Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen
Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

- **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
Endocrine responsiveness:


In case of ER negative / PR positive (>10% cells): consider immunohistochemical re-evaluation:

1. Viale G, Regan MM, Maiorano E et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast


8. Furlanetto J, Nekljudova V: Impact of chemotherapy-induced ovarian failure (CIOF) on disease–fee survival (dfs) and overall survival (osI in young women with early breast cancer, ESMO 2019 180 PD
8. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in...
9. Villegas S, Lederer B: Similarities between low hormone receptor positive and hormone receptor negative breast cancer: an analysis of 4366 patients from multicenter clinical trials, SABCS 2018 P2-08-10
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.
- 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.


NEU:
• CTS-5
• BCI (H/I)
Tamoxifen 5-10 yrs:
GnRH as monotherapy:

Ovarian function suppression (OFS) with Tam/Al and Tam with or without OFS:


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre</th>
<th>LoE</th>
<th>GR</th>
<th>AGO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom</td>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Hohes Rezidivrisko</td>
<td>2b</td>
<td>B</td>
<td>+</td>
</tr>
<tr>
<td>Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre*</td>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Tam (2–3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren</td>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Al (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren</td>
<td>1b</td>
<td>C</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre**</td>
<td>1a</td>
<td>A</td>
<td>+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* 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.

AI for first 5 years:
3. FACE Studie?

Especially in case of lobular cancer
1. Strasser-Weippl K et al. Outcomes in women with invasive ductal or invasive lobular early stage breast cancer treated with anastrozole or exemestane in CCTG (NCIC CTG) MA.27. Eur J Cancer 2018;90:19-25. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.014

High risk of recurrence:
1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-

**Sequential therapy for first 5 years:**
Tam (2-3 yrs.) followed by AI to complete 5 years
AI (2-3 yrs.) followed by Tam to complete 5 years


**Tamoxifen 20 mg/d for first 5 yrs:**
3. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S et al. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal
early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. Breast. 2016;26:106-14.

Patient care/ adherence and side effects
Adjuvante Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren

Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika analog zu den Studien¹,²,³

- Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Standardtherapie¹  2b  C  +/-
- Palbociclib für 2 Jahre + endokrine Standardtherapie²  2b  C  -
- Palbociclib für 1 Jahr + endokrine Standardtherapie³  1b  B  -

---

¹MonarchE; ²Pallas ³PenelopeB

5 years Tamoxifen after 5 years Tamoxifen:


2–5 years AI after 5 years Tamoxifen in initially premenopausal patients with validated postmenopausal status in the course of therapy:


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

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
  - höhere 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)

5 years Tamoxifen after 5 years Tamoxifen:


2–5 years AI after 5 years Tamoxifen


7. Gray R (EBCTCG ) et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a metaanalysis of 22192 women in 11 randomised trials. SABCS 2018;GS3-03


10. Del Mastro L, Masotti M: Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: a randomized phase III trial of the Gruppo Italiano Mammella, ASCO 2019, abstract 505

11. Mamounas EP, Bandos H: Ten year results from NRG/NSABP – B42: a randomized , double blinded placebo controlle clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopuasal women with hormone receptor + breast cancer who have completed previoius adjuvant therapy with an aromatase inhibitor after initial AI containing therapy (upfront or switch) further prolongation of endocrine therapy with AI 2-5years. SABCS 2019, GS4-01
low risk, poor tolerability of the AI

6. Gray R (EBCTCG ) et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a metaanalysis of 22192 women in 11 randomised trials. SABCS 2018;GS3-03

Interruption of endocrine treatment up to 3 months during EAT:

1. Gray R (EBCTCG) et al. Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a metaanalysis of 22192 women in 11 randomised trials (EBCTCG)
## Erweiterte, adjuvante endokrine Therapie im Überblick

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Therapie</th>
<th>Jahr(n)</th>
<th>HVS/DFS</th>
<th>ER/PR</th>
<th>θ-5 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ATAC</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.76 - 0.89</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>ATACM</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.76 - 0.89</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>Studien mit AI nach 5 Jahren Tamoxifen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MA17</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>NAPRTCS</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>ABDORE</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>Studien mit erweiterten AI-Th. nach 5 Jahren erneuerte AI</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DOTA</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>NAPRTCS</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>MA17-02</td>
<td>-</td>
<td>5 vs 10</td>
<td>0.72</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>Studien mit optimierter Dauer bis 10 Jahre tamoxifen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>BODS</td>
<td>-</td>
<td>7 vs 10</td>
<td>0.52</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>IDHEL</td>
<td>-</td>
<td>7 vs 10</td>
<td>0.52</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>ANOGER</td>
<td>-</td>
<td>7 vs 10</td>
<td>0.52</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
<tr>
<td>SD1E</td>
<td>-</td>
<td>7 vs 10</td>
<td>0.52</td>
<td>0.94</td>
<td>0.07</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Legende
- **Braun**: Tamoxifen
- **Grün**: Tamoxifen oder AI
- **Blau**: AI

**Gestrahlt**: Zeit der randomisierten Intervention vs keine Therapie od. Plazebo

*: Randomisierungszeitpunkt

MA17:61 nach 5 Jahren AI mit /ohne Tam zuvor


10. Bartlett J, Sgroi D. Trans-aTTom: Breast Cancer Index predicts benefit of extended endocrine therapy in HR+ breast cancers treated in the adjuvant tamoxifen-to offer meore (aTTom) trial Abstract 505 ASCO 2019
Ovarian function protection


Pregnancy rates

Fertility preservation counselling

Fertility preservation with assisted reproduction therapy


<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Control</th>
<th>GnRH</th>
<th>HR (95%-CI)</th>
<th>P-value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>POI(^1,2)</td>
<td>30.9%</td>
<td>14.1%</td>
<td>0.38; 0.26 to 0.57</td>
<td>&lt; 0.001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^1\) premature ovarian insufficiency, \(^2\) different definitions and time points were used
\(^3\) in 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*