

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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 2021.1D

■ Versionen 2002–2020:

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

■ Version 2021:

Fasching / Loibl

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 2021.1D

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 2021.1D

Endokrine Therapie:

- Endokrin sensitiv
- fraglich endokrin sensitiv
- Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie
- Endokrine Therapie simultan mit T-DM1/Anti-HER2-
Therapie ohne Chemotherapie
- Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie

Oxford

LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	D	+
5	D	+
5	D	+
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 2021.1D

- 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. 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 insbesondere bei lobulären Karzinomen und/oder klar 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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen 5 Jahre (niedriges Rezidivrisiko)	1a	A	++
■ Tamoxifen + OFS 2-5 Jahre (höheres Rezidivrisiko)*	2b	C	++
■ AI + OFS [#] über 5 Jahre (höheres Rezidivrisiko)*	1b	B	+
■ GnRHa Monotherapie (Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)	1a	B	+

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

TEXT /SOFT Joint Analysis

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

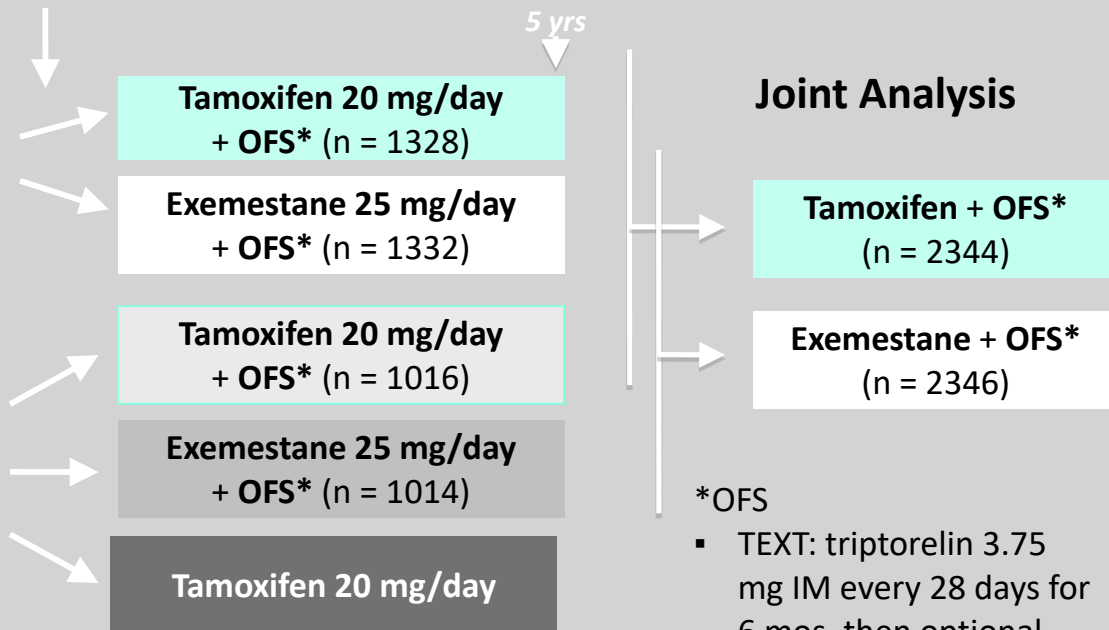
Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

