

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

## Adjuvante endokrin-basierte 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 2022.1D

## ■ Versionen 2002–2021:

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

## ■ Version 2022:

Friedrich / Untch

[www.ago-online.de](http://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 PR)**

<b>0 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin nicht sensitiv</b>
<b>1–10 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin fraglich sensitiv</b>
<b>&gt; 10 %</b>	<b>pos. Zellen:</b>	<b>endokrin sensitiv</b>

<b>Hormonrezeptor-Status unbekannt:</b>	<b>endokrin sensitiv</b>
---	--------------------------

**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 2022.1D

### Bestimmung des Menopausenstatus:

- Menstruationsanamnese
- FSH, E2

Oxford		
LoE	GR	AGO

++

++

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# Adjuvante endokrine Therapie

## 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	+
2a	B	+
2b	B	+
1a	A	++

# 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.
- 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)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <b>Niedriges Rezidivrisiko:</b>			
■ <b>Tamoxifen für 5 Jahre</b>	1a	A	++
■ <b>Erhöhtes Rezidivrisiko:</b>			
■ <b>OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre</b>	1a	A	++
■ <b>OFS<sup>#</sup> + AI für 5 Jahre</b>	1a	A	++
■ <b>GnRHa Monotherapie</b> (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

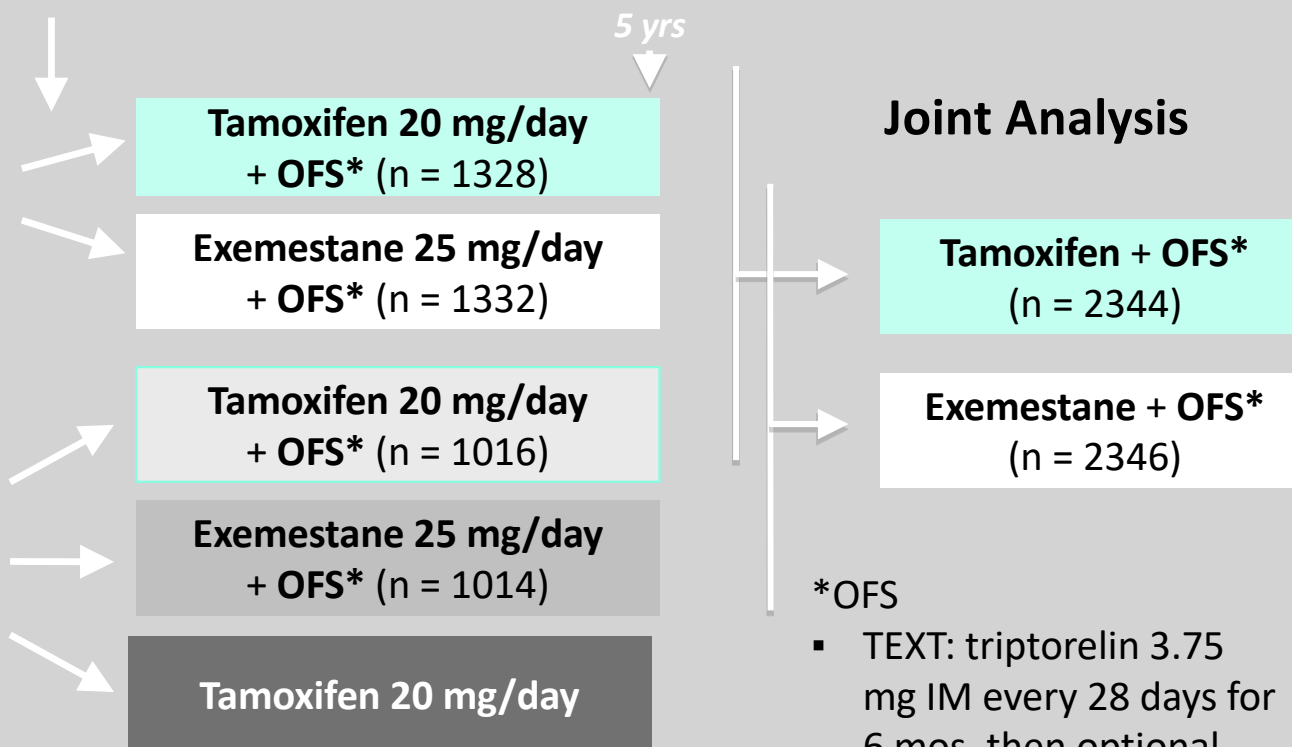
# TEXT / SOFT Joint Analysis

## 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

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

## 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



# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

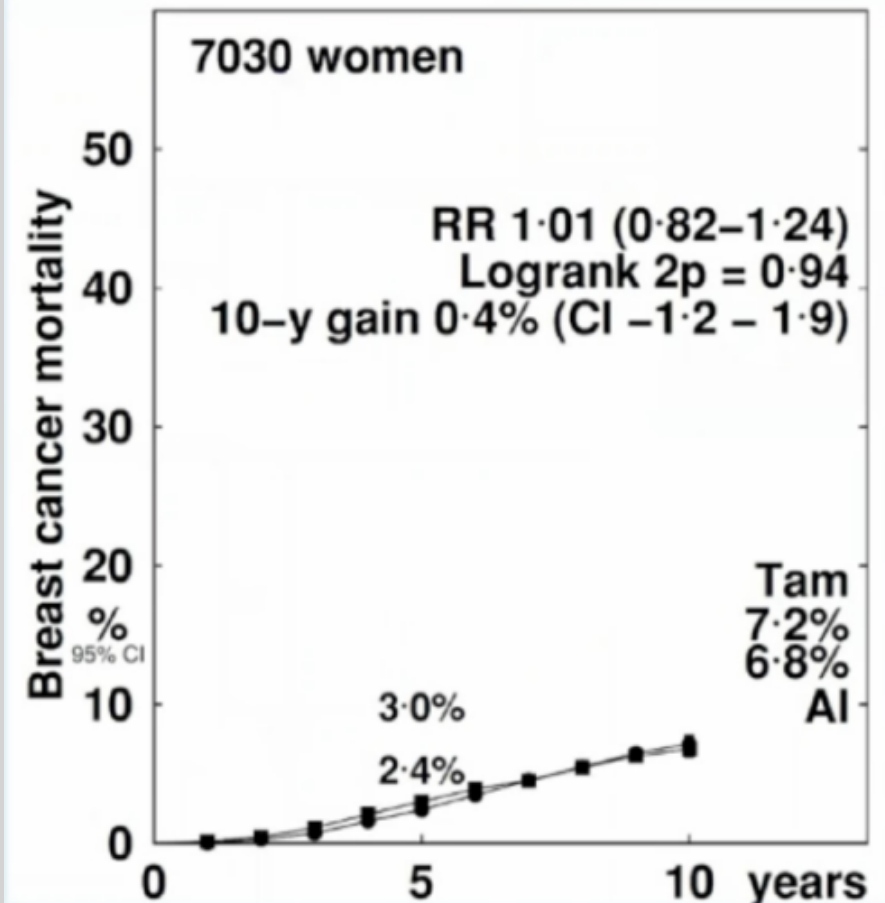
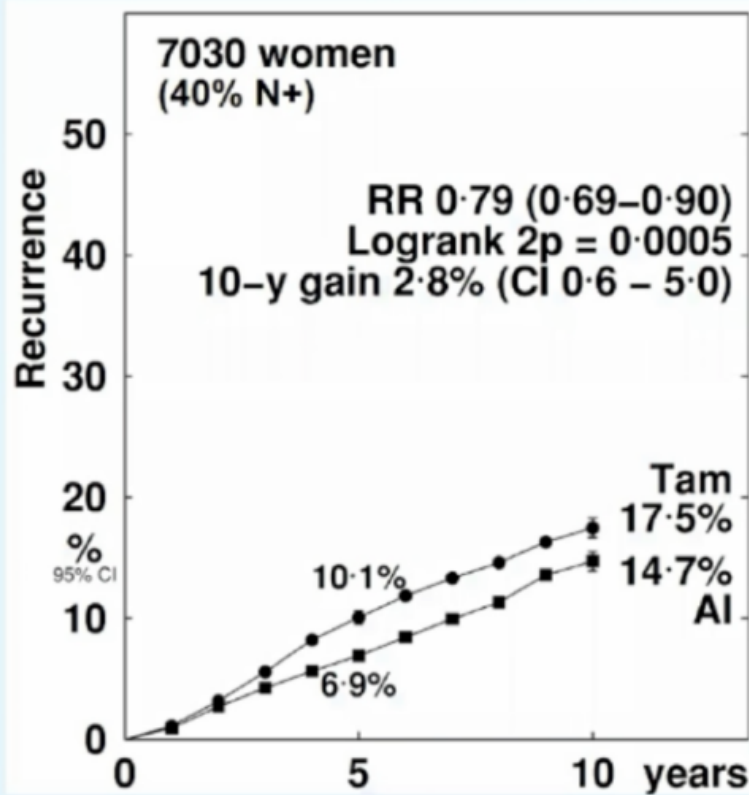
© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

