

Neue Therapieempfehlungen zur antihormonellen Therapie



www.smart-travel-germany.com

Photo: Rainer Driesen

Maren Darsow

Brustzentrum Luisenkrankenhaus

Düsseldorf

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 2016.1D

„Endokrines Ansprechen“ (früher rezeptorpositiv):

Immunhistologie (ER und / oder PgR)

0% pos. Zellen: endokrin nicht sensitiv

≥ 1-9% pos. Zellen endokrin niedrig sensitiv

≥ 10% pos. Zellen : endokrin sensitiv

Status unbekannt: endokrin sensitiv

Was ist rezeptorpositiv?

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D



©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.
Guidelines Breast
Version 2016.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Bestimmung des Steroid-Hormonrezeptorstatus

Oxford LoE: 1

GR: A

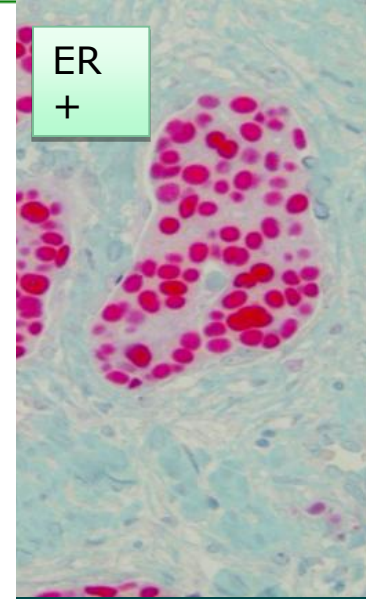
AGO: ++

„Endocrine responsiveness“
(früher rezeptorpositiv):
Immunhistochemie (ER und / oder PgR)

0%	pos. Zellen:	endokrin nicht sensitiv
≥ 1%	pos. Zellen:	endokrin sensitiv

Status unbekannt: endokrin sensitiv

**Endokrine Therapie ist geeignet
(erforderlich) für alle endokrin
sensitiven Tumoren**



Adjuvante endokrine Therapie

Bestimmung des Menopausenstatus

Oxford / AGO
LoE / GR

Bestimmung des Menopausenstatus:

- **Menstruationsanamnese** **+**
- **FSH,**
- E2** **++**

Adjuvante endokrine Therapie

Oxford / AGO
LoE / GR

Standardtherapie für rezeptorpositive Tumoren:

- **Endokrine Therapie** **1a** **A** **++**
- **Chemo-endokrine Therapie** **1a** **A** **++**
(abhängig vom individuellen
Risiko und dem Grad der
ER/PgR Expression)

Adjuvante endokrine Therapie

Oxford / AGO
LoE / GR

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

1a

A

++

**Endokrine Therapie sequentiell
nach einer Chemotherapie**

2b

C

++

**Nicht endokrin sensitiv:
keine endokrine Therapie**

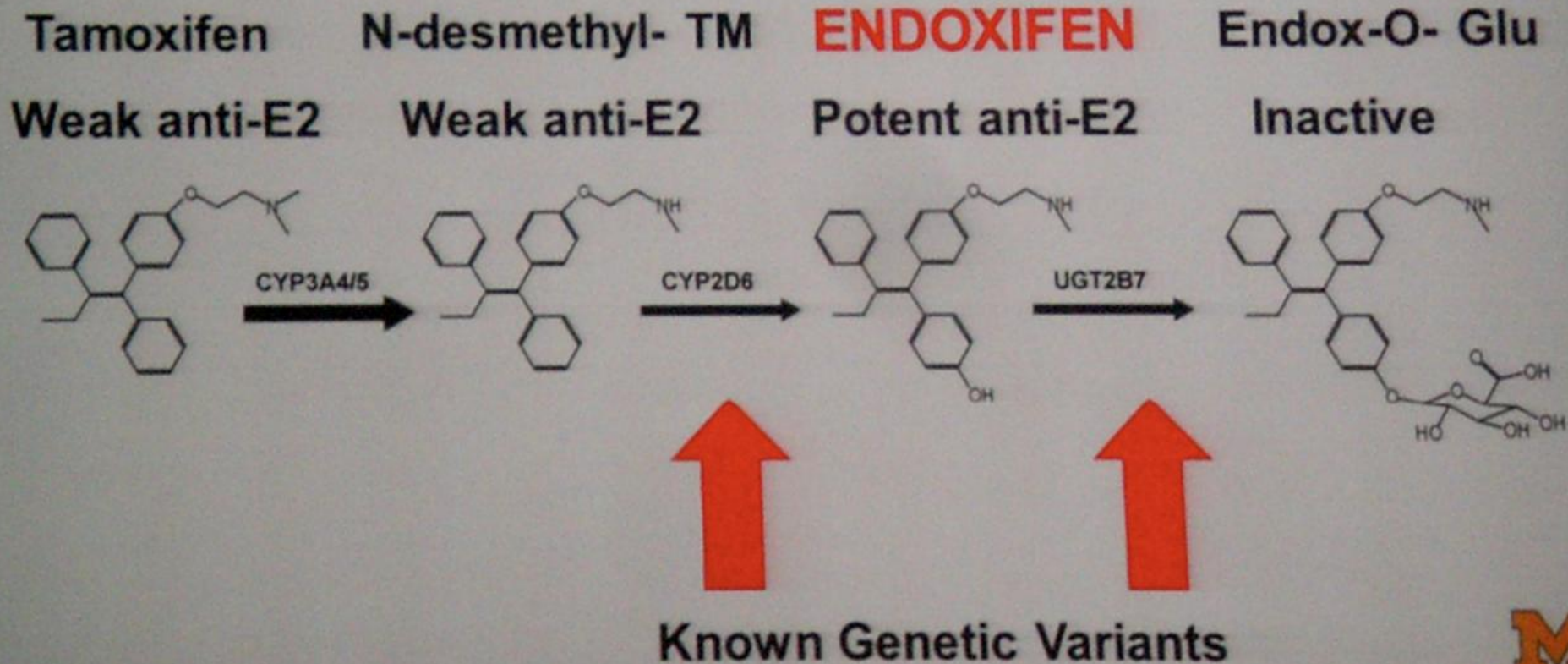
1a

A

++

Was ist Tamoxifen?

