

Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen

- **Versionen 2002–2017:**
Bauerfeind / Dall / Diel / Fersis / Friedrichs / Gerber /
Göring / Hanf / Harbeck / Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Lux /
Maass / von Minckwitz / Möbus / Müller / Oberhoff /
Schaller / Scharl / Schneeweiss / Schütz / Solomeyer /
Stickeler / Thomssen / Untch

- **Version 2018:**
Jackisch / Lück

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A AGO: ++

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

„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

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 2018.1D

Adjuvante endokrine Therapie

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

Standardtherapie für endokrin sensitive / fraglich sensitive Tumoren:

- **Endokrine Therapie**
- **Chemo-endokrine Therapie**
(abhängig vom individuellen Rückfall-Risiko und der Tumorbiologie)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++

Adjuvante endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Endokrin sensitiv & fraglich sensitiv:
endokrine Therapie**

- **Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie**

- **Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie**

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

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie

AGO ++



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- 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 validierter Biomarker für einen frühen versus einen späten Rückfall.

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

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **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 (≤ 8 Monate EOC):**
 - Tamoxifen + OFS 5 Jahre**
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre
 - AI + OFS 5 Jahre**
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre

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

OFS: Ovarialfunktions-Suppression; EOC: Ende der Chemotherapie
OFS#: Vermehrte Nebenwirkungen (AI+ OFS) gegenüber (Tam + OFS) vs. (Tam) können die Compliance beeinträchtigen.

* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist
** Bisher liegen nur Daten für das krankheitsfreie Überleben (DFS) vor

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 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lobuläres Karzinom ▪ Hohes Rezidivrisiko 	1a	A	++
<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

Erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) bei prä- und postmenopausalen Patientinnen (Jahre 6-10)



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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Prämenopause:

- 2,5 - 5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation
- 5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen (bei erhöhtem Rückfall-Risiko)

Postmenopause:

- Nach 2–5 Jahren Tamoxifen, AI für 2,5 bis 5 Jahre
- Nach initialer AI-Therapie Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI*
 - höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs
 - niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
2,5 - 5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation	1b	B	+
5 Jahre Tamoxifen nach 5 Jahren Tamoxifen (bei erhöhtem Rückfall-Risiko)	1a	A	++
Nach 2–5 Jahren Tamoxifen, AI für 2,5 bis 5 Jahre	1a	B	++
Nach initialer AI-Therapie Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI* (höheres Rückfall-Risiko und bei guter Verträglichkeit des AIs)	1b	B	+
Nach initialer AI-Therapie Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI* (niedriges Rückfall-Risiko, schlechte Verträglichkeit des AIs)	1b	B	-

* Bislang ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS)

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 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ CHT + GnRHα (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHα Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus) 	1a	B	+
<ul style="list-style-type: none"> ■ CHT + GnRHα (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate) 	2a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung 	4	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fertilitätserhalt mit assist. reprod. Therapie (Information: www.fertiprotect.de) 	4	C	+