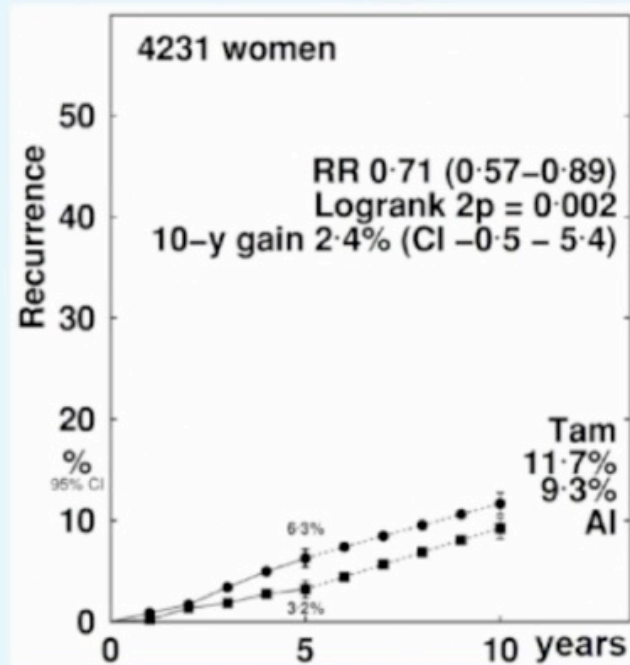
## Recurrence



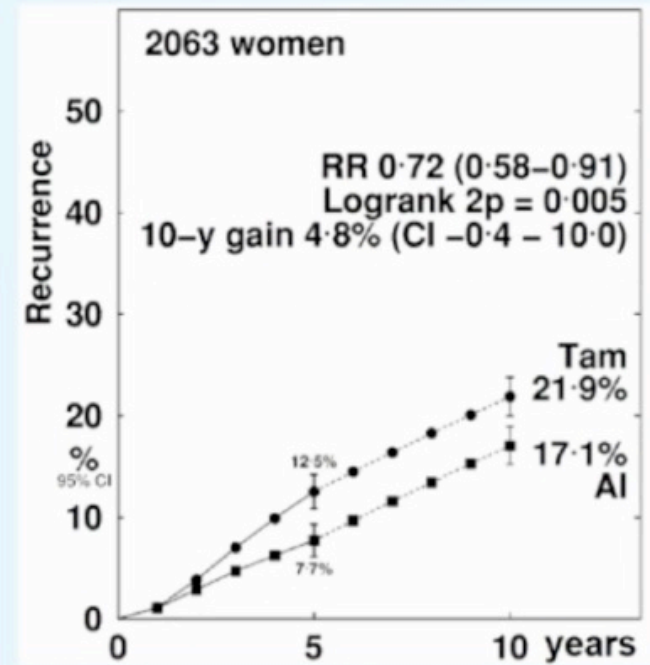
# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

## Recurrence by nodal status\*

**N0**



**N1-3**



# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

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

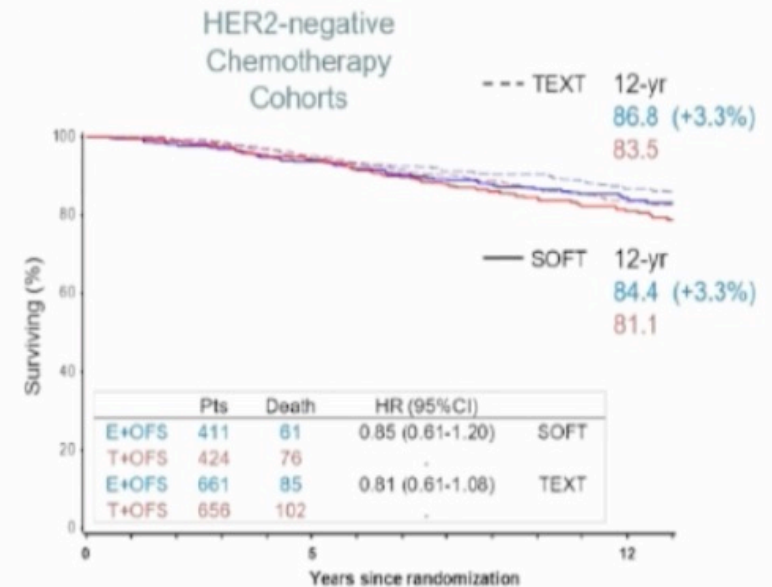
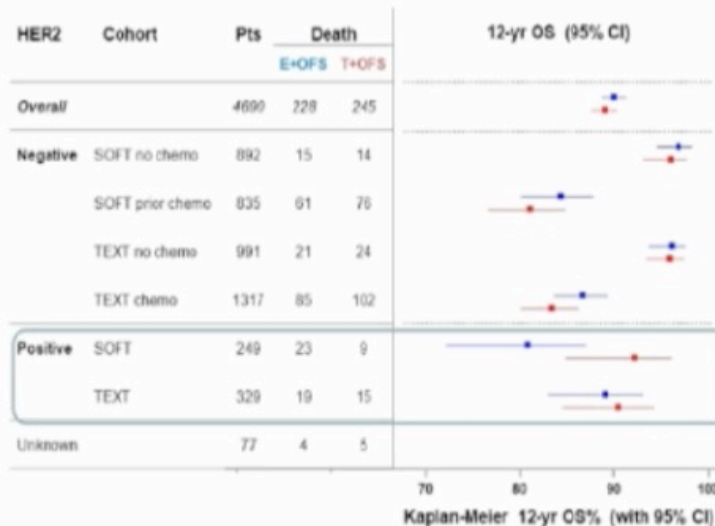
Guidelines Breast  
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## SOFT+TEXT Overall Survival by HER2 Status & Cohort 13 years median follow-up

12-yr OS (95% CI) by HER2 Status and Cohort



HER2-negative cancers predominate in each trial:  
E+OFS vs T+OFS, absolute improvement in overall survival 3.3% at 12 years

# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

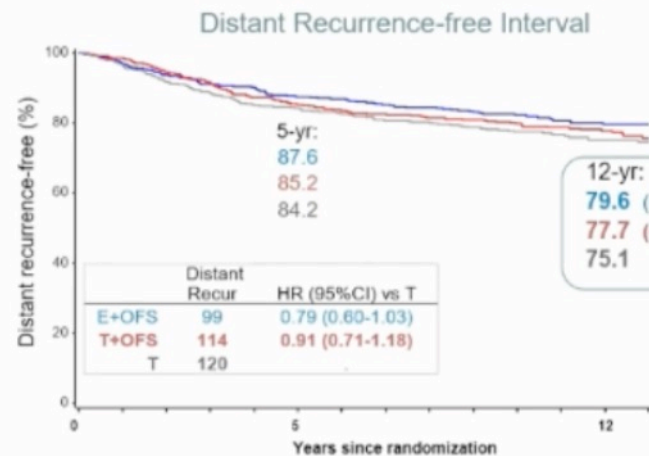
© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

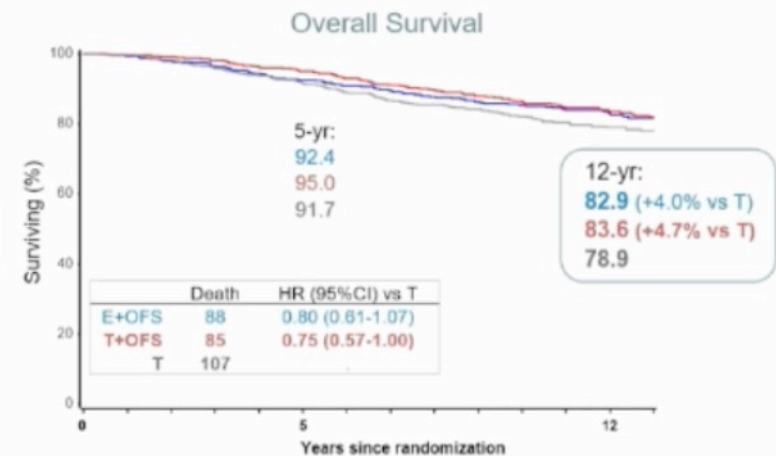
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

## SOFT Prior Chemotherapy Cohort

57% LN+; 12 years median follow-up



	0-5 years		>5 years	
	Recur	HR (95% CI) vs T	Recur	HR (95% CI) vs T
E+OFS	65	0.77 (0.56-1.07)	34	0.81 (0.51-1.29)
T+OFS	76	0.91 (0.67-1.24)	38	0.92 (0.59-1.44)
T	81		39	
At risk	1628 pts	7131 pyfu	1257 pts	8005 pyfu



	0-5 years		>5 years	
	Deaths	HR (95% CI) vs T	Deaths	HR (95% CI) vs T
E+OFS	40	0.93 (0.61-1.43)	48	0.72 (0.50-1.05)
T+OFS	26	0.60 (0.37-0.97)	59	0.86 (0.60-1.22)
T	43		64	
At risk	1628 pts	7681 pyfu	1427 pts	9295 pyfu

**T+OFS vs T:** absolute reduction in distant recurrence, 2.6% at 12 years  
reduction in death persists, absolute reduction 4.7% at 12 years

**E+OFS vs T:** reductions of 4.5% and 4.0%, at 12 years

pyfu=person-years follow-up

This presentation is the intellectual property of the IBCSG. Contact [megan@jimmy.harvard.edu](mailto:megan@jimmy.harvard.edu) for permission to reprint and/or distribute.

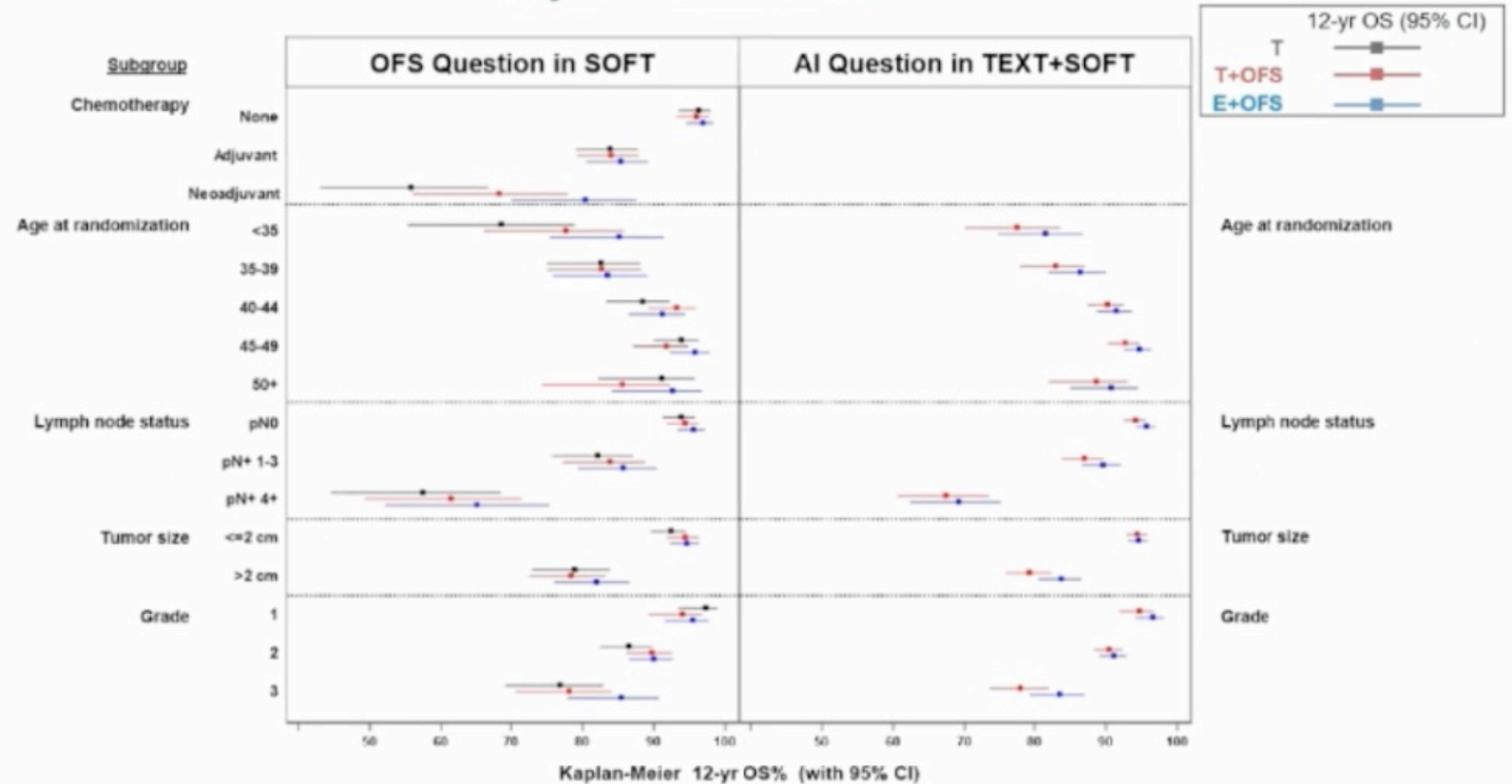
# Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

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

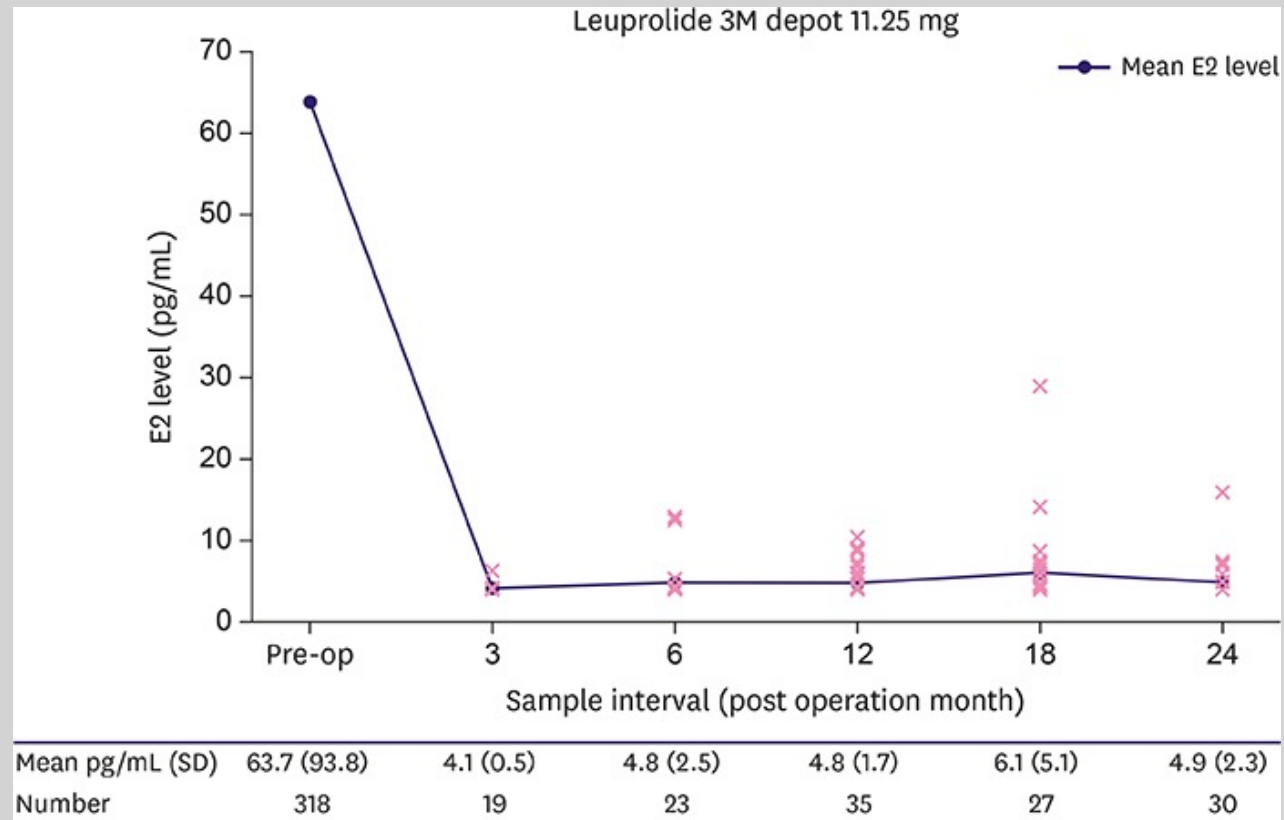
Guidelines Breast  
Version 2022.1D

## Overall Survival in Subgroups with HER2-negative Cancers

### 12-year Overall Survival



# GnRH Analogon alle 3 Monate





# 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 2022.1D

- **Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre**
  - Nicht-steroidaler AI bei lobulärem Karzinom
  - Hohes Rezidivrisiko
- **Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre\***
  - 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
- **Tamoxifen 20 mg/d für die ersten 5 Jahre\*\***

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

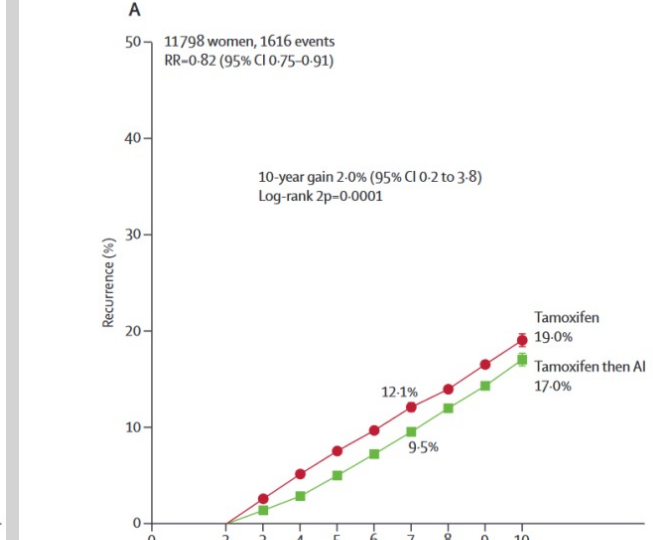
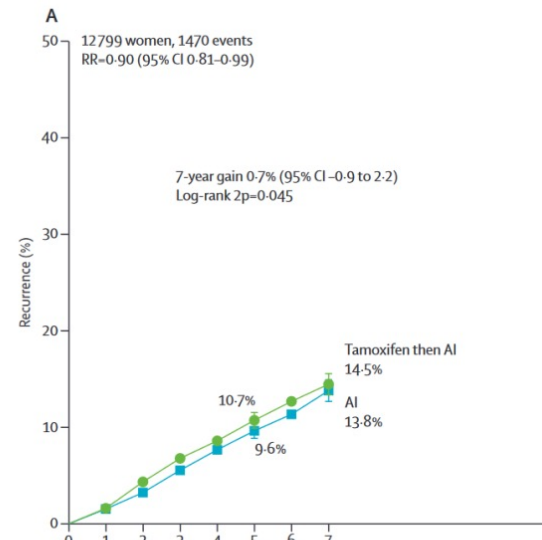
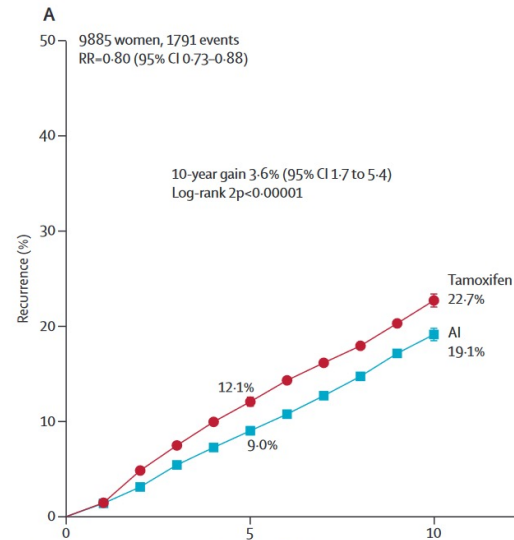
\* Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten

\*\* 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 2022.1D



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 endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

**Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika analog zu den Studien**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Abemaciclib für 2 Jahre*	1b	B	+
■ Olaparib für 1 Jahr bei <i>gBRCA1/2</i> Mutation**	1b	B	+
■ Palbociclib für 1-2 Jahre	1b	B	-

- \* entsprechend der MonarchE-Studie  
\*\* entsprechend der OlympiA-Studie

# Wie berechnet man den CPS+EG Score?

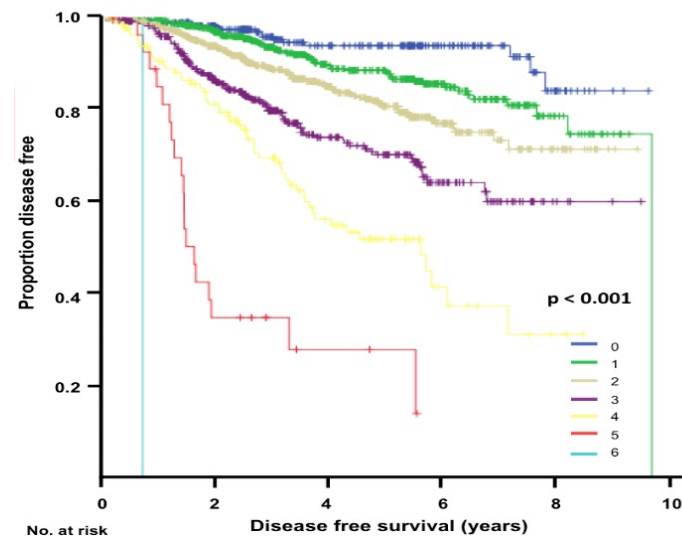
© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

## Point assignment for CPS+EG score

Clinical Stage		
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
IIIC	2	Any T N3
Pathologic Stage		
0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
IIIC	2	Any T N3
Tumor Biologic Factors		
ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	

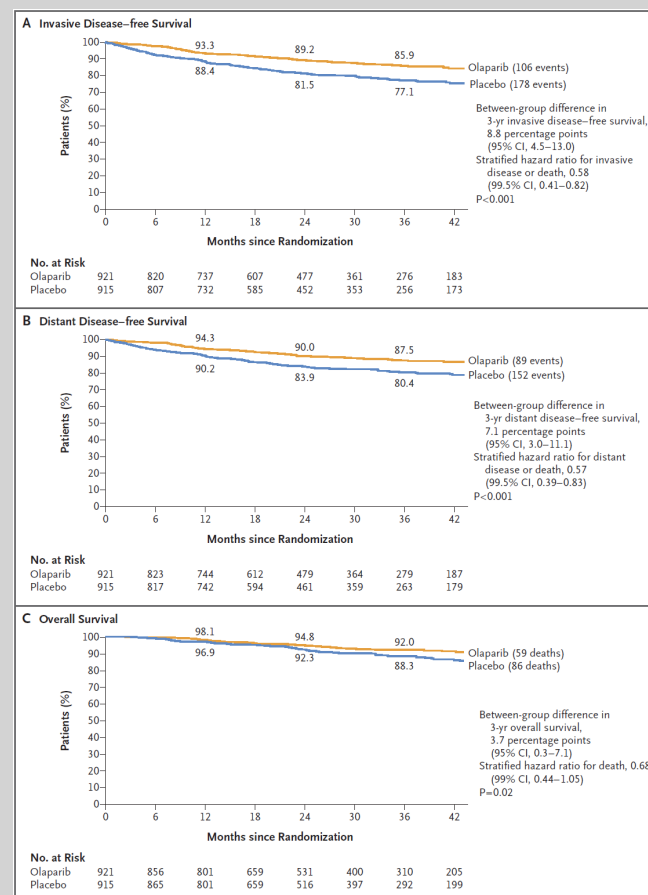
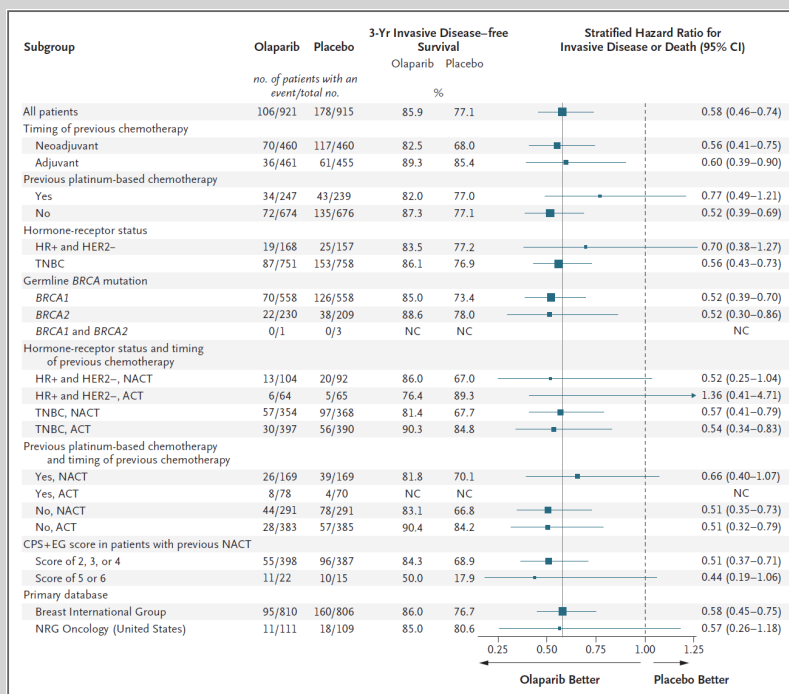
## GBG/ AGO B meta-database (N=2454 HR+/HER2-)



# PARP-Inhibition zusätzlich zu einer standardmäßigen endokrinen Therapie in der adjuvanten / post-neoadjuvanten Situation

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

# CDK4/6 Inhibitoren zusätzlich zu einer standardmäßigen endokrinen Therapie in der adjuvanten / post-neoadjuvanten Situation

	monarchE	PALLAS	PENELOPE <sup>B</sup>
N	5,637	5,600	1,250
CDK4/6i	Abemaciclib	Palbociclib	Palbociclib
% of pts. with NACT	37%	n.r.	100%
Duration of CDK4/6i treatment	24 mths	24 mths	12 mths
Follow-up	27.1 mths	24 mths	43 mths
Discontinuation rate	28%	42%	20%
Discontinuation rate due to AE <sub>CDKi</sub>	17%	27%	5%
IDFS-HR (95%-CI)	0.70 (0.58-0.82) p < 0.0001	0.96 (0.81-1.14) p = 0.65	0.93 (0.74-1.16) p = 0.525
2-yrs IDFS	92.7% vs. 90.0%	n. r.	88% vs. 78%
3-yrs IDFS	88.8% vs. 83.4%	88% vs. 89%	81% vs. 78%
4-yrs IDFS	n.r.	84.2% vs. 84.5%	73% vs. 72%

IDFS: invasive disease-free survival

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

## 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 2022.1D

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
- Therapiepausen des AI bis zu 3 Monaten möglich unter kontinuierlicher EAT mit AI

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

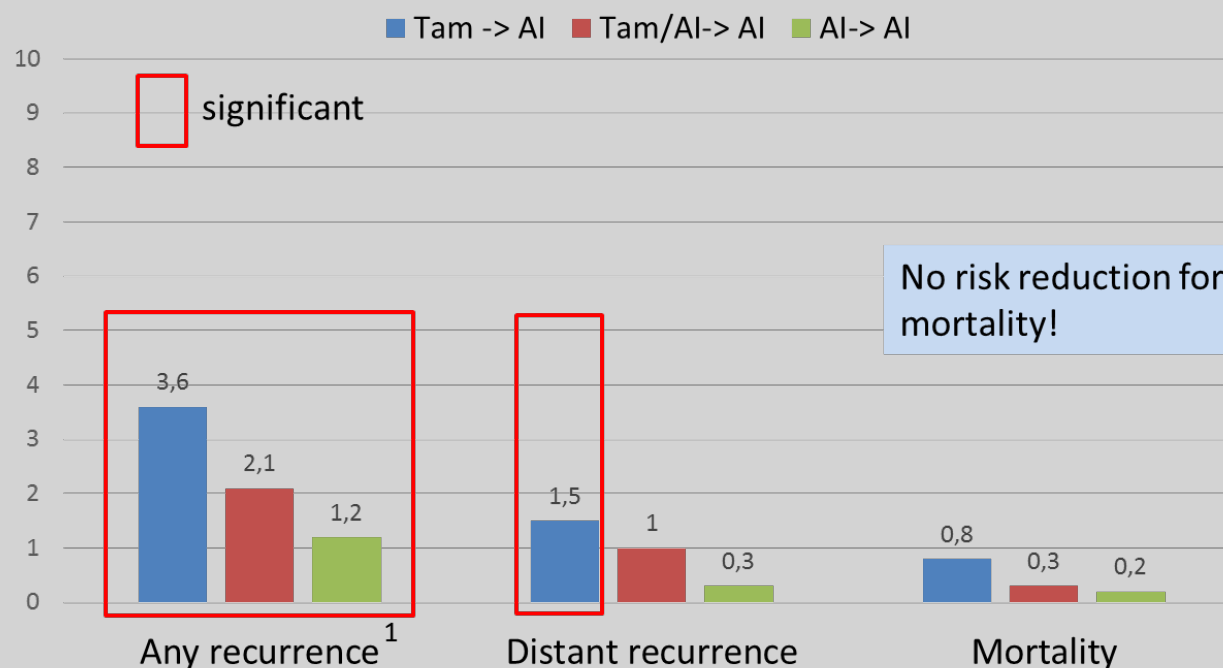
© AGO e. V.  
in der DGGO e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

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



<sup>1</sup> (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 2022.1D

Studie	Therapien											De-facto- Vergleich e (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
NSAPB 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
GIM 4												5 vs 7	0,78	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.  
Plazebo

**\***: Rando-  
misierungs-  
zeitpunkt

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



# Entscheidungskriterien für die erweiterte adjuvante Behandlung

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

Guidelines Breast  
Version 2022.1D

## 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)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <b>Angebot zur Beratung über Fertilitätserhaltung inkl. assistierter Reproduktion</b> (Information: <a href="https://fertiprotekt.com">https://fertiprotekt.com</a> )			++
▪ <b>CTx + GnRHa</b> (zur Prophylaxe des ovariellen Funktionsausfalls) (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus)	1a	A	+
▪ <b>CTx + GnRHa</b> (zur Erhöhung der Schwangerschaftsrate)	2a	B	+/-

## 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 <sup>1,2</sup>	30.9%	14.1%	0.38; 0.26 to 0.57	< 0.001

<sup>1</sup> *premature ovarian insufficiency*

<sup>2</sup> *different definitions and time points were used*

<sup>3</sup> *i n 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*