Enzymes with Known Genetic Variants are Responsible for Endoxifen Production and Elimination



Generelle Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie

AGO ++

- **Standard Therapiedauer 5 Jahre**
- **Therapiedauer bis zu 10 Jahren nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, insbes. bei erhöhtem Risiko (z.B. N+)**
- **Dauer, Wahl & Sequenz von AI oder Tam hängt v.a. von Menopausenstatus und Nebenwirkungen ab**
- **Wechsel auf ein andere endokrine Therapie (Tam oder AI) ist besser als zu stoppen**
- **AI als erste Therapie vor allem bei postmenopausalen Pat. mit Hochrisiko- und lobulären Karzinomen**
- **Bislang keine Evidenz für AI > 5 Jahre**

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **Tamoxifen* 5-10 Jahre**

1a A ++

➤ **GnRHa Monotherapie**

1a B +

(nur bei relevanten Kontraindikationen für Tam)

**Bei Pat. mit Ovarialfunktion (innerhalb von 8 Monaten)
nach adjuvanter CHT**

**(Explorative retrospektive Analyse weist auf größeren Benefit
bei jungem Alter hin)**:**

➤ **#OFS (Ovarialfunktionssuppression) 5 J. + TAM 5 J.**

1b B +/-

➤ **#OFS 5 J. + AI 5 J.**

1b B +/-

* **Behandlung so lange tolerabel und prämenopausal**

* **Switch zum AI optional, wenn Patient. postmenopausal wird**

Gesteigerte Nebenwirkungen können Compliance beeinträchtigen. Höhere Compliance bei TAM ist effektiver als Kombination mit GnRH oder Behandlung mit GnRH+AI mit eingeschränkter Compliance.

** **Behandlungsdauer kann auf bis zu 10 Jahre Tam verlängert werden**

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ AI allein	1c	A	--
➤ AI nach GnRHa (induzierte Amenorrhoe)	5	D	--
➤ “Upfront“-AI bei Patientinnen mit chemotherapieinduzierter Amenorrhoe (CIA, TIA)	4	C	--
➤ EAT bei nach 5 J. Tam sicher postmenopausalen Pat.	2b	B	+
➤ Reduktion von POF* bedingt durch eine adjuvante Chemotherapie	1b	B	+/-

* POF: Premature ovarian failure

Adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ AI für 5 J.	1a	A	+
➤ Präferenz bei lobulären Karzinomen	2b	B	++
➤ Sequentielle Therapie für 5 -10 Jahre			++
➤ Tam → AI (2-5 Jahre)*	1a	A	
➤ AI (2-5 Jahre.)* → Tam (Präferenz bei N+ Status)	1b	C	
➤ Tamoxifen 20 mg/d für 5-10 J.	1a	A	++