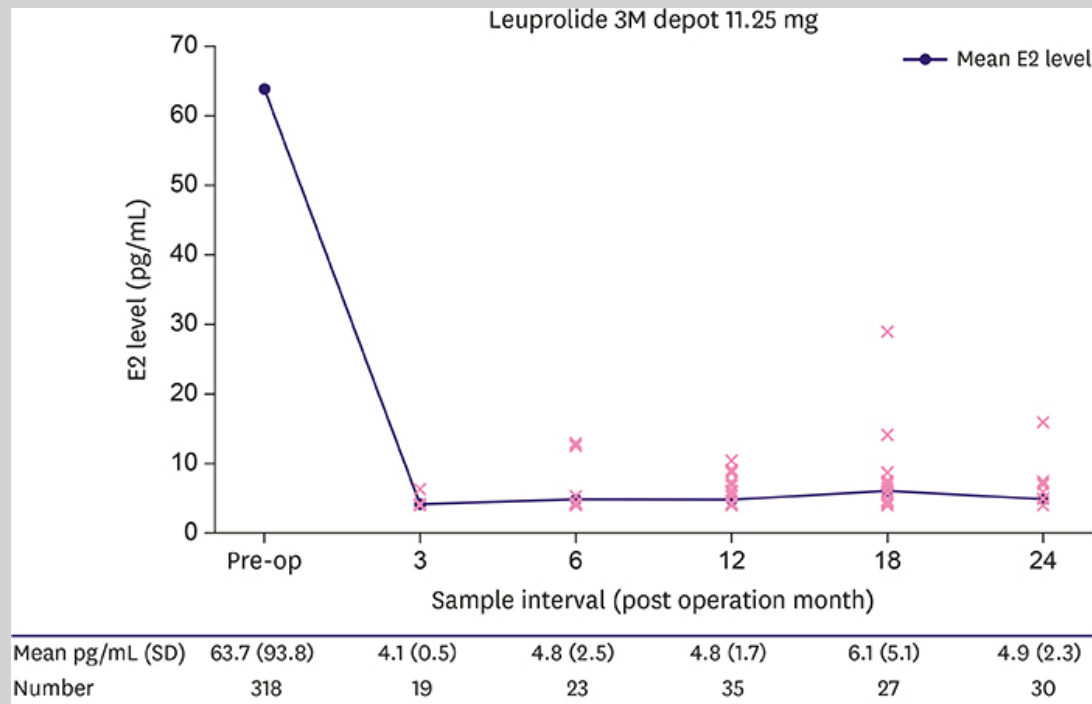
GnRH Analogon alle 3 Monate

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre			
■ Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom	1a	A	++
■ Hohes Rezidivrisiko	2b	B	+
■ Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*			
■ Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	2b	B	+
■ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	++
■ AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren	1a	A	++
■ Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre**	1b	C	++
	1a	A	+

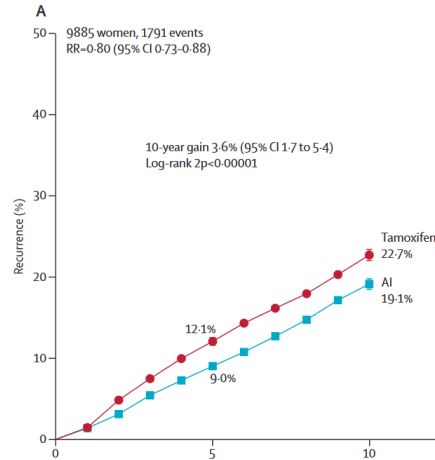
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

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

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

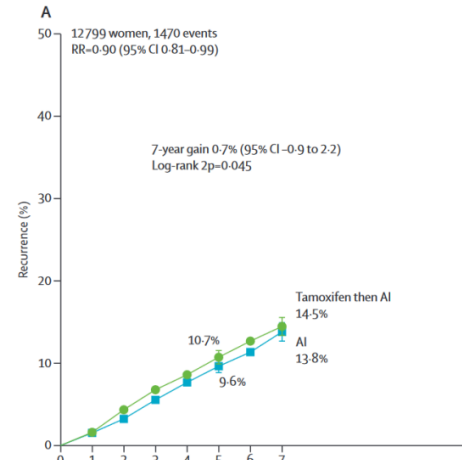
© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D



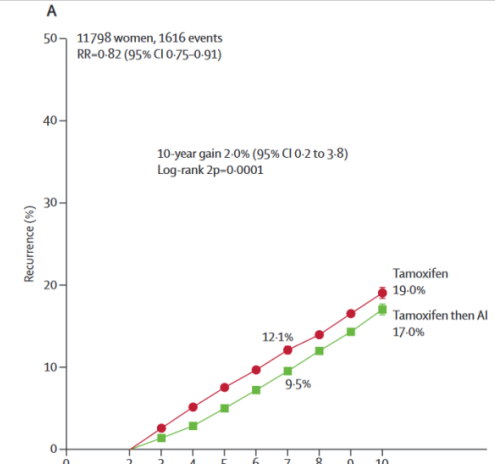
Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-1	Years 2-4	Years 5-9	Year 10+
AI	1.62 (157/9691)	2.14 (285/13336)	2.33 (365/15648)	3.23 (20/619)
Tamoxifen	2.41 (230/9542)	2.62 (338/12906)	2.48 (372/14985)	4.54 (24/529)
Rate ratio (95% CI)	0.64 (0.52-0.78)	0.80 (0.68-0.93)	0.92 (0.79-1.06)	0.72 (0.39-1.30)
from (0-E)/V	-41.1/92.8	-34.1/149.0	-15.5/177.2	-3.6/10.7



Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-1	Years 2-4	Year 5+
AI	1.64 (204/12435)	2.31 (360/15589)	2.43 (141/5811)
Tamoxifen then AI	2.22 (273/12290)	2.29 (348/15183)	2.52 (144/5715)
Tamoxifen	0.74 (0.62-0.89)	0.99 (0.86-1.15)	0.96 (0.76-1.22)
from (0-E)/V	-34.0/115.0	-1.2/170.6	-2.6/69.2



Recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 2-4	Years 5-9	Year 10+
Tamoxifen then AI	1.48 (170/11515)	2.48 (495/19920)	3.26 (88/2696)
Tamoxifen	2.64 (300/11360)	2.51 (479/19101)	3.35 (84/2505)
Rate ratio (95% CI)	0.56 (0.46-0.67)	0.97 (0.86-1.11)	0.92 (0.68-1.25)
from (0-E)/V	-65.3/111.5	-5.9/234.0	-3.3/40.8

