	+

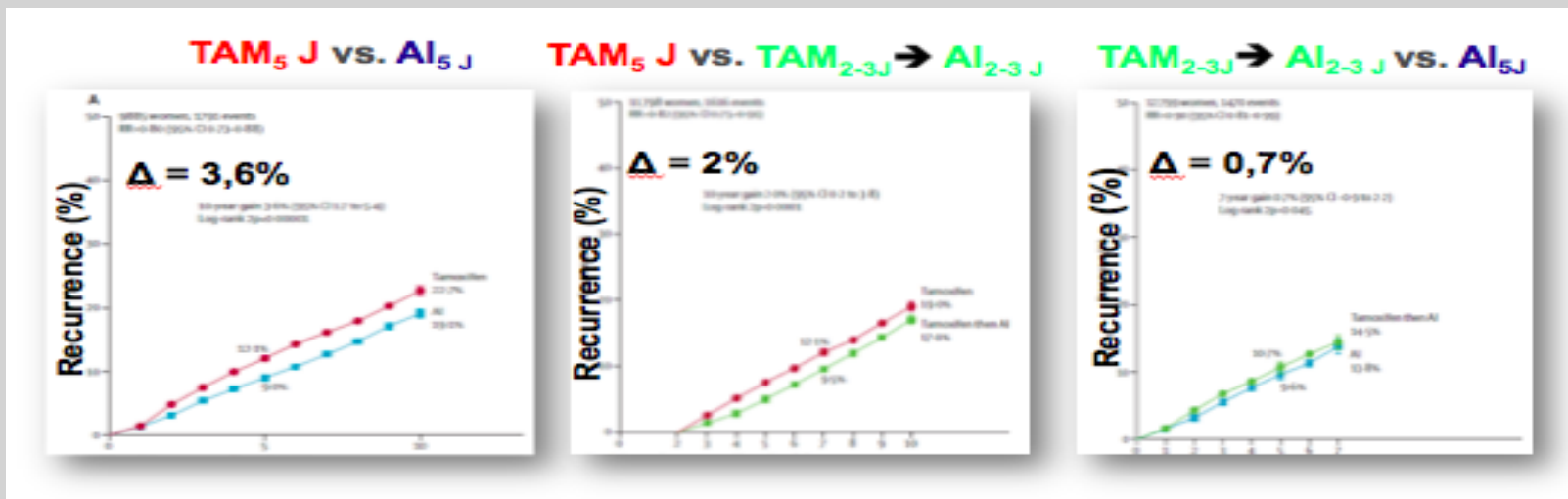
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann bei Patientinnen im Senium, bei niedrigem Risiko oder bei Kontraindikation für Aromatasehemmer eingesetzt werden

Aromatase Inhibitor vs. Tamoxifen vs. Sequentieller Therapie - 5 Jahre Upfront Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D



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 2020.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ 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)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 für 2 bis 5 *
Jahre
 - höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs
 - niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs
- Therapiepause bis zu 3 Monaten unter kontinuierlicher EAT mit AI

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
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 für 2 bis 5 * Jahre			
■ höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs	1a	A	+
■ niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs	1a	A	-
Therapiepause bis zu 3 Monaten 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)