*** Dauer der AI Therapie ≤ 5 J.**

Substantial Recurrences after 5 years of Tamoxifen

Effekt von 5 J Tamoxifen auf Rezidivrate

1/3 weniger Rezidive unter TAM

≈ 5 y

1/3 weniger Krebstodesfälle unter TAM

Pre/Peri, ER+

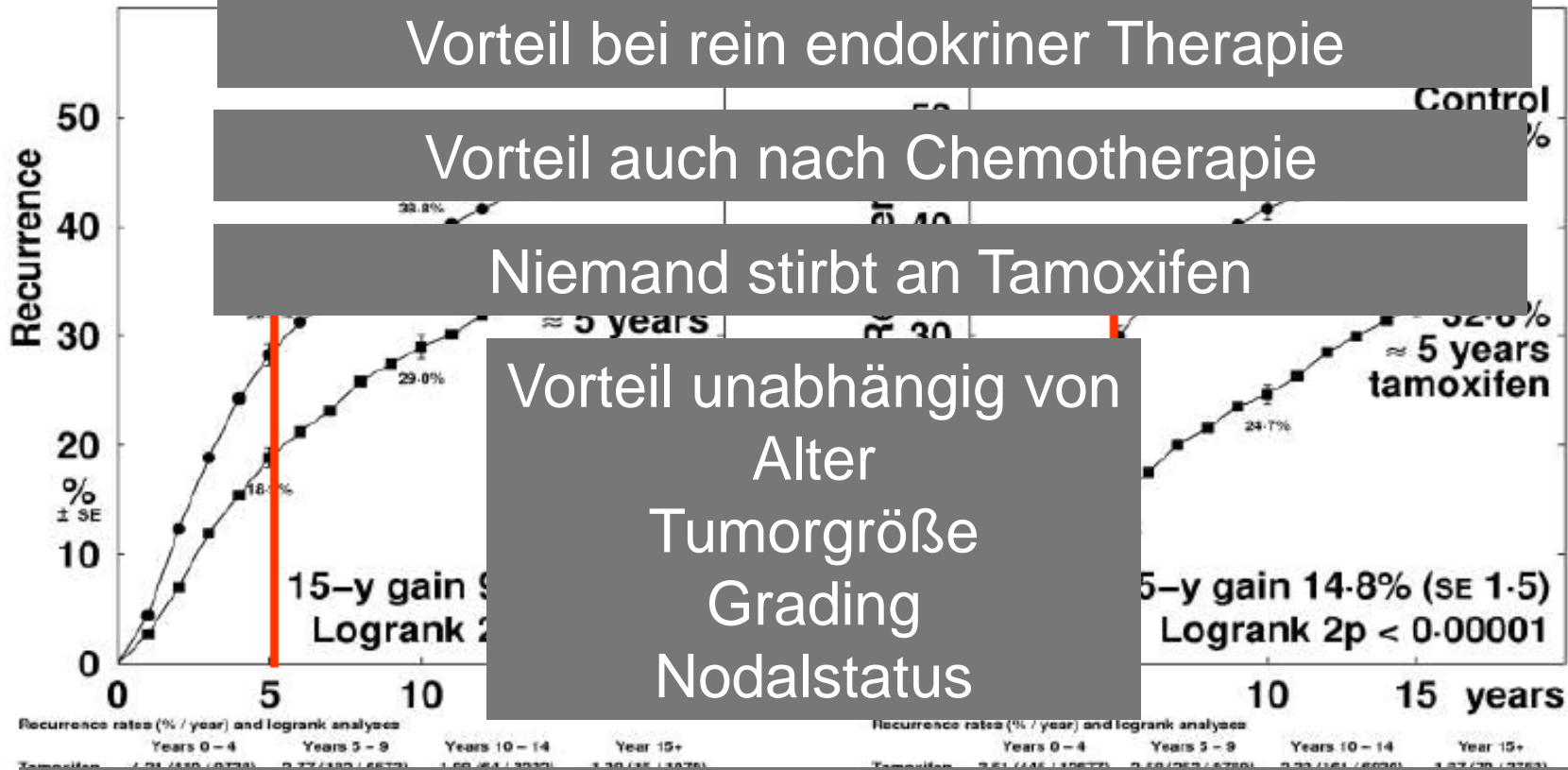
POST, ER+

Vorteil bei rein endokriner Therapie

Vorteil auch nach Chemotherapie

Niemand stirbt an Tamoxifen

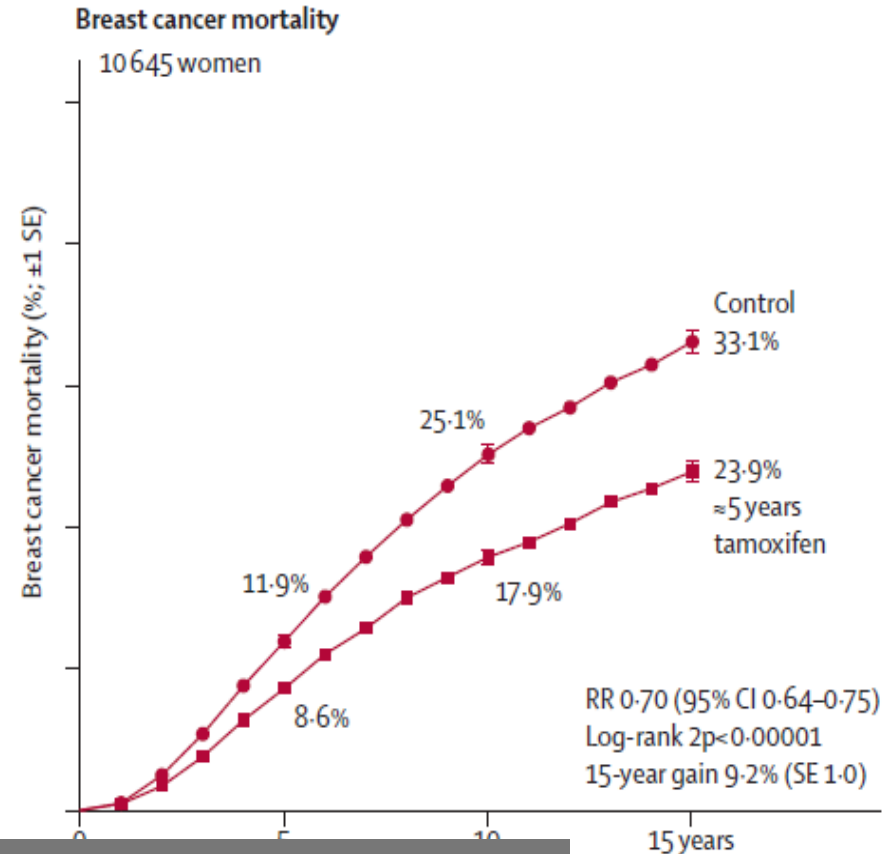
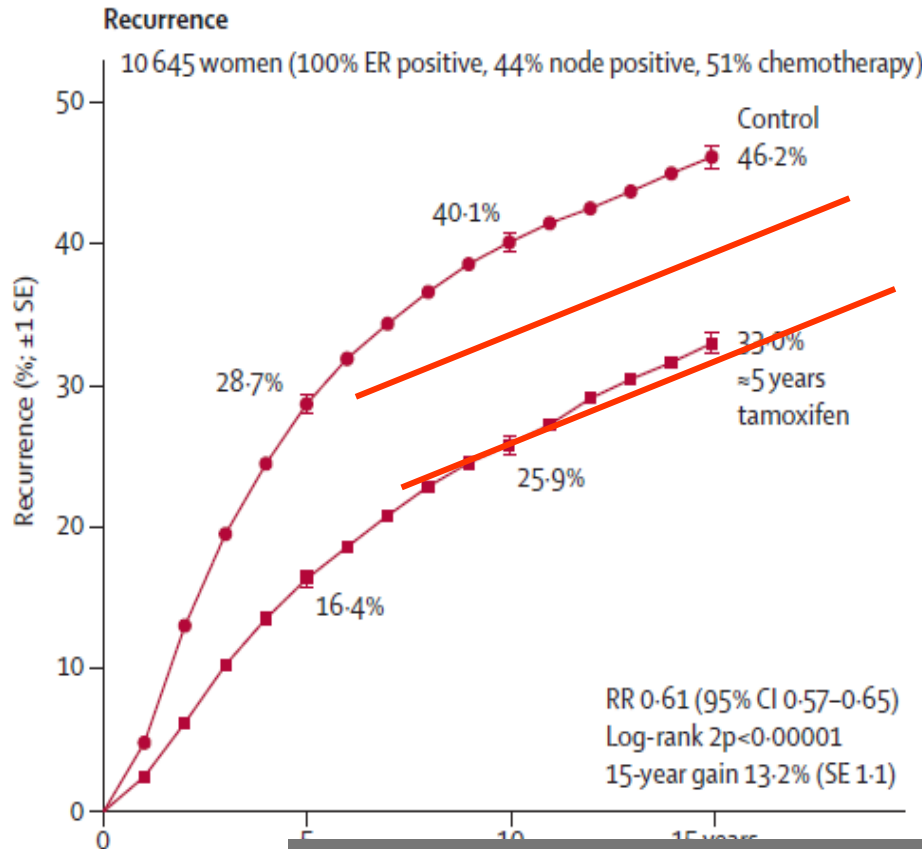
Vorteil unabhängig von
Alter
Tumorgröße
Grading
Nodalstatus