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

**Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika
analog zu den Studien^{1,2,3}**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Standardtherapie ¹	2b	C	+/-
■ Palbociclib für 2 Jahre + endokrine Standardtherapie ²	2b	C	-
■ Palbociclib für 1 Jahr + endokrine Standardtherapie ³	1b	B	-

¹MonarchE; ²Pallas ³PenelopeB

CDK4/6 Inhibitoren zusätzlich zu einer standardmäßigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Situation

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	PALLAS	MonarchE	Penelope
Therapie	Palbociclib für 2 Jahre	Abemaciclib für 2 Jahre	Palbociclib für ein Jahr
Anzahl	5600	5637	1250
Haupteinschlußkriterien	AJCC Stadium II: <ul style="list-style-type: none"> • T0/T1 N1 • T2 N0 • T2 N1 • T3 N0 oder AJCC Stadium III <ul style="list-style-type: none"> • T0/T1 N2 • T2 N2 • T3 N1/N2 	T1-T4 und N1 mit <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 ipsilaterale positiven axilläre Lymphknoten • 1-3 ipsilaterale positive axilläre Lymphknoten und mindestens eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - G3 - Tumorgroße ≥ 5 cm - Ki-67 $\geq 20\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq ypT1$ oder • $\geq ypN1$ • CPS-EG score ≥ 3 oder 2 ypN+ • nach mindestens 16 Wochen neoadjuvanter Chemotherapie
Abbruchrate	43%	27%	20%
Mediane Nachbeobachtung	24 Monate	15 Monate	43 Monate
Ergebnis (iDFS)	HR: 0,93 (95%CI: 0,76-1,15) 3 Jahres iDFS: 88.2% vs 88.5%	HR = 0,713 (0.583-0.871) 2 Jahres iDFS: 92.3% vs 89.3%	HR=0,93 (95%KI: 0,74-1,17) 3 Jahres iDFS: 81.2% vs 77.7%

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 2021.1D

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 2021.1D

Bei erhöhtem Rückfallrisiko:

	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 Als	1a	A	+
■ niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des Als	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)

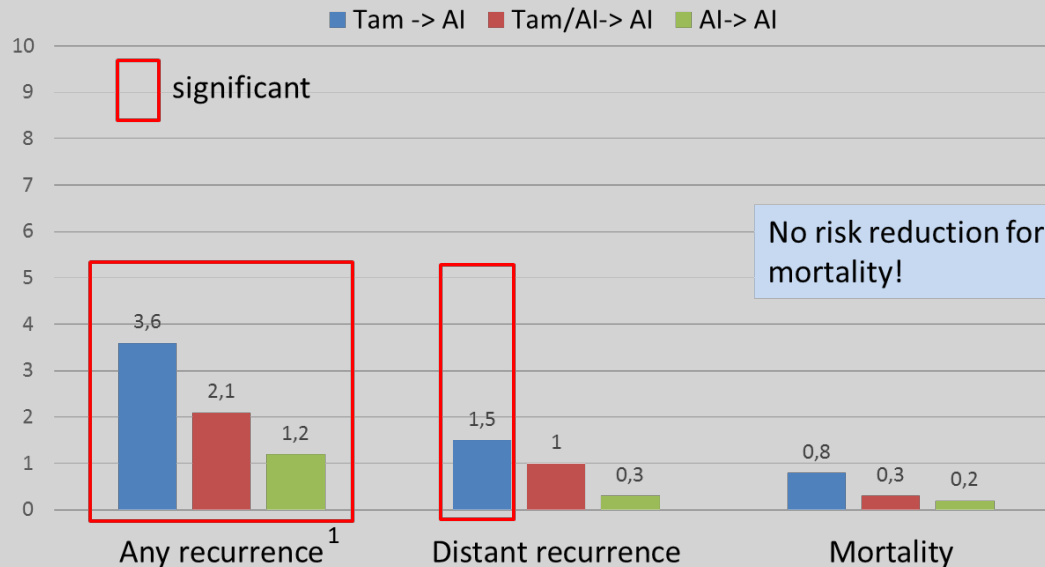
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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 2021.1D

Studie	Therapien															De-facto- Vergleiche (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†	0
ATTOM					*											5 vs 10	0,75 – 0,99†	0
Studien mit AI nach 5 Jahren Tamoxifen																		
MA. 17					*											5 vs 10	0,57	0
NSABP 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
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. Placebo

*: Randomisierungs-
zeitpunkt

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

Entscheidungskriterien für die erweiterte Adjuvanz

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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
- BCI (H/I) (Breast Cancer Index)

Weitere Entscheidungsfaktoren:

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

Ovarschutz 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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assistierter Reproduktion			++
■ CTx + GnRHa (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
■ CTx + 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 2021.1D

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

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