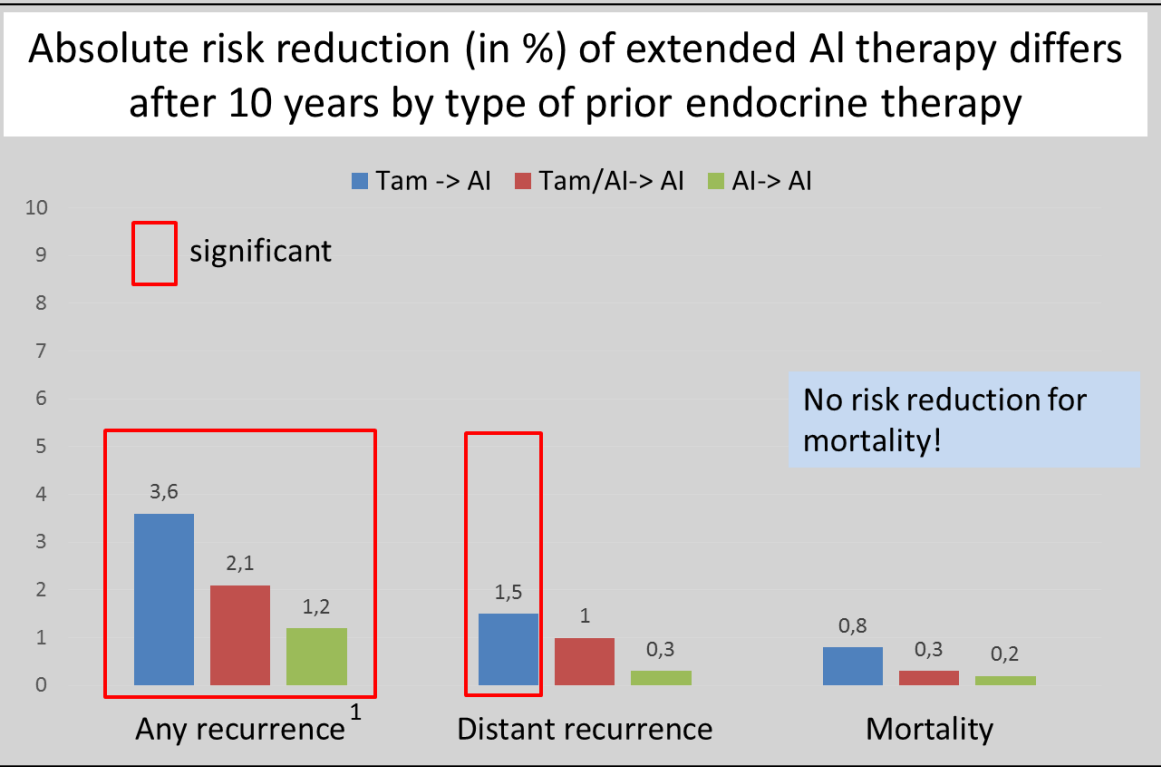


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2020.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

Entscheidungskriterien für die erweiterte Adjuvanz

Kriterien, die auf einen klinischen Benefit hinweisen:

- **Alleinige adjuvante Therapie mit Tamoxifen**
- **Z. n. Chemotherapie (höheres Risiko)**
- **Positiver Lymphknotenstatus**
- **T2/T3-Tumoren**
- **hohes Rückfall-Risiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multi-Gen Assays**
- **Erhöhter CTS5-Score**

Weitere Entscheidungsfaktoren:

- **Patientenwunsch**
- **bisherige gute Verträglichkeit der AI-Therapie bzw. Nebenwirkungen**
- **Knochengesundheit**
- **jüngeres Alter**
- **Adhärenz**

Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls 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 2020.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assist. reprod. Therapie (Information: www.fertiprotekt.com)			++
■ CHT + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CHT + GnRHa (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	1b	A	+/-

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

N = 837 patients from 5 trial, median follow-up time 5.0 years (IQR, 3.0–6.3 years)

	Control	GnRH	HR (95%-CI)	P-value
POI ^{1,2}	30.9%	14.1%	0.38; 0.26 to 0.57	< 0.001
Pregnancy ³	5.5%	10.3%	1.83; 1.06 to 3.15;	0.03

¹premature ovarian insufficiency, ² different definitions and time points were used

³in most trials POI and not pregnancy was defined as the primary endpoint

No significant differences in disease-free survival and overall survival were observed between groups.

Lambertini M et al. J Clin Oncol 2018

Adjuvante endokrine Therapie im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Studie	Therapien											De-facto- Vergleiche (Jahre)	HR für DFS	AI-Therapie Jahre 0-5 (%)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15				
Studien mit Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen															
ATLAS					*	[Gestreift]							5 vs 10	0,75 – 0,99 †	0
ATTOM					*	[Gestreift]							5 vs 10	0,75 – 0,99 †	0
Studien mit AI nach 5 Jahren Tamoxifen															
MA. 17					*	[Blau]							5 vs 10	0,57	0
NSAPB B-33					*	[Blau]							5 vs 10	0,68	0
ABCSG 6a					*	[Blau]							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					*	[Blau]							5 vs 10	0,85	100
MA.17R										§	10 vs 15	0,66	100		
Studien bzgl. optimaler Dauer in Jahr 5-10															
BOOG 2006-05 IDEAL					*	[Blau]							7,5 vs 10	0,92	88
ABCSG 16					*	[Blau]							7 vs 10	1,007	49

Braun: Tamoxifen,

Grün: Tamoxifen oder AI,

Blau: AI

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

*: Randomisierungs-
zeitpunkt,

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