Nur halb so viel Brustkrebs der anderen Seite

10-J-Rezidivrate

15-J-Mortalität



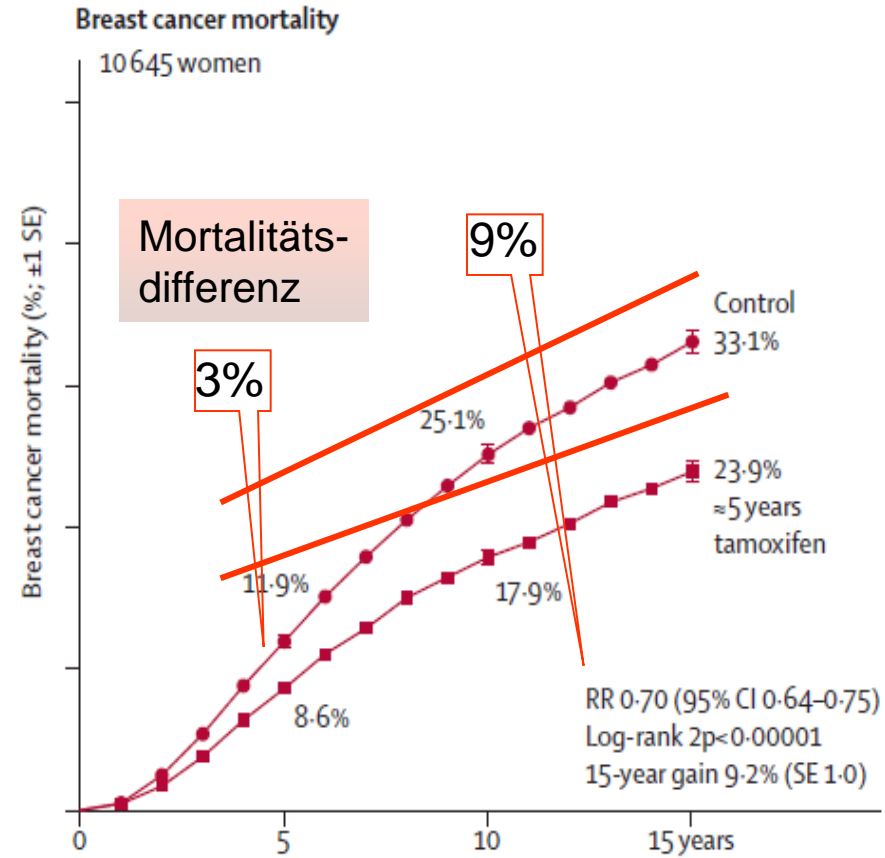
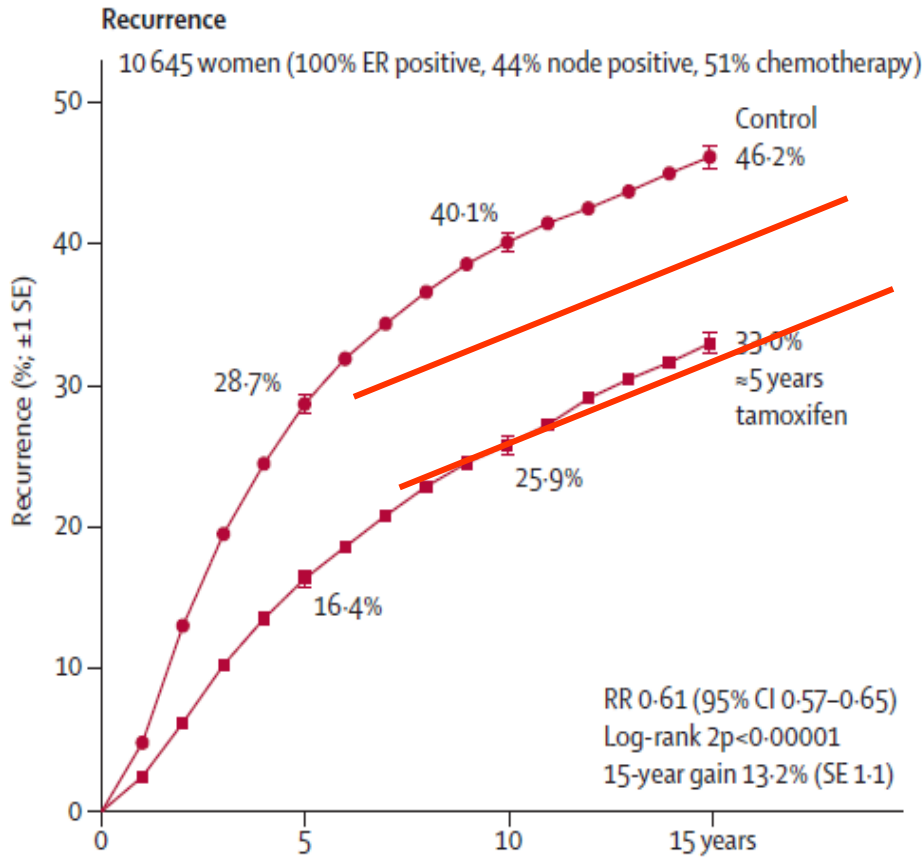
Die Rezidivkurven laufen in den ersten 10 Jahren auseinander, danach parallel.....