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Neu bearbeitet von M. Lux

TEXT /SOFT Joint Analysis

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

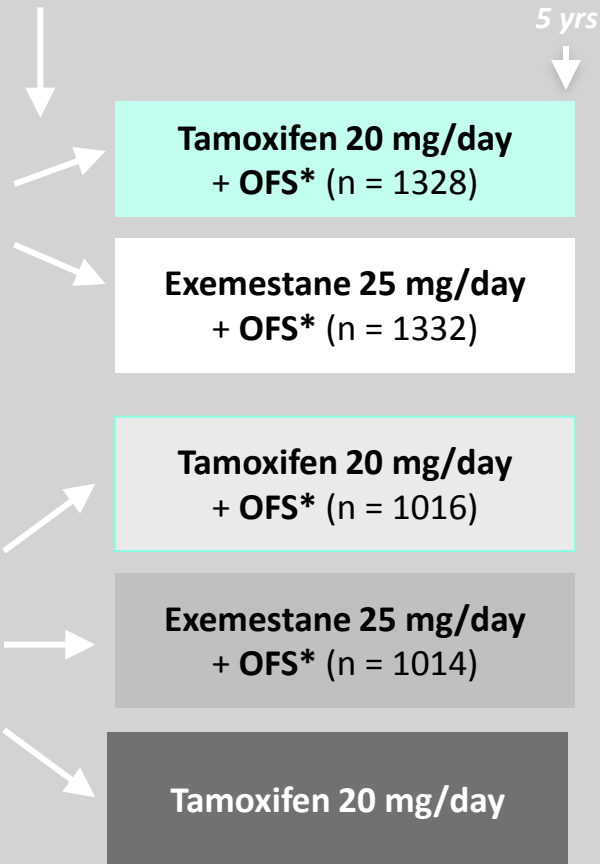
Guidelines Breast
Version 2018.1D

TEXT

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

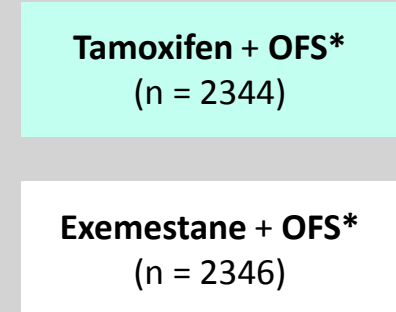
SOFT

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



Median follow-up: 5.7 yrs

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

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

Incomplete Ovarian Suppression within SOFT – Study (SOFT-EST-Substudy)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **In Soft-EST: Exe + OFS: E2, E1, E1-Sulfate - levels were significantly lower than in pats. with Tam + OS**
- **66% of premenopausal pats. on Exe + OFS had profound persistent suppression of E2 etc. for 12 months.**
- **However, 34% had an E2 level greater than menopausal threshold at least once, 17% at all time-points:**
 - **These patients were more likely younger than 35 y; chemo-naïve; had higher BMI**
 - **Importantly:** Combining ABCSG-12, SOFT, and TEXT studies, **showed 65 fewer DFS events** (HR 0.89, 95% CI 0.57–1.39) **but 30 more deaths** for ovarian suppression plus aromatase inhibitor compared to ovarian suppression plus tamoxifen (HR 1.31, 95% CI 0.93–1.84, P = 0.12, s = 0.03, heterogeneity, P = 0.18).
- **Hence the question arises, whether incomplete ovarian suppression led to this discrepancy**

Tamoxifen 5 yrs versus 10 yrs

Breast Cancer Mortality in ER+

Rate Ratio per Period in aTTom and ATLAS

	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam aTTom Trial (n=6934 ER+)	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam Atlas Trial (n=10543 ER+)	10 yrs. vs. 5 yrs. Tam aTTom + Atlas combined (n=17477 ER+)
Years 5-9	1.08 (0.85-1.38)	0.92 (0.77-1.09)	0.97 (0.84-1.15)
Years 10+	0.75 (0.63-0.90) p = 0.07	0.75 (0.63-0.90) p = 0.002	0.75 (0.65-0.86) p = 0.00004
All years	0.88 (0.74-1.03) p = 0.1	0.83 (0.73-0.86) p = 0.004	0.85 (0.77-0.94) P= 0.001

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

Overview over Published Trials: Initial Therapy (years 1-5)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Trial	Source	AI	Indication	Pts	F/U mo	DFS/BCFS/TTR/ TTDR/CBC	OS	Side Effects	Remarks
ATAC	ATAC Trialists' Group 2010	A	upfront vs T	6241	120	HR + patients: DFS HR 0.86, p=0.003 TTR -0.79, p=0.0002 TTDR 0.85, p=0.02	HR 0.87 p=0.4	SAE T>A gyn AE T>A VE T>A SE A>T	only anastrozole vs tamoxifen, combination arm stopped after first analysis; ER+PR=ER+PR+ (Cuzick 2010) QoL→ (Cella 2006)
BIG 1-98	BIG 1-98 Collaborative Group 2011	L	upfront ² vs T	4922	97	DFS = 0.86 P = 0,007	P = 0,048	SAE T=L gyn AE T>L TE T>L CE L>T SE L>T	L>T in particular in case of N+
NCIC CTG MA.27	Goss 2010	E	upfront vs A	7576	49	EFS HR 1,02 DDFS HR 0,95	ns	Osteoporosis A>E El. liver enzymes E>A Hyperlypidaemia A>E	Randomization for Celecoxib cancelled
Meta-analysis EBCTCG	EBCTCG 2015		5 y. AI vs. 2-3 y. tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam	31920		10 y. gain recurrence rate 5 y. AI vs. 5 y. Tam 3,6%, p<0,00001	10 y. gain OS 5 y. AI vs. 5 y. Tam 2,1%, p<0,009		
						10 y. gain recurrence rate 5 y. AI vs. 2-3 y. Tam → AI to y. 5 0,7%, p<0,045	10 y. gain OS 5 y. AI vs. 2-3 y. Tam → AI to y. 5 1,1%, p<0,11		
						10 y. gain recurrence rate 2-3 y. Tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam 2,0% p<0,0001	10 y. gain OS 2-3 y. Tam → AI to y. 5 vs. 5 y. Tam 1,5%, p<0,01		

www.ago-online.de

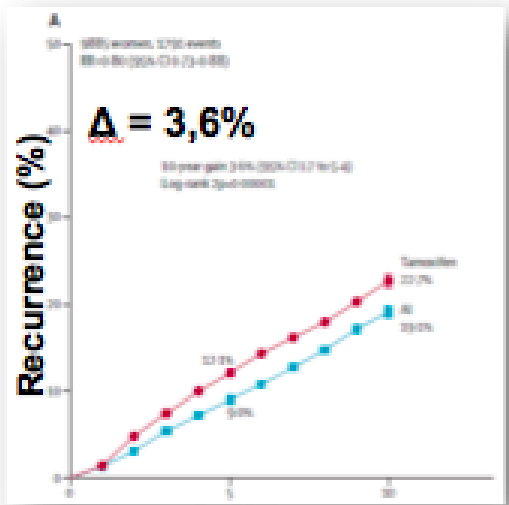
A anastrozole; gyn AE, gynecological adverse event; BCFS, breast cancer-free survival; CBC, contralateral breast cancer; CE, cardiac events; CVE, cardiovascular events; Cx, chemotherapy; DFS, disease-free survival; RFS relapse-free survival; E, exemestane; ER, estrogen receptor; HR, hazard ratio; L, letrozole; OS, overall survival; P, placebo; PR, progesterone receptor; QoL, quality of life; Rx, radiotherapy; SAE, serious adverse event; SE, skeletal event; T, tamoxifen; TE, thromboembolism; TTR, time-to-recurrence; TTDR, time-to-distant-recurrence; VE, vascular event; (?) according to retrospective analysis. * only HR positive population

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

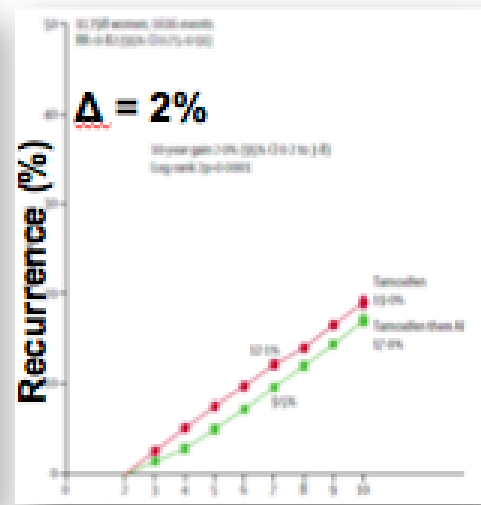
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

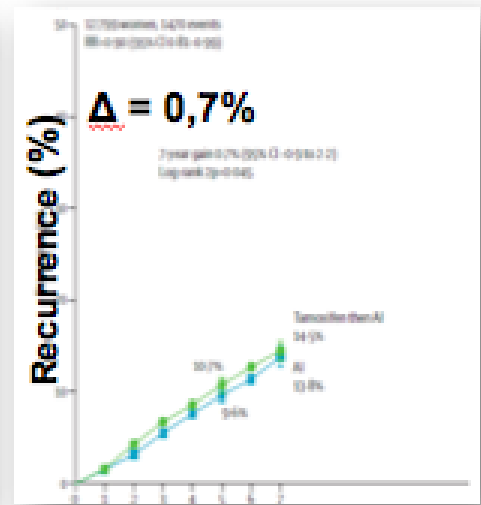
TAM_{5J} vs. AI_{5J}



TAM_{5J} vs. TAM_{2-3J} → AI_{2-3J}



TAM_{2-3J} → AI_{2-3J} vs. AI_{5J}



Meta-analyses of DFS and OS

Upfront monotherapy vs. sequential therapy

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

Rydén L, Heibert Arnlin M, Vitols 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.

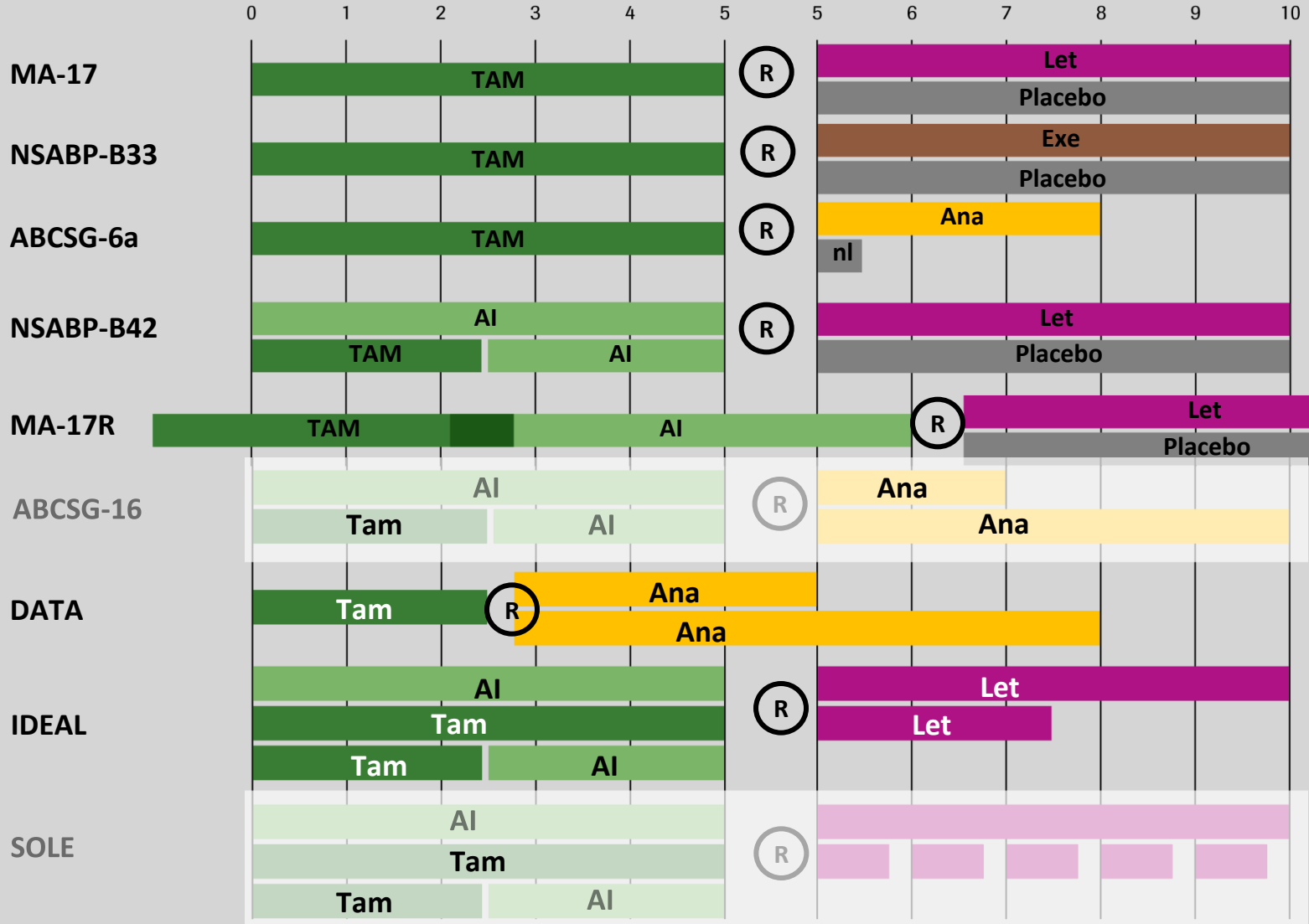
Breast 2016; 26:106-114.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Extended Endocrine Therapies

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

Overview over Published Trials: Extended Therapy I

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Trial	Source	Patient number	Population	Upfront therapy	Trial Arms	Reported outcomes
ECOG	Tomey 1996	193	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	RFS: 85% vs. 73% (p=0.10) OS: 86% vs. 89% (p=0.52)
Scottish	Stewart 1996	342	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	Events: 60 vs. 49 EFS HR: 1.27 (0.87-1.85)
NSABP B-14	Fisher 2001	1142	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. placebo	DFS: 78% vs. 82% (p=0,03) OS: 91% vs. 94% (p=0,07)
ATLAS	Davies 2013	6846	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. placebo	Recurrence: 617 vs. 711 (p=0,01) OM: 639 vs. 722 (p=0,01)
aTTOM	Gray 2013	6953	Prem./postm.	Tamoxifen	Tamoxifen vs. no therapy	Recurrence: 580 vs. 672 (p=0.003) OM: 849 vs. 910 (p=0.1)
MA.17	Goss 2005	5187	Postm.	Tamoxifen	Letrozole vs. placebo	DFS: HR 0.68 (0.55-0.83; p=0.001) OS: HR 0.98 (0.78-1.22; p=0.85)
NSABP B-33	Mamounas 2008	1598	Postm.	Tamoxifen	Exemestane vs. placebo	DFS: 91% vs. 89% (p=0.07) RFS: 96% vs. 94% (p=0.004)
ABCSG-6a	Jakesz 2007	856	Postm.	Tamoxifen	Anastrozole vs. placebo	Recurrence: 30 vs. 56, HR 0.64 (0.41-0.99; p=0.047)
Meta- analysis	Petrelli 2013	29138	Prem./postm.	Tamoxifen	Fixed duration (5 years) with an extended course of endocrine therapy vs. no therapy	RFS OR: 0.72 (0.56-0.92; p=0.01) BCSS OR: 0.78 (0.69-0.9; p=0.0003) OS OR: 0.89 (0.80-0.99; p=0.03)

www.ago-online.de

**AI = aromatase inhibitor; BCSS = breast cancer specific survival; DFS = disease-free survival;
EFS = event free survival; HR = hazard ratio; OM = overall mortality; OS = overall survival;
prem. = premenopausal; postm. = postmenopausal; RFS = relapse-free survival**

Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy

Overview over Published Trials: Extended Therapy II

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Trial	Source	Patient number	Population	Upfront therapy	Trial Arms	Reported outcomes
LATER	Zdenkowski 2016	360	Postm.	≥ 4 years of endocrine therapy (11.7% AI, 50.3% Tam, 38.0% other)	5 y. letrozole vs. observation	Breast cancer recurrence difference: 8.4% (3.8%-13.0%), p=0.0004
MA17R	Goss 2016	1918	Postm.	5 years of any other AI with or without prior tamoxifen	Letrozole vs. placebo	DFS: 95% vs. 91% (HR for disease recurrence or occurrence of contralateral breast cancer: 0.66; p=0.01) OS: 93% vs. 94% (HR: 0.97; p=0.83)
IDEAL	Blok 2016	1824	Postm.	5 years of tamoxifen, AI or tamoxifen → AI	Letrozole 2.5 vs. 5 years	DFS HR: 0.88 (0.64-1.21; p=0.43) 5-year DFS: 88.4 vs. 87.9% OS HR: 1.09 (0.70-1.70)
DATA	Tjan-Heijnen 2016	1912	Postm.	Tamoxifen 2-3 years	Anastrozole 6 vs. 3 years	DFS HR: 0.79 (0.62-1.02; p=0.07) 5-year DFS: 83.1 vs. 79.4 OS HR: 0.91 (0.65-1.29)
NSABP B-42	Mamounas 2016	3923	Postm.	AI or tamoxifen → AI 5 years	Letrozole vs. placebo	DFS HR: 0.85 (0.73-0.999; p=0.048*) * did not reach statistical significance level of 0.0418

Vorschlag für eine mögliche Entscheidungsfindung für die erweiterte Adjuvanz

- **Nach 2 bis 5 Jahren Tamoxifen → Hinzunahme von Aromatasehemmer für 2,5 bis 5 Jahren**
- **Nach initialer Aromatasehemmertherapie sorgfältige Überlegung und Abwägung:**
 - **weitere Therapie mit AI:**
 - **bisherige gute Verträglichkeit der AI-Therapie,**
 - **gute Knochengesundheit,**
 - **jüngeres Alter,**
 - **hohes Rückfall-Risiko nach immunhistochemischen Kriterien oder Multi-Gen Assays**
 - **positiver Nodalstatus**

Adjuvante endokrine Therapie Prä- und Postmenopause im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

