



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

■ Versionen 2002–2018:

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 2019:

Fehm / Gerber

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

+

++

Adjuvante endokrine Therapie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Endokrin sensitiv & fraglich sensitiv: endokrine Therapie	1a	A	++
■ Endokrine Therapie sequentiell: nach einer adjuvanten Chemotherapie	1a	A	++
■ Nicht endokrin sensitiv: keine endokrine Therapie	1a	A	++

- Endokrin sensitiv & fraglich sensitiv:
endokrine Therapie
- Endokrine Therapie sequentiell:
nach einer adjuvanten Chemotherapie
- Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie AGO ++

- 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
Tamoxifen* 5–10 Jahre	1a	A	++
GnRHa Monotherapie	1a	B	+
Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:			
▪ Tamoxifen	1b	B	++
▪ Tamoxifen + OFS**	1b	B	+/-
▪ AI + OFS**	1b	B	+/-
Nach neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion (≤ 8 Monate EOC):			
▪ Tamoxifen + OFS 5 Jahre**	1b	B	+
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	++
▪ AI + OFS 5 Jahre**	1b	B	+/-
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	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 (≤ 8 Monate EOC):**
 - Tamoxifen + OFS 5 Jahre**
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre
 - AI + OFS 5 Jahre**
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre

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

TEXT /SOFT Joint Analysis

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

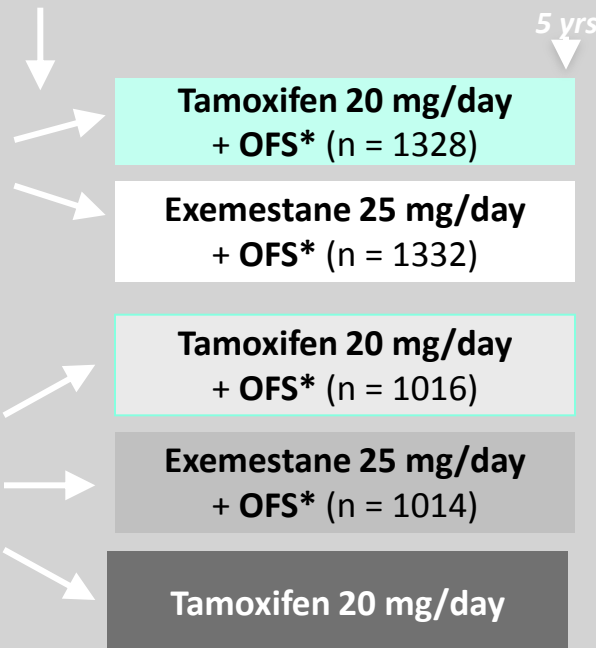
Guidelines Breast
Version 2019.1D

TEXT

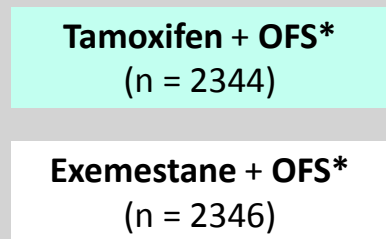
**Premenopausal
Patients with HR+ BC
≤ 12 wks after
surgery
(N = 2672)**

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

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

- **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**



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2019.1D

	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	+

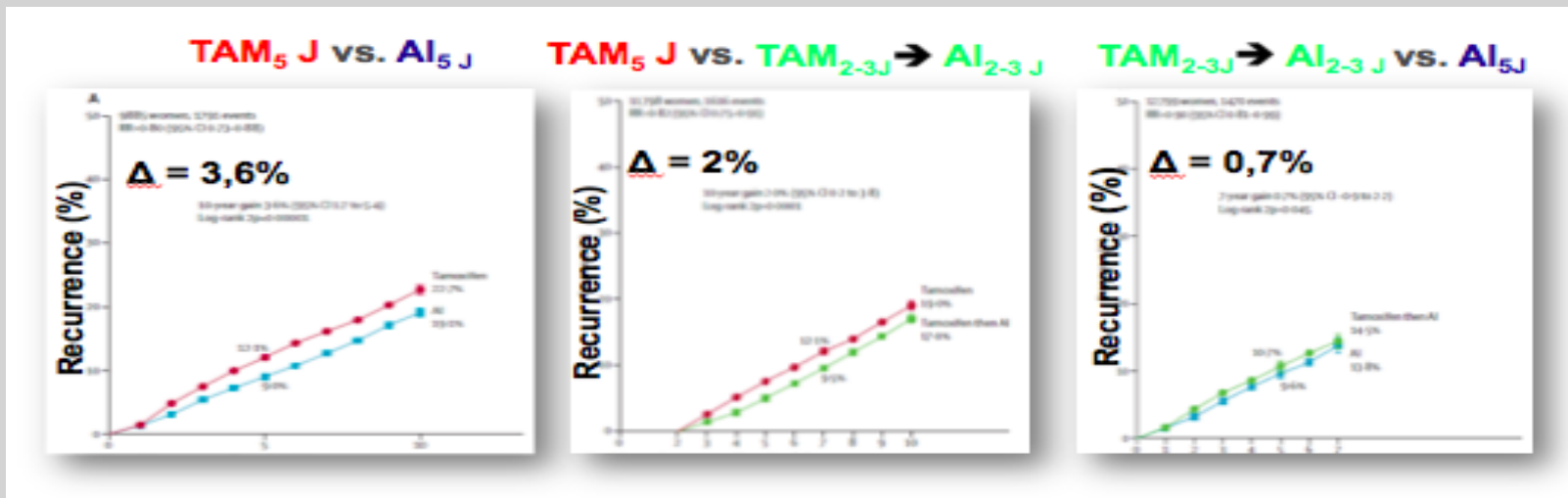
* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

** 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 2019.1D



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 2019.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Bei erhöhtem Rückfallrisiko			
■ 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 2019.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Bei erhöhtem Rückfallrisiko:			
■ 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)

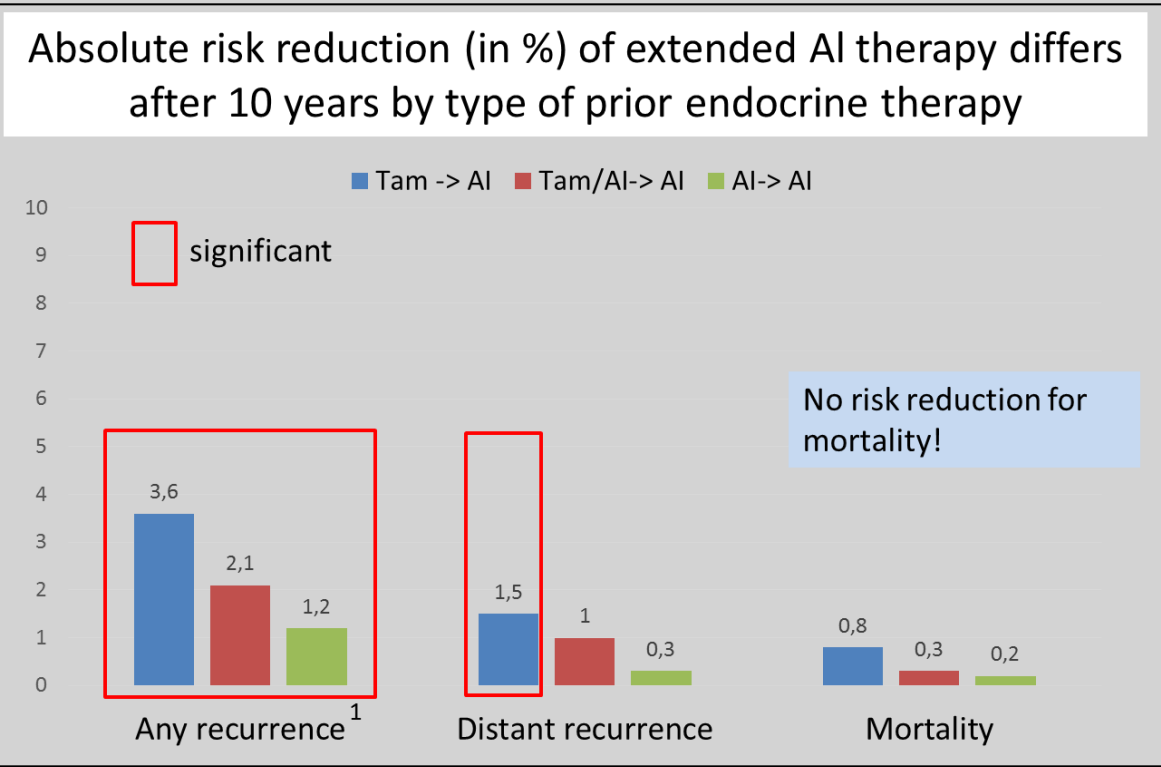


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

- **CHT + GnRHa**
zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls
(GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie,
unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)
- **CHT + GnRHa**
(zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)
- **Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl.
assist. reprod. Therapie**
(Information: www.fertiprotect.de)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

1a	A	+
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

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 Prä- und Postmenopause im Überblick

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