minus rate in women
Log-rank analyses

	Years 0-4				Years 5-9				Years 10-14				Year 15+			
Tamoxifen	3.74 (891/23 819)	2.62 (454/17 315)	2.06 (220/10 657)	1.75 (88/5034)	1.79 (SE 0.08)	2.25 (SE 0.11)	1.54 (SE 0.11)	1.48 (SE 0.16)	6.71 (1466/21 862)	3.46 (499/14 420)	2.11 (182/8620)	1.76 (71/4045)	2.46 (SE 0.10)	3.23 (SE 0.13)	2.28 (SE 0.14)	1.89 (SE 0.19)
Control	6.71 (1466/21 862)	3.46 (499/14 420)	2.11 (182/8620)	1.76 (71/4045)	2.46 (SE 0.10)	3.23 (SE 0.13)	2.28 (SE 0.14)	1.89 (SE 0.19)	3.74 (891/23 819)	2.62 (454/17 315)	2.06 (220/10 657)	1.75 (88/5034)	2.25 (SE 0.11)	1.54 (SE 0.11)	1.48 (SE 0.16)	1.79 (SE 0.08)
Rate ratio	0.53 (SE 0.03)	0.68 (SE 0.06)	0.97 (SE 0.10)	0.88 (SE 0.16)	0.71 (SE 0.05)	0.66 (SE 0.05)	0.68 (SE 0.08)	0.88 (SE 0.14)	0.53 (SE 0.03)	0.68 (SE 0.06)	0.97 (SE 0.10)	0.88 (SE 0.16)	0.66 (SE 0.05)	0.68 (SE 0.08)	0.88 (SE 0.14)	0.88 (SE 0.14)
(O-E)/V	-343/3/535.1	-82.5/217.5	-3.3/93.3	-4.4/35.5	-84.4/244.8	-95.8/233.2	-38.6/99.4	-5.7/42.6	-343/3/535.1	-82.5/217.5	-3.3/93.3	-4.4/35.5	-95.8/233.2	-38.6/99.4	-5.7/42.6	-84.4/244.8

10-J-Rezidivrate

15-J-Mortalität



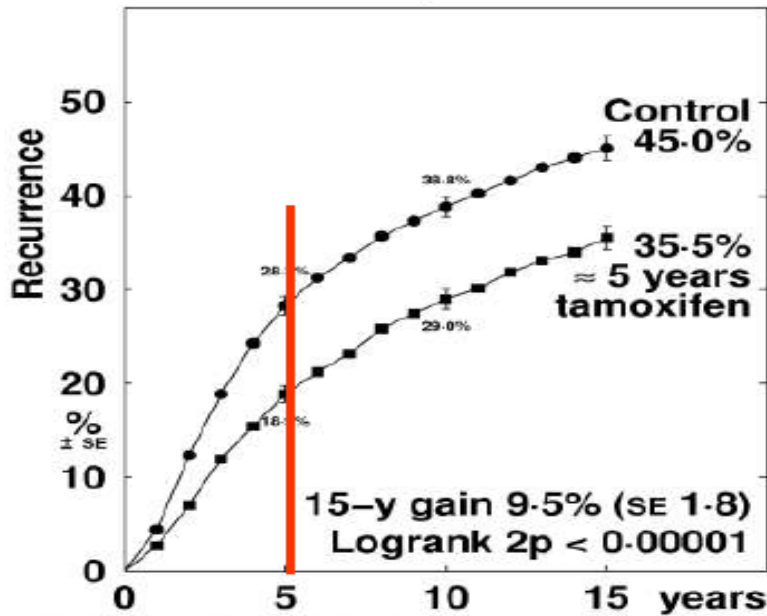
....die Mortalitätskurven laufen auch nach 10 Jahren noch auseinander

	Year 0-5	Year 5-10	Year 10-15	Year 15+
Tamoxifen	3.74	6.71	6.71	1.48 (SE 0.16)
Control	6.71	6.71	6.71	1.89 (SE 0.19)
Rate ratio	0.53 (SE 0.03)	0.68 (SE 0.06)	0.97 (SE 0.10)	0.88 (SE 0.14)
(O-E)/V	-34.3/53.5	-82.5/217.5	-3.3/93.3	-5.7/42.6

Effekt von 5 J. Tamoxifen auf Rezidivrate

Substantial Recurrences after 5 years of Tamoxifen Premenopausal vs Postmenopausal

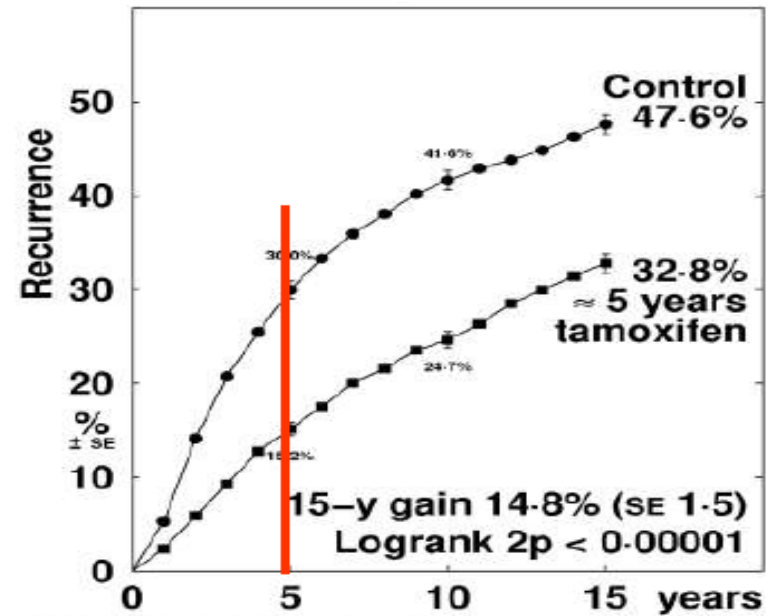
≈ 5 years tamoxifen vs. Not
RECURRENT
Pre/Peri, ER+



Recurrence rates (% / year) and logrank analyses

	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Years 10 - 14	Year 15+
Tamoxifen	4.21 (410 / 9738)	2.77 (182 / 6573)	1.96 (64 / 3232)	1.39 (15 / 1079)
Control	6.60 (530 / 9543)	3.21 (197 / 6135)	2.17 (64 / 2950)	1.47 (15 / 1016)
Rate ratio, from	0.62 se 0.05	0.83 se 0.10	0.87 se 0.17	0.64 se 0.34
(O-E) / V	-115.2 / 241.4	-17.1 / 96.6	-4.4 / 39.7	-1.3 / 7.2

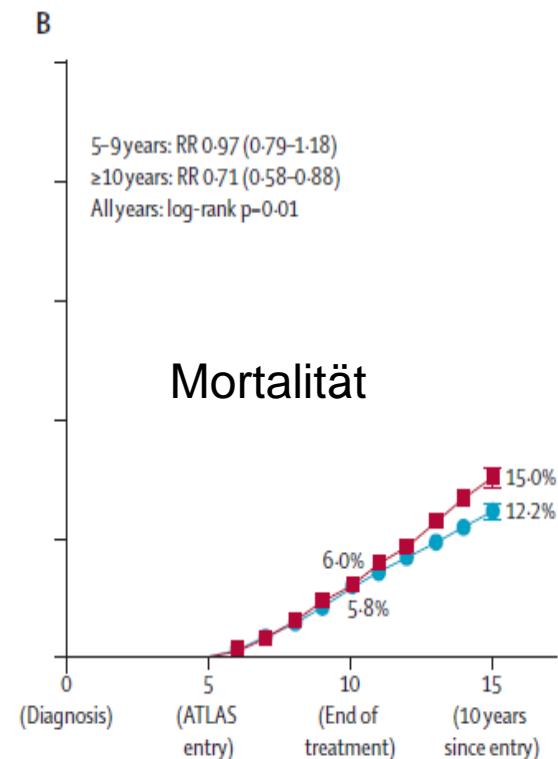
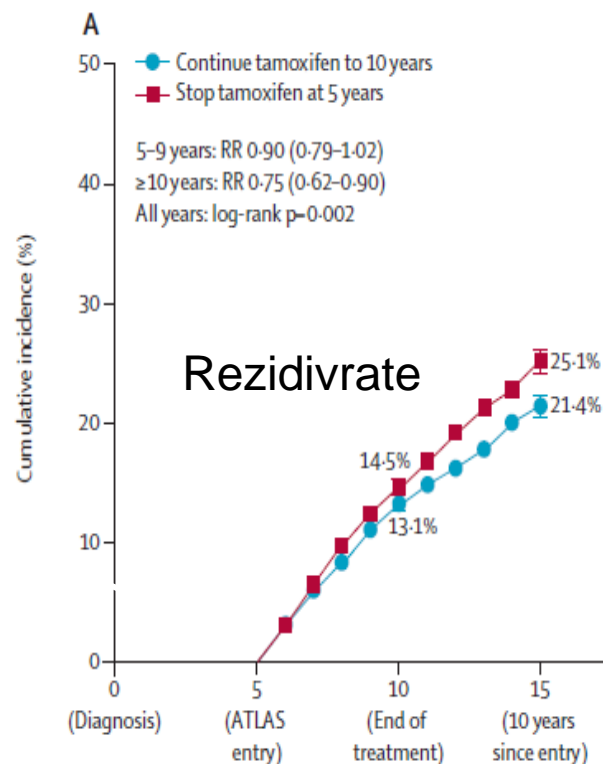
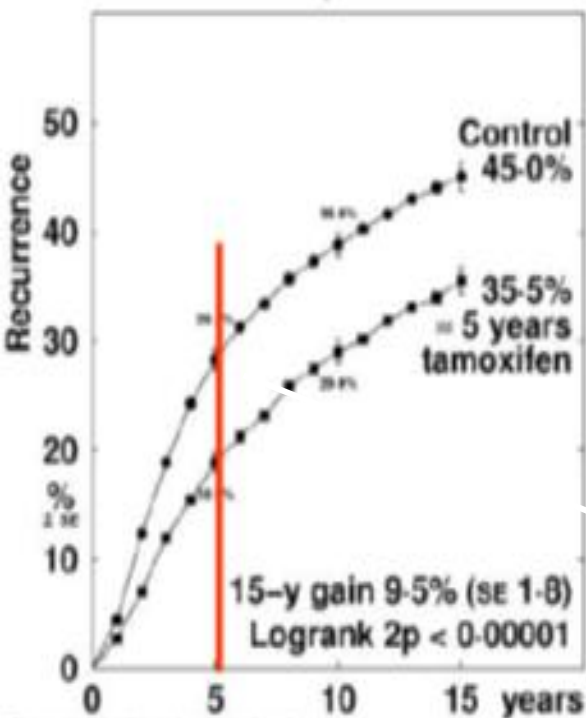
≈ 5 years tamoxifen vs. Not
RECURRENT
Post, ER+



Recurrence rates (% / year) and logrank analyses

	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Years 10 - 14	Year 15+
Tamoxifen	3.51 (445 / 12677)	2.58 (253 / 9789)	2.32 (161 / 6930)	1.87 (70 / 3753)
Control	7.13 (787 / 11039)	3.66 (276 / 7537)	2.09 (112 / 5357)	1.90 (53 / 2937)
Rate ratio, from	0.47 se 0.04	0.65 se 0.07	1.09 se 0.13	0.83 se 0.18
(O-E) / V	-215.6 / 281.6	-52.4 / 121.2	5.4 / 63.3	-2.0 / 27.8

5 vs 10 Jahre TAM



	5-9 years	10-14 years	≥15 years	5-9 years	10-14 years	≥15 years
Continue tamoxifen to 10 years	2.83%	1.96%	2.54%	1.17%	1.38%	1.64%
	(428/15115)	(165/8439)	(24/945)	(SE 0.09)	(SE 0.12)	(SE 0.39)
Stop tamoxifen at 5 years	3.16%	2.66%	3.03%	1.21%	2.01%	2.29%
	(471/14889)	(214/8038)	(26/859)	(SE 0.09)	(SE 0.15)	(SE 0.47)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.90 (SE 0.06)	0.74 (SE 0.09)	0.85 (SE 0.26)	0.97 (SE 0.10)	0.70 (SE 0.10)	0.79 (SE 0.27)
Log-rank O-E and variance V	-24.8/224.7	-29.1/94.7	-2.1/12.5	-3.2/94.0	-27.2/77.5	-2.5/10.6

Figure 3: Recurrence (A) and breast cancer mortality (B) by treatment allocation for 6846 women with ER-positive disease

Bars show SE. Recurrence rates are percentage per year (events/patient-years of follow-up). Death rates (overall rate - rate in women without recurrence) are percentage per year (SE). ATLAS=Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter.

Published Online

December 5, 2012

<http://dx.doi.org/10.1016/>

S0140-6736(12)61963-1

Side effects and main effects of 10 yrs tam. on 15-yr mortality in meta-analysis & **ATLAS** trial

	5 yrs tam. vs 0: meta-analysis	10 yrs tam. vs 5: ATLAS trial	10 yrs tam. vs 0 (by addition)
Endometrial cancer & PE mortality	0.2% loss	0.2% loss	0.4% loss
Breast cancer mortality	9% gain	3% gain	12% gain

Estimated effects of 10 yrs tam. vs 0 on 15-yr mortality: absolute gain ~30x absolute loss

Prophylaxe der ovariellen Funktion und Fertilitätserhaltung bei prämenopausalen Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie (CT)

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **Erhaltung der Ovarialfunktion**

- **CHT + GnRHa** 1b B +/-
 (GnRHa Applikation > 2 Wochen vor Chemotherapie)

Beeinflussung des Chemoeffektes nicht sicher ausgeschlossen!

- **Beratung über Fertilitätserhaltung** 4 C +

- **Fertilitätserhalt mit assist. reprod. Therapie**
 (Information: www.fertiprotect.de) 4 C +

Testung der ovariellen Reserve

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

**Oxford / AGO
LoE / GR**

Einschätzung der ovariellen Reserve bei infertilen Patientinnen

(>6-12 Monate ohne Konzeption)*

5 C +

Tests zur Fertilitäts-Beurteilung

➤ **Anti-Müller Hormon**

3b B +

➤ **Antrale Follikelzählung**

3b B +

* Tests werden vorgeschlagen für Frauen > 35 J und Infertilität für 6-12 Monate; die Tests präzisieren nicht den Misserfolg einer Konzeption, aber helfen über das potentiell verkürzte Zeitfenster für eine erfolgreiche Konzeption aufzuklären und über die Möglichkeiten einer Infertilitätsbehandlungen aufzuklären.

Kontrazeptive Möglichkeiten für Frauen nach Brustkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Barriere-Methoden	5	D	+
➤ Sterilisation (Tubenligatur / Vasektomie)	5	D	+
➤ Nicht-hormonelle intrauterine devices (IUDs)	3b	D	+
➤ Levonorgestrel-releasing IUDs	2b	C	-
➤ Entfernung bei Erstdiagnose	4	D	+/-
➤ Timing-Methoden	5	D	-
➤ Ausschließl. Progesteron-Kontrazeptiva (oral / im)	5	D	-
➤ Komb. orale Kontrazeptiva	5	D	-

Endokrine und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Endokrine Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Indikation

Oxford LoE: 1a

GR: A

AGO: ++

**Die endokrine Therapie ist die erste Therapieoption
in der Behandlung des metastasierten hormon-
rezeptor-positiven (oder -unbekannten)
Mammakarzinoms**

Ausnahme: akute lebensbedrohliche Erkrankung

**Cave: Der HR-Status kann sich im Laufe der
Erkrankung verändern. Falls möglich, sollte eine
Histologie der neuen Metastase gewonnen
werden.**

Vergleich ER/PR und HER2 Metastase vs. Primärtumor

Metaanalyse basierend auf 48 (überwiegend retrospektiven) Analysen:

Gepoolte relative Diskordanz

20% (95%CI 16-35%) für ER

33% (95%CI 29-38%) für PR

8% (95% CI 6-10%) für HER2

Wechsel der Rezeptorexpression von positiv zu negativ und von negativ zu positiv

4% and 14% für ER

46% and 15% für PR

13% and 5% für HER2

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

**Oxford / AGO
LoE / GR**

GnRH-A + Tamoxifen (vs. OFS od. Tam)	1a	A	++
Unterdrückung der Ovarialfunktion (OFS)	2b	B	+
Tamoxifen	2b	B	+
GnRH-A. + AI (first + second line)	2b	B	+
GnRH-A_(nalogon) + Fulvestrant	1b	B	+
GnRH-A.+ Fulvestrant + Palbociclib	1b	B	+
Aromataseinhibitoren ohne OFS	3	D	--

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

Guidelines Breast
Version 2016.1D

www.ago-online.de

Further
Information

References

Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

***Keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromataseninhibitors. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinientherapie bevorzugt ein nicht-steroidaler AI eingesetzt werden. MA[§]: Megestrol-Acetat**

**Oxford / AGO
LoE / GR**

➤ Fulvestrant 500 mg	1b	B	++
➤ Aromatase inhibitor (dritte Generation) **	1a	A	++
➤ Tamoxifen	1a	A	++
➤ Letrozol + Palbociclib	1b	B	+
➤ Fulvestrant 500 mg plus Palbociclib	1b	B	+
➤ Exemestan + Everolimus	1b	A	+
➤ Tamoxifen + Everolimus	2b	B	+
➤ MPA/MA[§]	1a	A	+/-
➤ Fulvestrant 250 mg + Anastrozol	1b	B	+/-
➤ Estradiol Valerat 2-6 mg täglich	2b	C	+/-
➤ Frühere Behandlungslinien wiederholen	5	D	+/-

Therapiealgorithmen nach adjuvanter Tamoxifentherapie

**Fulvestrant 500 oder
Nicht-steroidaler AI der
3. Generation oder Tamoxifen***

**Exemestan +
Everolimus**

**Fulvestrant 500 mg
+/- Palbociclib**

**Fulvestrant 500 mg
+/- Palbociclib**

**Exemestan +
Everolimus**

Tamoxifen

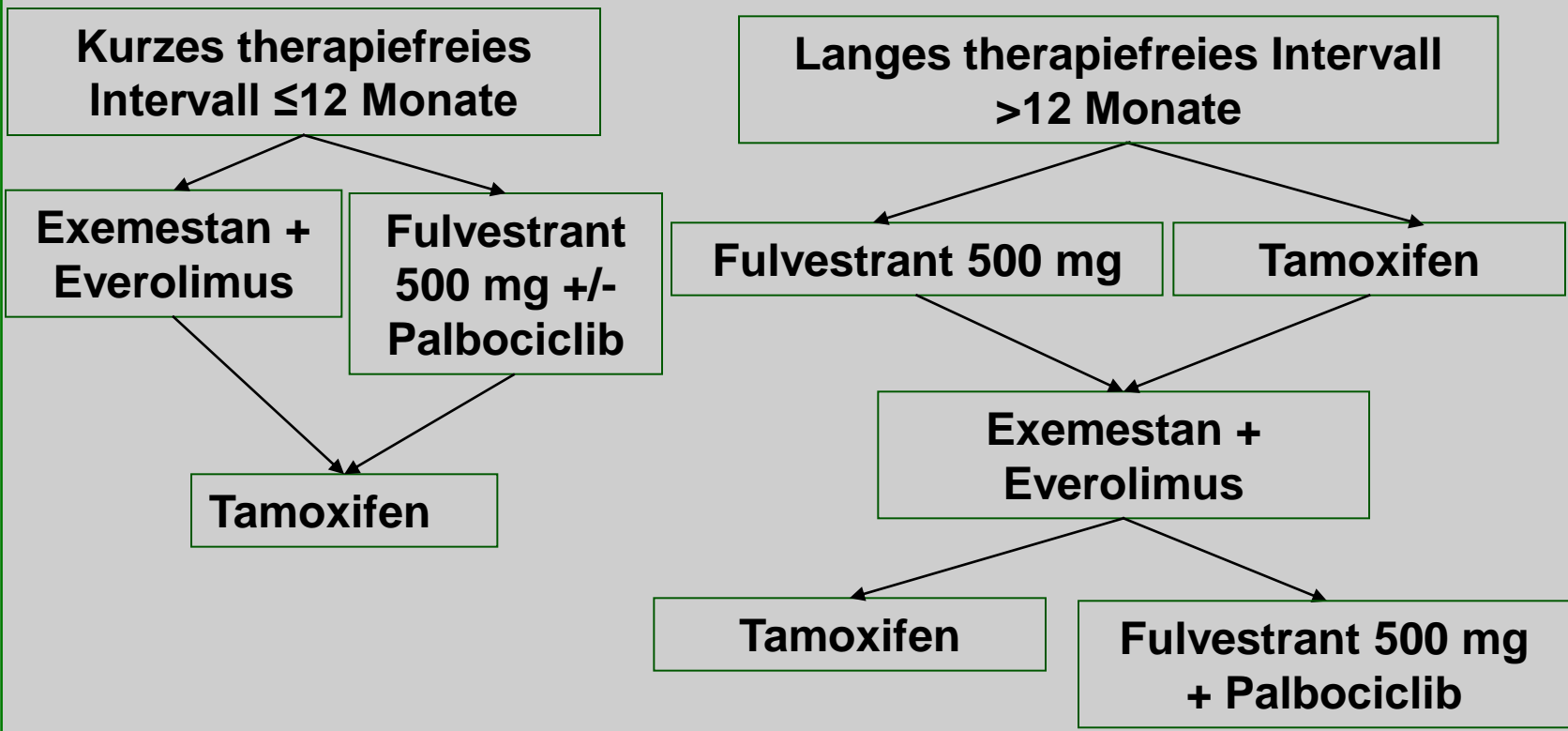
Tamoxifen

*(nach langem Therapie-freiem Intervall)

Therapiealgorithmen nach adjuvanter AI Therapie

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

Guidelines Breast
 Version 2016.1



www.ago-online.de

Further Information

References

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

Guidelines Breast
Version 2016.1



www.ago-online.de/

www.ago-online.de

Further
Information

References

**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit**