

Tumorkonferenz der Niedergelassenen

11. März 2008

Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms

Dr. med. J. Krockert
Leiterin des Brustzentrums



Sana Kliniken
GmbH & Co. KGaA

Gustav-Heinemann-Ring 133 | 81739 München
Tel. 089 678204-334 | Fax 089 678204-153
info@sana.de | www.sana.de



Einführung

- **Primäres Ziel** der adjuvanten Behandlung bei frühem MaCa sind die **Prävention von Rezidiven** und die **Kuration**.
- Der **Nutzen** von **Tamoxifen** zur Reduzierung von Rezidiven und Mortalität ist **etabliert**.
- Trotzdem sind auf lange Sicht **>2% Rezidive** pro Jahr zu verzeichnen und **>30%** der Frauen erleiden innerhalb von 15 Jahren einen **Krankheitsrückfall**.¹
- Klinische Studien konnten im Vergleich zur adjuvanten Therapie mit Tamoxifen für die **AI** eine **zusätzliche Reduktion** der **Rezidivrate** belegen.²⁻⁴
- Unbeantwortet bleibt z.Z. die Frage, **welches** medikamentöse Regime das **effektivste** ist.

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

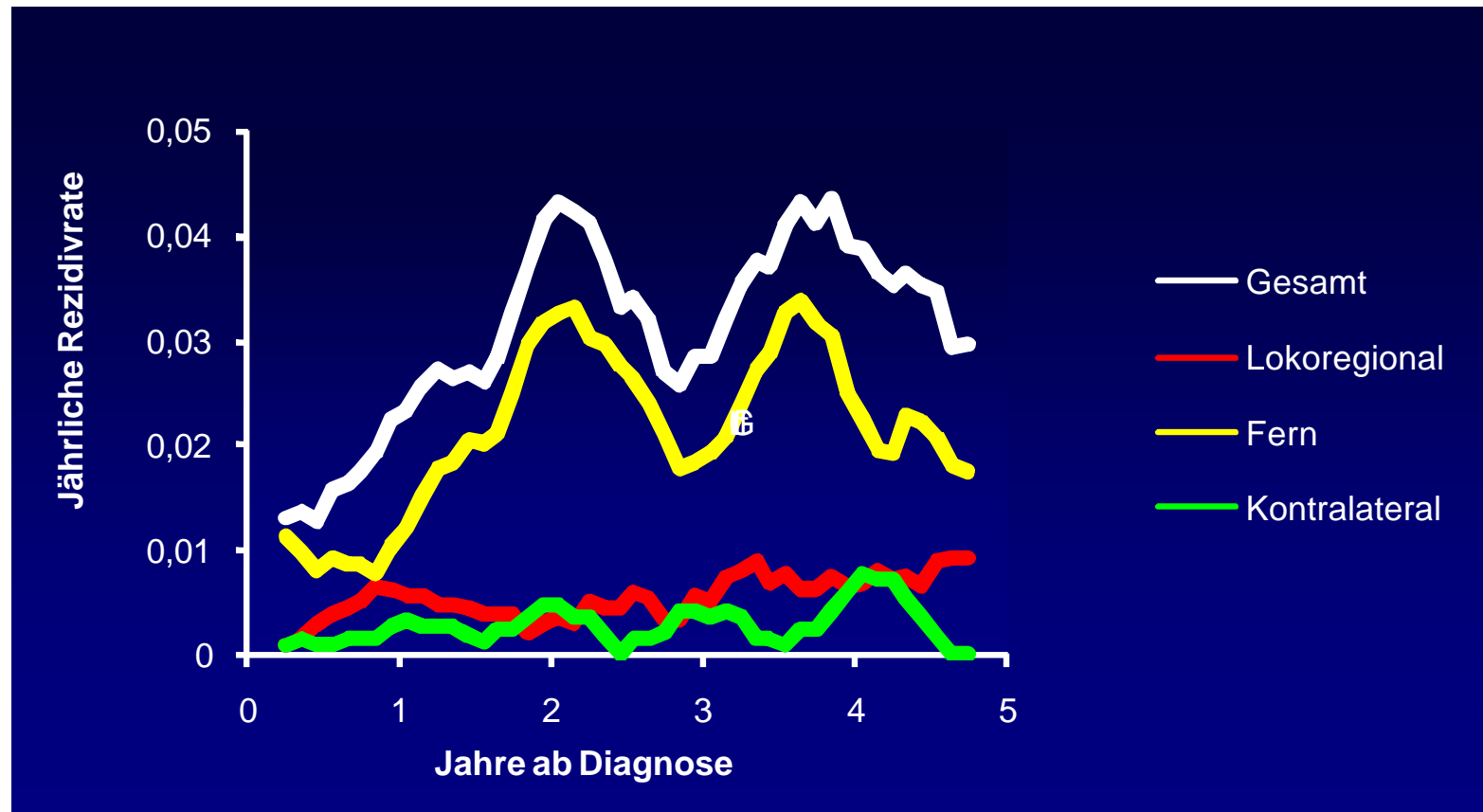
¹EBCTCG overview. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717

²ATAC Trialists' Group. *Lancet* 2005; 365: 60-62

³Coates et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92

⁴Coombes et al. *Lancet* 2007; 369: 559-70

Fernmetastasen – die Mehrzahl der Frührezidive



Kumulatives Rezidiv (%)

2,5 Jahre

5 Jahre

Gesamt

Fern

Lokoregional

Kontralateral

6,2

4,5 (73 %)

1,0 (16 %)

0,5 (8 %)

13,9

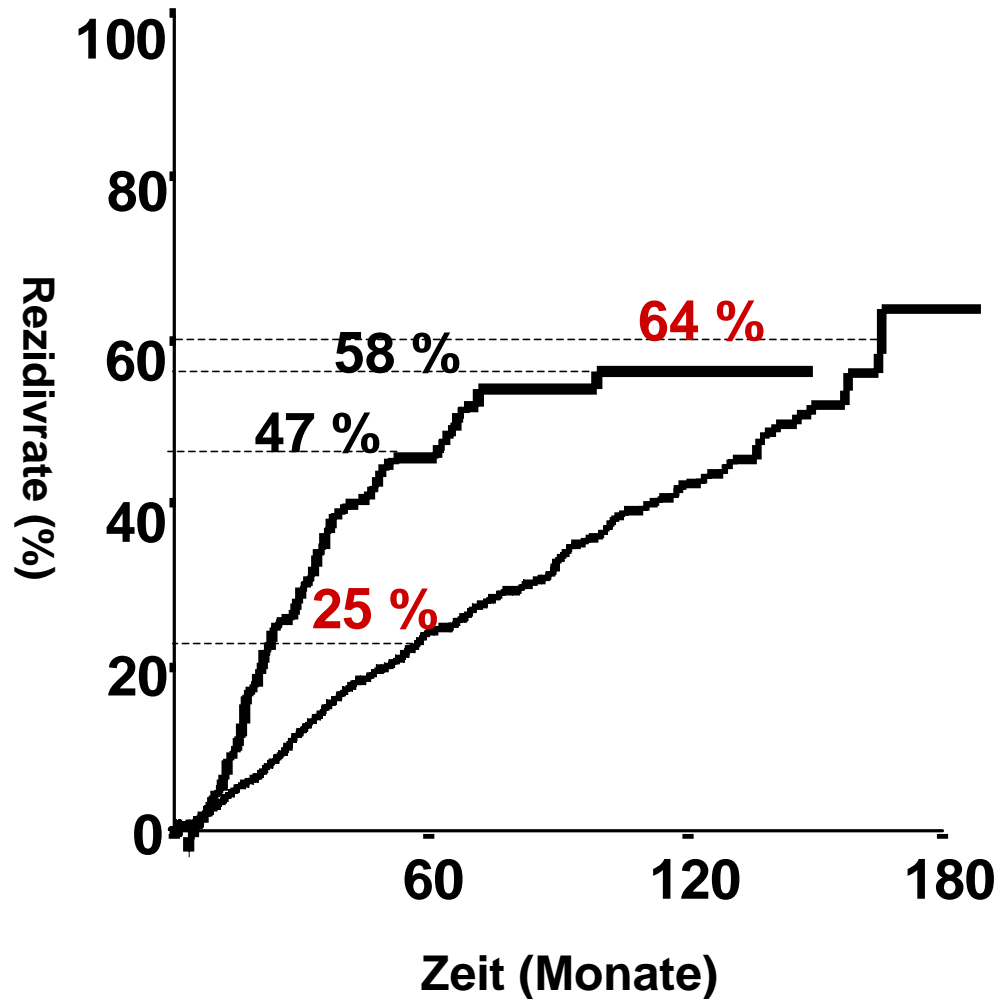
9,8 (71 %)

2,7 (19 %)

1,3 (9 %)

Mansell et al. SABCS 2007,
Abstract 3057

Hortobagyi: Rezidive bei HR+ Patn.



ER / PR neg.

→ 19 % der Rückfälle treten nach mehr als 5 Jahren auf

ER / PR pos.

→ 60 % der Rückfälle treten nach mehr als 5 Jahren auf

G. N. Hortobagyi, ASCO 2004 Abstract # 585

NSABP B-14

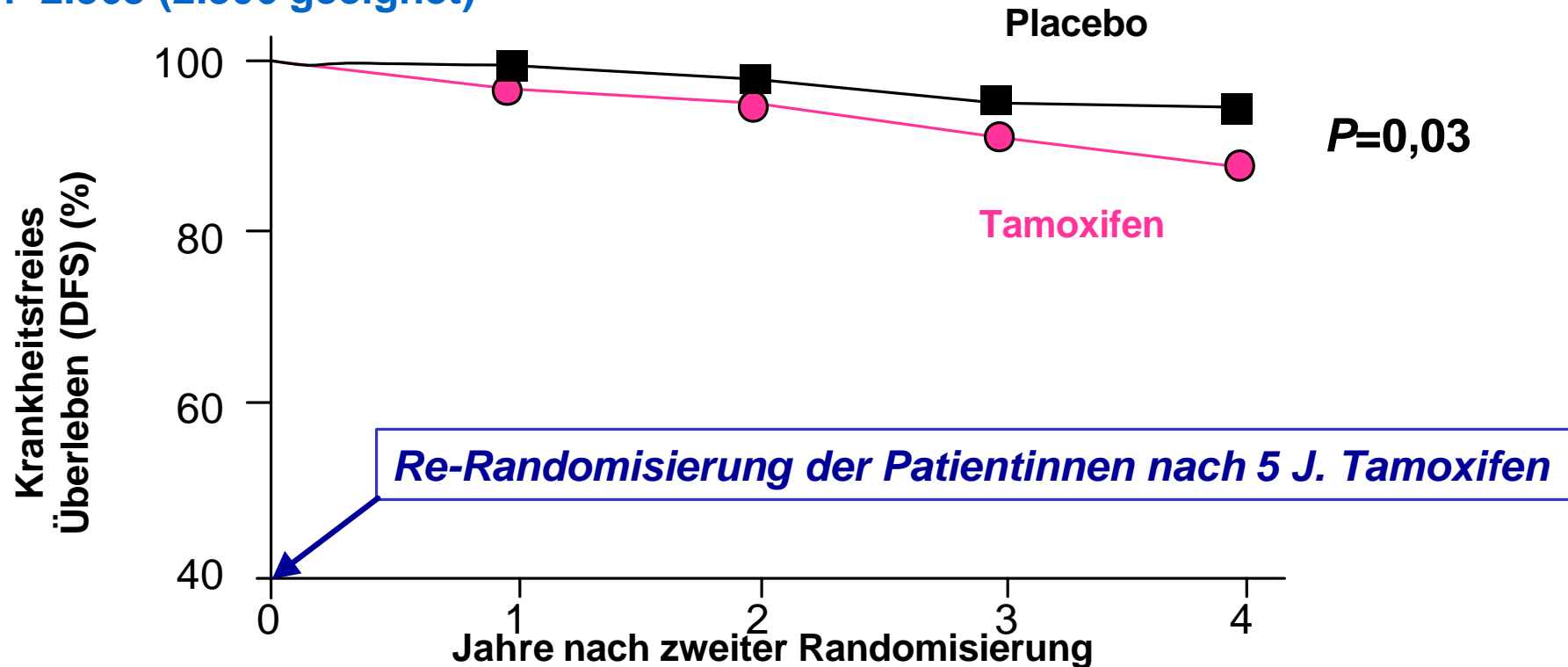
No Benefit of Extending Tamoxifen

	5 y Tam (N=593)	10 y Tam (N=579)	P Value
Disease-free survival	82%	78%	0.03
Overall survival	94%	91%	0.07

Fisher et al. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:684.

NSABP B-14: Wirkung auf DFS* bei 10 Jahren Tamoxifen vs. Abbruch bei 5 Jahren

n=2.363 (2.306 geeignet)



- Tamoxifen-Arm senkte auch das Gesamtüberleben (OS) ($P=0,07$)
- Tamoxifen verbunden mit höheren Risiken von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Venenthrombose und Endometriumkarzinom)

Fisher et al. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1529; Fisher et al. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:684.

*DFS = Disease free survival
(Krankheitsfreies Überleben)

ATLAS: 10 vs. 5 Jahre Tamoxifen

- 11.500 Patientinnen randomisiert nach 5 Jahren TAM
- Beobachtet für weitere 4-5 Jahre

Intervall seit Diagnose (Jahre)	Patientinnen-jahre	Rezidive	Jährliche Rezidivrate (% pro Jahr)
0 – 4	--	--	--
5 – 9	42.000	1.353	3 %
10 – 14	8.000	211	3 %
15 – 19	--	--	--

Peto R et al.: SABCS 2007, oral presentation # 48

AI-Studien - Übersicht

TAMOXIFEN

ANASTROZOLE

LETROZOLE

EXEMESTANE

Plazebo

*half of pts + amino-gluthetimide for 2 years

** no efficacy data



BIG 1-98

ATAC

IES

2-3 J.

ARNO

2 J.

ABCSG-8

ITA

2-3 J.

TEAM**

MA.17

5 J.

B-33

5 J.

ABCSG 6a*

5 J.*

Randomisation



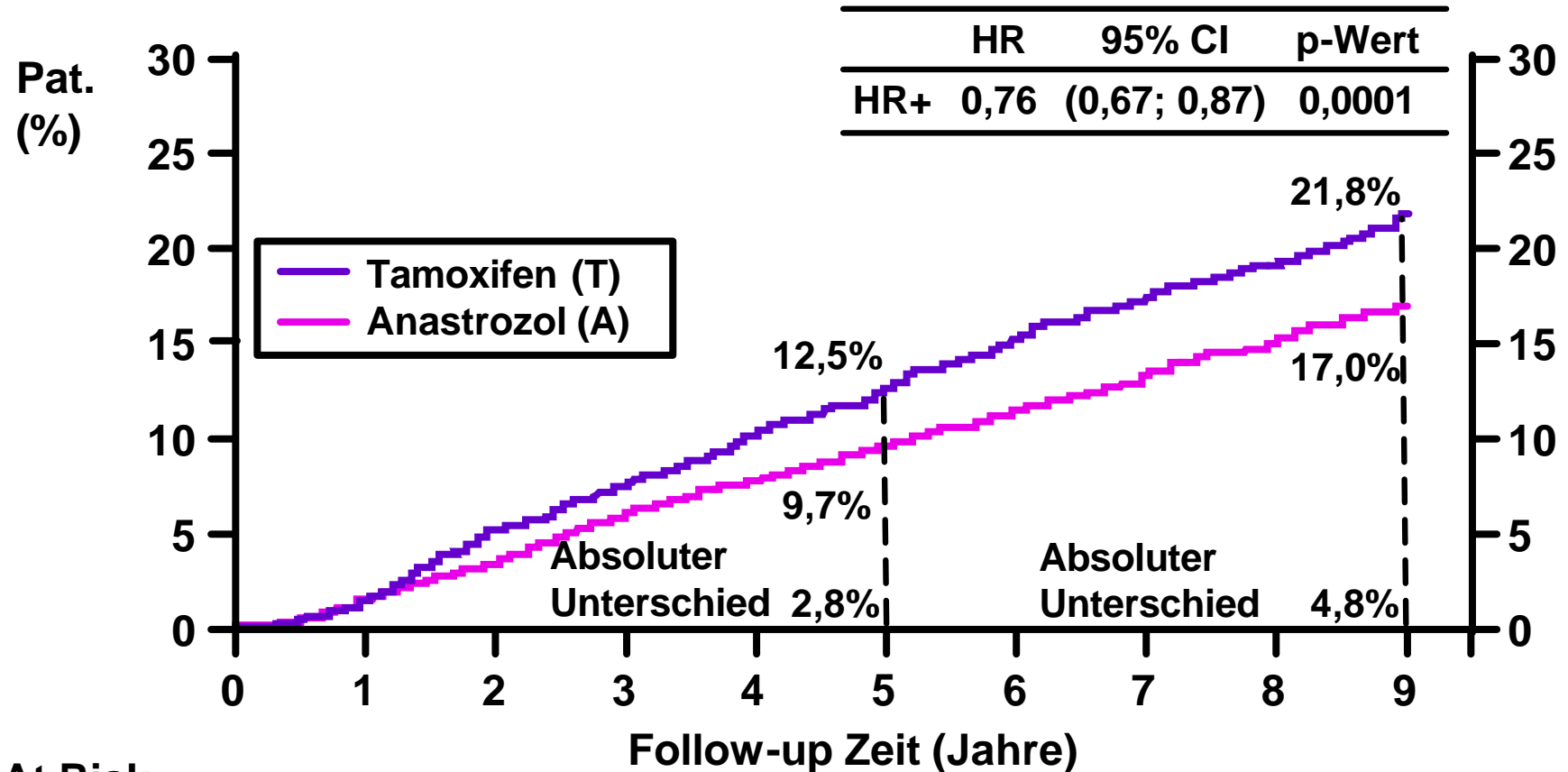
ATAC: Update Medianes Follow Up 100 Monate

- Alle **Therapien** vor dieser Auswertung **abgeschlossen**
- **Gesamtes Follow-up: 46.202 Frauenjahre**
(38% Steigerung seit letzter Analyse)
- **Gesamte Ereignisse: 1.704** (Steigerung 39%)
- **Compliance** für die Behandlung: **A 88%, T 87%**
- Studie weiterhin **verblindet**, auch nach Therapie
- **Durchschnittsalter** bei Auswertung: **72 Jahre**
bei Einschluss: **64 Jahre**

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC: Zeit bis zum Rückfall (TTR) HR+ Patn. (n=5.216)

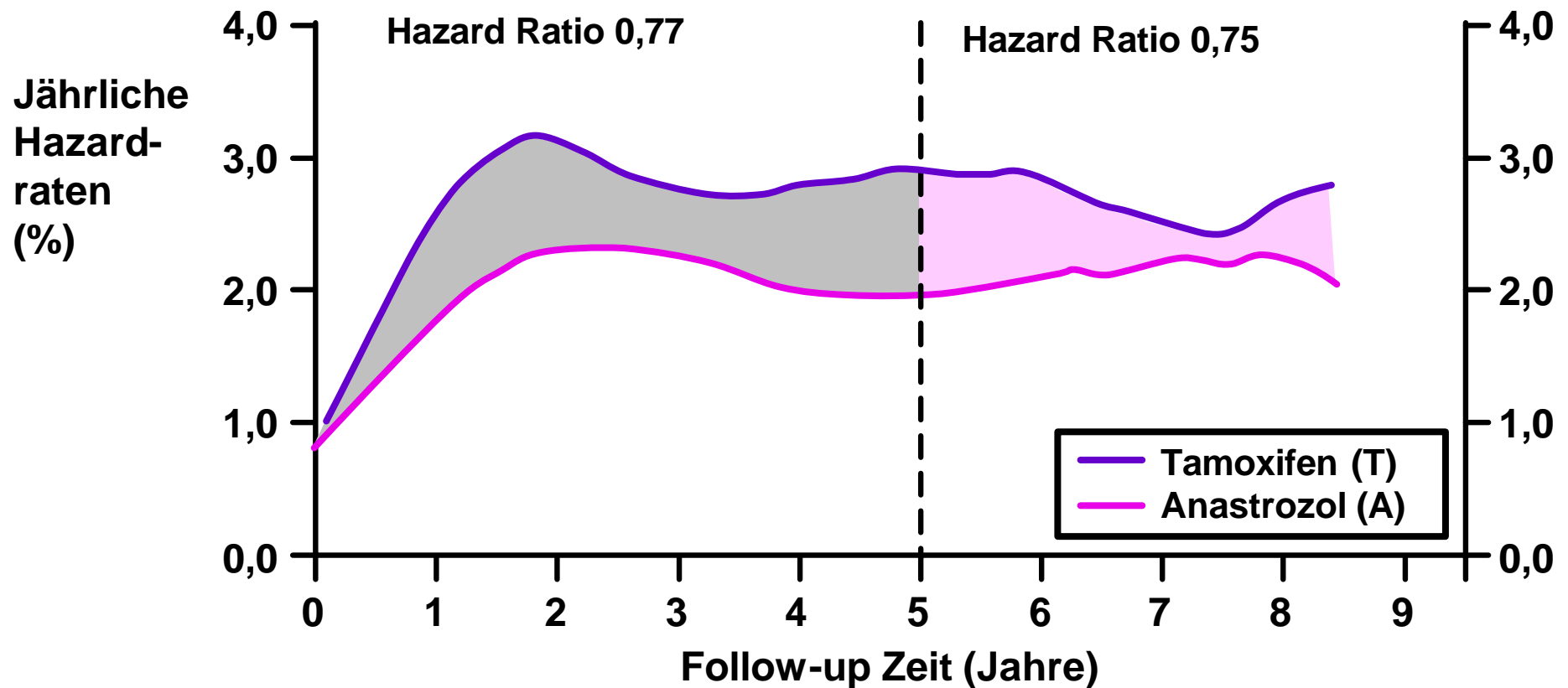
Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41



At Risk:

A	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1492	608
T	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547

ATAC: Zeit bis zum Rückfall (TTR) Geglättete Hazard Ratio HR+ Patientinnen



Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC: Carry Over-Effekt in die Posttherapie-Zeit HR+ Patientinnen

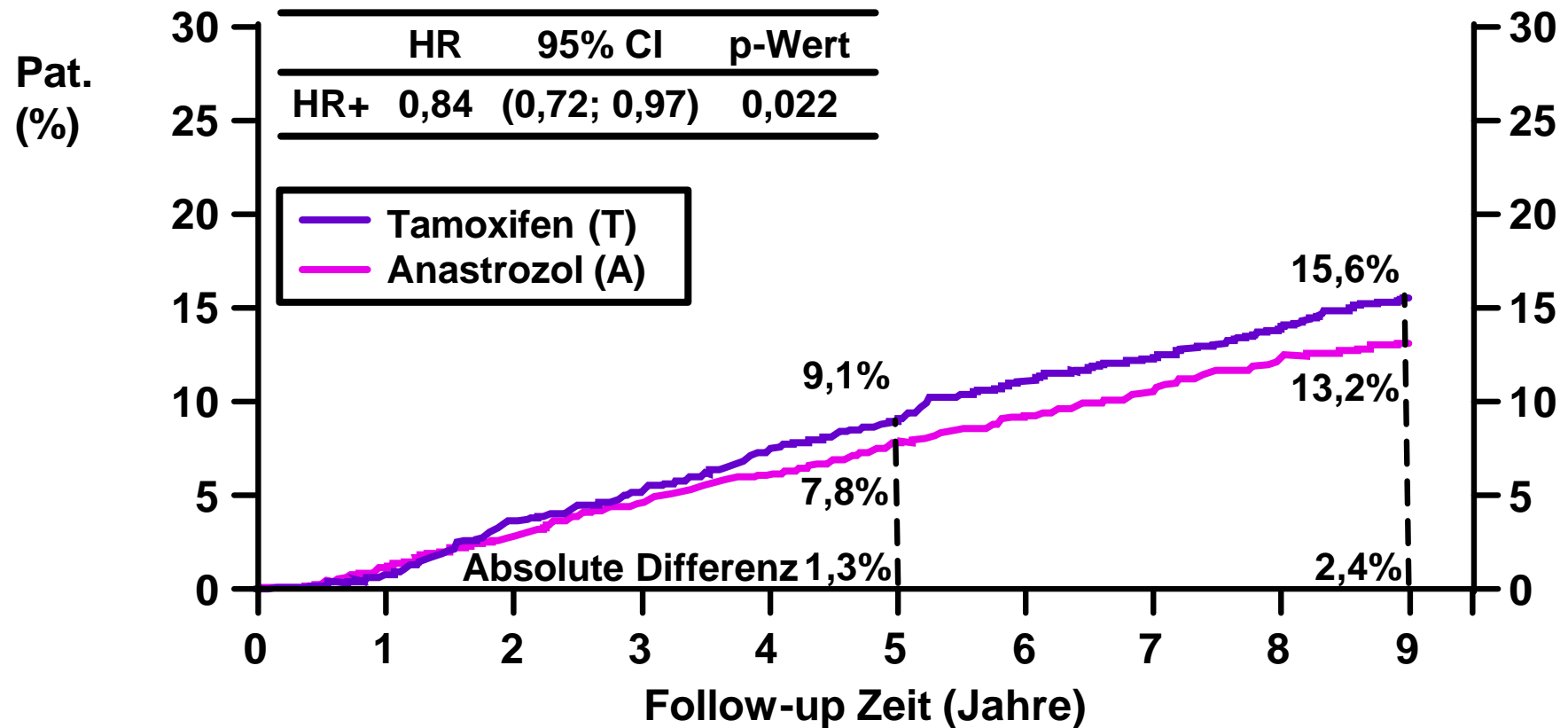
- Rückfallraten bleiben auch nach Abschluss der Therapie niedriger unter Anastrozol
- Der absolute Unterschied für Rückfälle (zw. A und T) vergrößert sich von 2,8% nach 5 Jahren auf 4,8% nach 9 Jahren
- Dieser überlegene Carryover-Effekt für Anastrozol vs Tamoxifen im Jahr 5-9: HR=0,75; 95% CI 0,61-0,94, p=0,01 ist statistisch signifikant
- Carryover-Effekt (Risikoreduktion) in den Jahren 5-9:
Tamoxifen: 33% (EBCTCG Overview¹)
Anastrozol (ca.): 50%

¹Early Breast Cancer Trialists' Group. Lancet 2005; 365: 1687-1717

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

Frauenklinik, Fanningerstraße 32 / 10365 Berlin / www.sana-kl.de

ATAC: Zeit bis zur Fernmetastasierung (TTDR) HR+ Patientinnen (n=5.216)



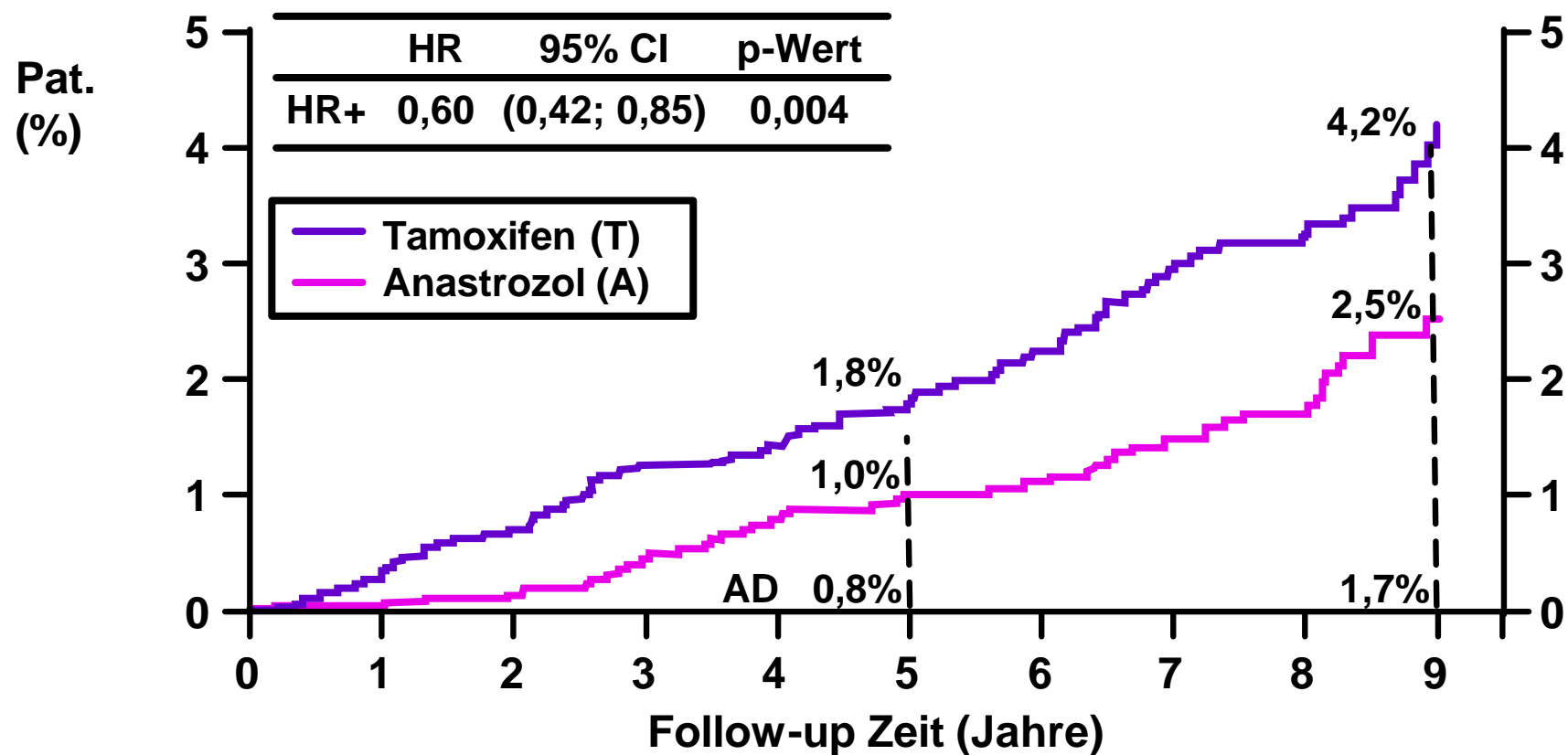
At Risk:

A	2618	2551	2470	2393	2320	2201	2042	1854	1536	636
T	2598	2533	2440	2363	2263	2151	1982	1809	1484	591

TTDR=Time to distant recurrence

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC: Kontralaterale Mammakarzinome HR+ Patientinnen (n=5.216)



At Risk:

A	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1493	608
T	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547

AD=Absolute Differenz

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC: Todesfälle nach Therapie (Safety-Population, n=6.186)

Todesursache	Anz. Patientinnen (%)	
	Anastrozol (n = 3.092)	Tamoxifen (n = 3.094)
Gesamte Todesfälle	629 (20)	624 (20)
Tod nach Rückfall	350 (11)	382 (12)
Tode ohne/vor Rückfall	279 (9)	242 (8)
Kardiovaskulär	67 (2)	66 (2)
Zerebrovaskulär	25 (0.8)	29 (0.9)
Zweitkarzinome (kein MCA)	84 (3)	60 (2)
Andere	103 (3)	87 (3)

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

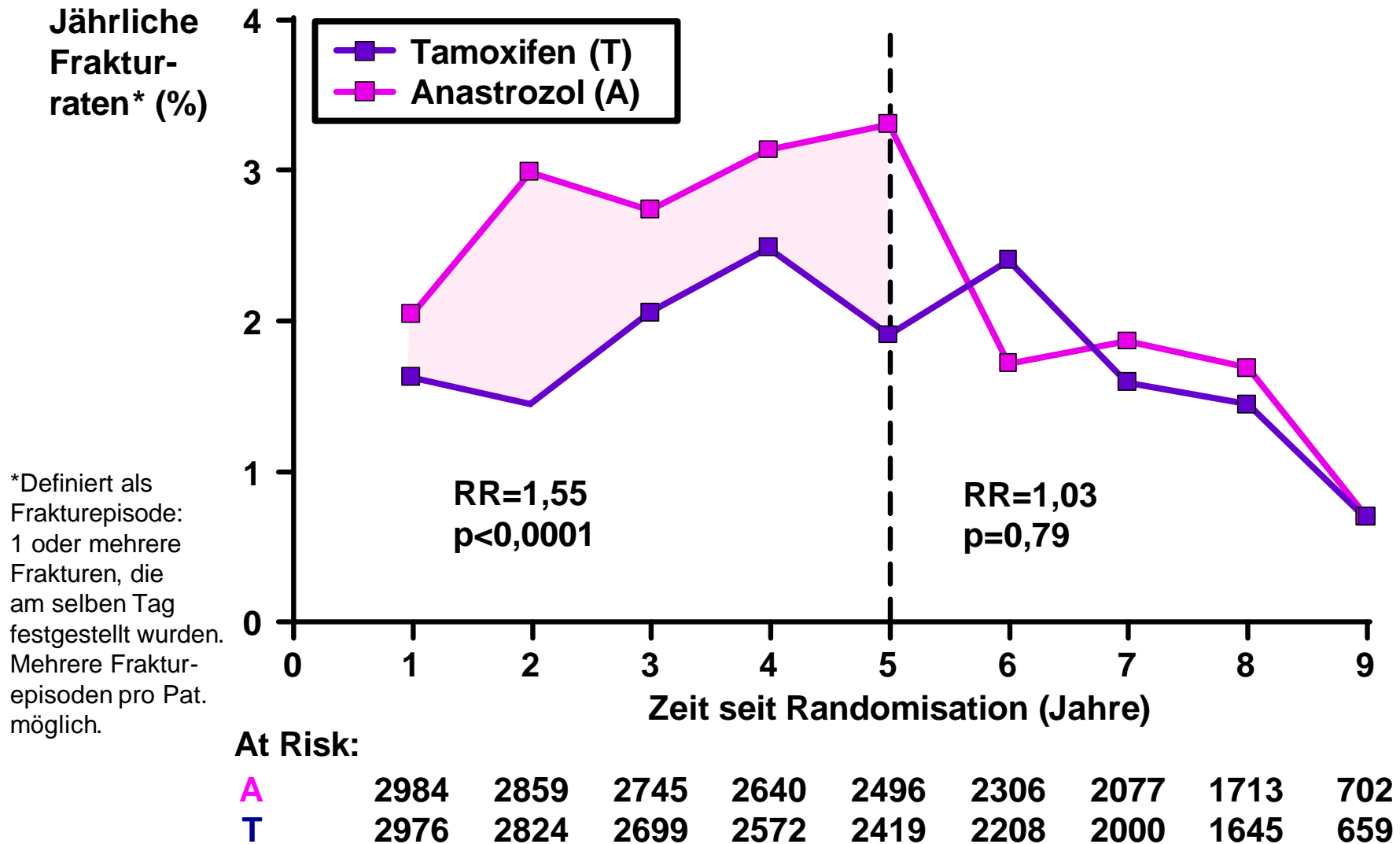
ATAC: Schwere Nebenwirkungen unter und nach Therapie (Safety-Population, n=6.186)

SAE	Unter Therapie		Nach Therapie	
	Anastrozol	Tamoxifen	Anastrozol	Tamoxifen
Therapie-bedingt	153 5%	284 9%	49	57
Endometriumkarzinom	4 0,1%	12 0,4%	1	12
Myokardinfarkt	34 1%	33 1%	26	28
Zerebrovaskuläres Ereignis	20 0,6%	34 1%	22	20
Fraktur*	375 12%	234 7,6%	146	143

*Definiert als Frakturoisode: Diese umfasst eine oder mehrere Frakturen, die an dem selben Tag aufgrund einer Meldung einer (schweren) Nebenwirkung (AE/SAE) festgestellt wurden. Eine Patientin konnte eine oder mehrere Frakturoisoden haben.

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC: Frakturraten * im Studienverlauf



*Definiert als Fraktürepisode: 1 oder mehrere Frakturen, die am selben Tag festgestellt wurden. Mehrere Fraktürepisoden pro Pat. möglich.

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

Zusammenfassung: Effektivität

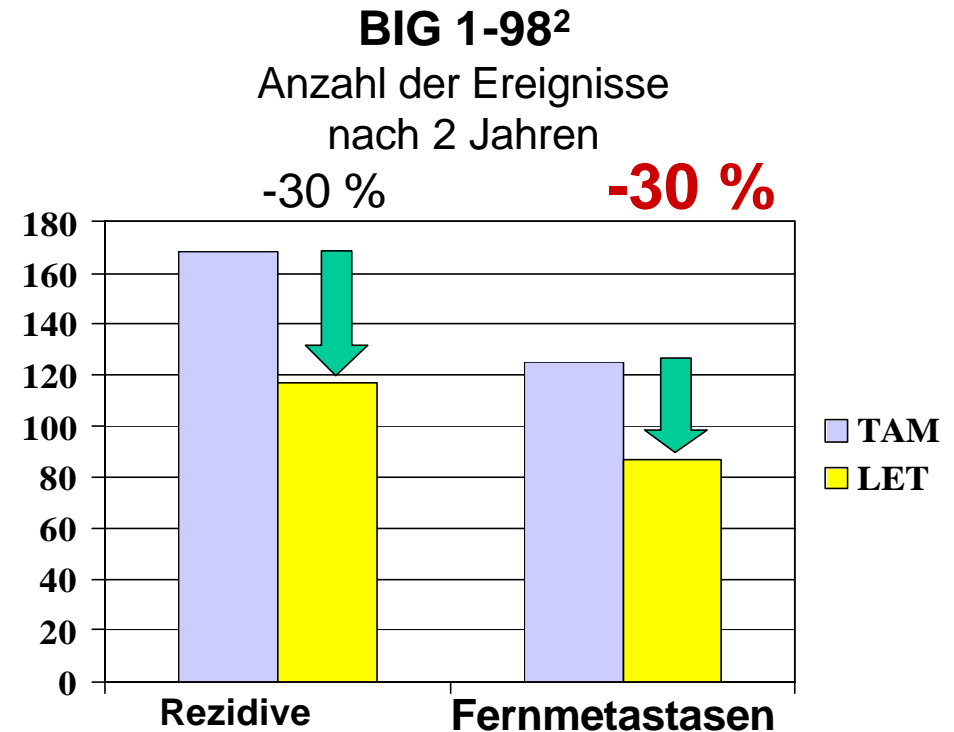
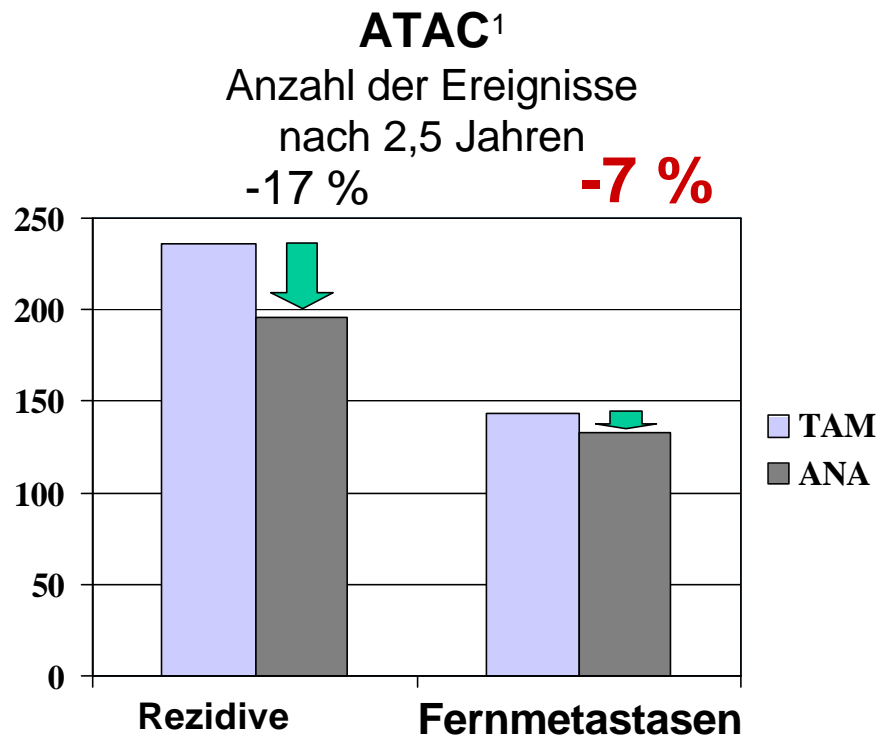
- **Nach 100 Monaten medianem Follow-up ist Anastrozol dem Tamoxifen in der Verhinderung von Brustkrebsrückfällen signifikant überlegen.**
- **Die absoluten Unterschiede für die Rückfälle steigen auch nach Beendigung der Therapie weiter an.**
- **Dies ist der erste Beleg eines signifikanten Carryover-Effektes für einen AI**
 - **HR+ Population: 2,8% nach 5 Jahren → 4,8% nach 9 Jahren**
 - **Hazard Ratio A versus T (Jahre 5-9) = 0,75 (p=0,01)**

Modifiziert nach Forbes, SABC 2007 # 41

ATAC

? Warum kein Unterschied im Überleben ?

Reduktion des Risikos früher Fernmetastasen in adjuv. AI-Upfront-Studien



AI reduzieren frühe Fernmetastasen in den ersten 2 bis 2,5 Jahren nach OP

1. Houghton et al. Presented at: ESMO 2006, Istanbul, Turkey. Abst #243.
2. Mauriac et al. *Ann Oncol.* 2007;5:859.

MA.17: Zusammenfassung Wirksamkeit

	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	Fernmetastasenfreies Überleben (DDFS)	Gesamtüberleben (OS)
Pat. Nodalstatus+	HR 0,61* (95 % CI, 0,45-0,84)	HR 0,53* (95 % CI, 0,36-0,78)	HR 0,61* (95 % CI, 0,38-0,98)
Alle Patientinnen	HR 0,58; P<0,001	HR 0,60; P<0,002	HR 0,82+; P=0,3
Pat. Nodalstatus–	HR 0,45* (95 % CI, 0,27-0,75)	HR 0,63 (95 % CI, 0,31-1,27)	HR 1,52 (95 % CI, 0,76-3,06)

Die erweiterte adjuvante Letrozol-Therapie verringerte signifikant das Gesamtrezidivrisiko um 42 % (4,2 % absolute Reduzierung) und das Risiko der Entwicklung von Fernmetastasen um 40 % im Vergleich zu Placebo.

*Statistisch signifikanter Nutzen von Letrozol.
HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall.

+Absoluter Anstieg von 0,4 % für Letrozol.

Goss et al. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1262.



Aromatase Inhibitors In Adjuvant Therapy:

Overview over Published Trials: upfront and extended therapy

Trial	Source	AI	Indication	Pts	F/U mo	DFS/BCFS/TTR/TTDR/CBC	OS	Side Effects	Remarks
ATAC	ATAC Trialists' Group 2005	A	upfront vs T	6241	100	DFS HR 0.85, p=0.003* TTR HR 0.76, p<0.0001* TTDR HR 0.84, p=0.022* CBC HR 0.60, p=0.004*	ns	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+ (Dowsett 2006) QoL → (Cella 2005)
BIG 1-98	BIG 1-98 Collaborative Group 2005	L	upfront ² vs T	8010	26	DFS HR 0.81, p<0.01 TTR HR 0.72, p<0.01 TTDR HR 0.73, p<0.01	ns	SAE T=L gyn AE T>L TE T>L CE L>T SE L>T	„switch“ part of BIG 1-98 not yet evaluated; L>T in particular in case of N+, Cx or no Rx
BIG 1-98	Coates 2007	L	updfnront vs T	4922	51	DFS HR 0,82, p=0,007 TTR HR 0,78, s TTDR HR 0,81,s	ns	CE all grades L=T CVE L>T TE L<T SE L>T	Only monotherapy arms
Extended	Adjuvant		Therapy						
MA 17	Goss 2005	L	extended after 5y T vs P	5170	30	DFS HR 0.58, p<0.01 TTDR HR 0.60, p<0.01 CBC HR 0.63, p=0.13	HR 0,61 in N+, p=0,04	CE L=P SE L>P	QoL↓ (Whelan 2005) Lipids → (Wasan 2005)
ABSCG6a	Jakesz 2005	A	extended after 5y T vs Nil	856	62	DFS HR 0.642 p=0.031	ns		
NSABP-B33	Mamounas 2006	E	Extended after 5y T Vs P	1598	30	DFS HR 0,68 p=0,07 RFS HR 0,44 p= 0,004	ns	SE E=P after 6 Mo	Grad 3 AE E>P 9%vs3%, p=0,03

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 Inhibitors In Adjuvant Therapy:

Overview over Published Trials: Switching/sequential trials

Trial	Source	AI	Indication	Pts	F/U mo	DFS/BCFS/TTR/TTDR/CBC	OS	Side Effects	Remarks
IES	Coombes 2006	E	switch after 2-3y T vs T	4742	55	DFS HR 0.76, ITT p<0.01 DFS HR 0.75, ER+/u BCFS HR 0.76, ITT, s BCFS HR 0.75, ER+/u TTDR HR 0.83, ITT, s TTDR HR 0.82 ER+/u, s	HR 0,85 ITT, ns HR 0,83 ER+/u, s	gyn AE T>A TE T>E SE E>T diarrhea E>T	Random after 2-3y T, only pts. relapse-free after 2-3 y T were included
ITA	Boccardo 2005	A	switch after 2-3y T vs T	448	52	DFS HR 0.42, p<0.01 TTR HR 0.43, p<0.01 TTDR HR 0.57, p=0.06	ns	SAE T>A	Random after 2-3y T, only pts. relapse-free after 2-3 y T were included
ABSCG8 ARNO95	Jakesz 2005	A	switch after 2y T vs T	3224	28	DFS HR 0.59, p<0.01 TTR HR 0.60, p<0.01 TTDR HR 0.61, p<0.01	ns	TE T>A SE A>T	
ABSCG8	Jakesz 2005	A	switch after 2y T vs T	2529	31	DFS HR 0.61, p=0.01 TTDR HR 0.68, p=0.11 CBC HR 0.45, p=0.07	ns	TE T>A SE A>T	Analysis of switch data only, random upfront
ARNO 95	Kaufmann 2006	A	switch after 2y T vs T	979	30	DFS HR 0.58, p<0.01 DFS HR 0.66, p=0,049	HR 0,53, p=0,045	SAE T>A 30,8 vs 22,7 %	No chemotherapy, random after 2 y T; only pts relapse-free after 2 y T were included
Meta-analysis									
ARNO95 ABSCG8 ITA	Jonat 2006	A	switch (2-3y T)	4006		DFS HR 0.59, p<0.01	HR 0.71, p=0.04		with heterogeneity

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

AGO Leitlinien 2008

Klinische Empfehlungsgrade

- ++** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin **von großem Vorteil**, kann **uneingeschränkt empfohlen** werden und **solte durchgeführt** werden.

- +** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin **von eingeschränktem Vorteil** und **kann durchgeführt** werden.

- +/-** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat **bisher keinen Vorteil gezeigt** und **kann in Einzelfällen durchgeführt** werden. Aufgrund der Datenlage kann **keine eindeutige Empfehlung** ausgesprochen werden.

- Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention **kann für die Patientin von Nachteil** sein und sollte **eher nicht durchgeführt** werden.

- -** Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention **ist von Nachteil** und sollte **auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen** werden.

AGO Leitlinien 2008

Adjuvant endokrine Therapie - postmenopausal



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Diagnosis And Treatment Of Patients
With Primary And Metastatic Breast Cancer

Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients

Oxford / AGO
LOE / GR

Responsive & doubtful: Endocrine therapy ++	1a	A	
Endocrine therapy sequentially after CT	2b	C	++
Non-responsive: No endocrine therapy	1a	A	++



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

Assessment of steroid hormone receptor status

Oxford LOE: 1

GR: A

AGO: ++

Endocrine responsiveness:

Immunohistochemistry (ER and /or PgR)

- Endocrine non responsive 0% pos. cells
- Doubtful endocrine responsive 1-9% pos. cells
- Endocrine responsive ³ 10% pos. cells
- status unknown \mathbb{P} endocrine responsive



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

Tamoxifen / aromatase inhibitors (AI)

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ Tamoxifen* 20 mg/d for 5 yrs	1a	A	++
➤ Aromatase inhibitors	1b	A	++
➤ Tamoxifen in combination with AI	1b	B	--



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHE
LEHREN
HEILEN

Tam / AI: Therapy duration and sequencing

	Oxford / AGO LOE / GR		
➤ Tam 5 (instead of 2 or 1) yrs	1a	A	++
➤ Anastrozole or Letrozole 5 yrs*	1b	B	++
➤ Being disease free after 2-3 yrs Tam: Exemestane or Anastrozole for pts.**	1b	B	++
➤ Duration of AI up to 5 yrs	5	D	+/-***
➤ Re-Initiation Tam (if therapy < 5 yrs)	2b	B	+

So far, no conclusive data to favour either upfront or sequential AI !

* so far no OS advantage shown ** Up to a total of 5 yrs of endocrine therapy

***study participation recommended



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0



Endocrine therapy after 5 years of tamoxifen

	Oxford / AGO LOE / GR		
Letrozole 5 yrs	1b	A	+
➤ node-positive disease	1b	B	++
➤ long tamoxifen-free interval (up to 30 months)	4	D	+
Anastrozole 3 yrs	2b	B	+
Exemestane 5 yrs	2b^a	B	+
Tam > 5 yrs	2b^a	C	+



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HILFEN

Diagnosis and Treatment of Patients with
Primary and Metastatic Breast Cancer

Adjuvant Endocrine Therapy In Premenopausal Patients



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
HILFT
HILFEN

Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients

Assessment of menopausal status:

	AGO
➤ Menstruation history	+
➤ FSH, E2	++



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

Adjuvant endocrine therapy in premenopausal patients

**GnRH - A = Ovaryectomy =
Radiotherapy**

Oxford LOE : 4

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Adjuvant endokrine Therapie - prämenopausal



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie

in der DKG e.V.

ZEBRA
Guidelines Breast
2008 Version 1.0
(n=1640)

Castration vs CMF

			F-up.	ER+	ER-
	GOS 2y vs CMF	N+	6 y.	ns	CMF
Jonat et al, JCO 2002 20:4628-35					
Scottish CTBG ICRF Breast Unit (n=332)	Castration vs CMF	N+	12 y.	Castrat.	CMF
SCTBG, Lancet 1993 341:1293-8					
Ejlertsen (n = 732)	Castration vs CMF	N+ u/o T>5cm	5 y.	Total n.s.	
Ejlertsen et al, Proc.ASCO 1999					



Adjuvant endokrine Therapie - prämenopausal



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

IBCSG VIII
(n=1063)
Guidelines Breast
2008, Version 1.0

Castration vs CMF

		F-up.	ER+	ER-
	GOS 2 y. vs. CMF vs. CMF + GOS 2y.	5,7 y.	ER neg: ER pos:	CMF ns
		IBCSG, J of Nat Cancer Instit, 2003		
Table (n=600)	Leuprolide (3mo.) vs CMF	N+	ns	
		P.Schmid et al, JCO 2007		
GABG IV A	GOS 2y. vs. 3 x CMF	N -	ns	ns
		ASCO, 2004, von Minckwitz		
GABG IV B	(EC)+CMF vs +/- GOS 2y.	N +/-	ns	ns
		ASCO, 2004, Kaufmann		

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

Castration + TAM vs chemo

Boccardo et al, JCO 2000 18:2718-27

CMF 6x vs Gos 2 y. + TAM 5 y.	N=244	F-up 76 mo.	DFS / OS ns
----------------------------------	-------	----------------	----------------

Jakesz et al, JCO 20:4621-27

CMF 6x vs Gos (3y) + TAM (5y)	N=1088	F-up 60 mo.
----------------------------------	--------	----------------

- Lokoreg GOS + TAM > CMF p = 0,015
- DFS GOS + TAM > CMF p = 0,037
- OS GOS + TAM > CMF ns





Castration + chemotherapy

			F-up	OAS
© AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. EBCTCG Metaanalyse (n=900) Guidelines Breast 2008 Version 1.0	CMF + GOS 2y. vs CMF		15 y.	ns Peto, 2002
Ludwig Group 1985 327 Women	CMF + Ox CMF	LK > 3	13 y.	n.s.
IBCSG VIII (n=1063)	GOS 2 y. CMF CMF + GOS 2y. vs		5,7 y.	ER neg: CMF ER pos: n.s. IBCSG, J of Nat. Cancer Instit. 2003
INT 0101 (n=1504)	CAF CAF + GOS 2y. (CAF + GOS + TAM)		9,6 y.	n.s. Proc. ASCO 2003

Adjuvant endokrine Therapie - prämenopausal



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

Chemo + castration + TAM vs castration + TAM

IBCSG 11-93

174 prämenopausale Pat. N+ ER/PR+

- Castrat + AC(4x) + TAM vs Castrat + TAM
- median f-up 4,1 y.
- Castrat: OP (26%) RAD (11%) GnRH-a (63%)

➤ DFS	86	88	ns
➤ OS	92	96	ns



Thürlimann St. Gallen 2001



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

Adjuvant Effect of Tamoxifen in Premenopause

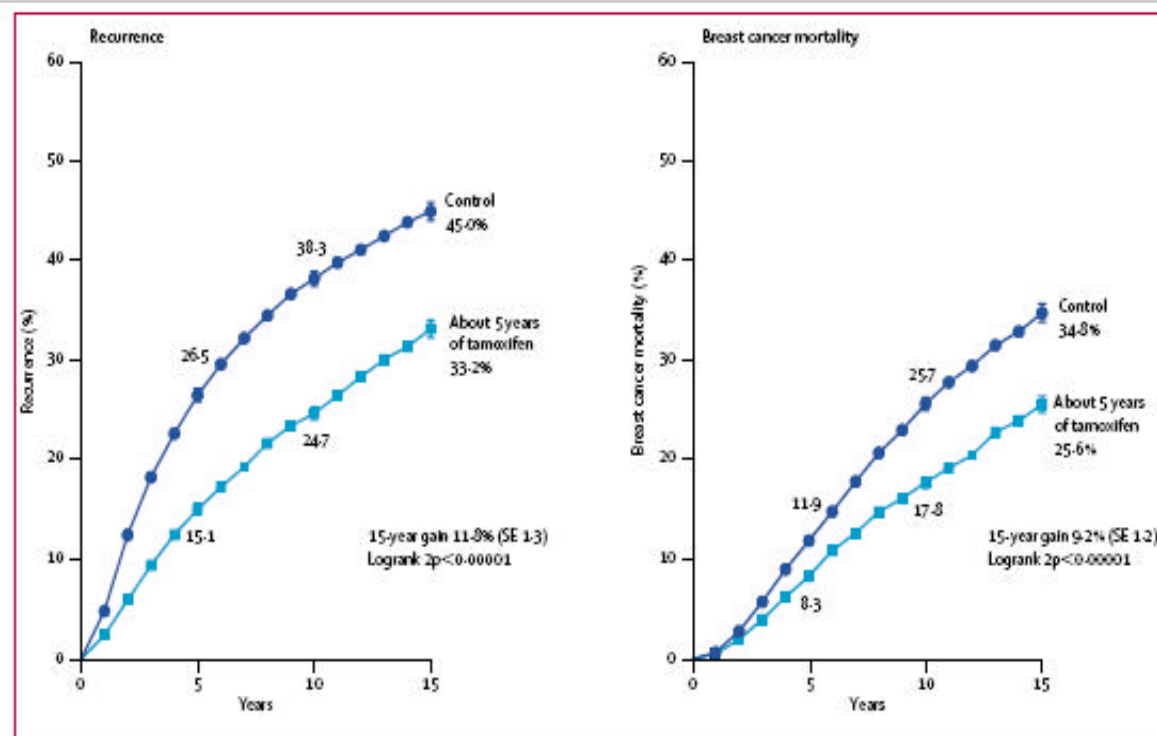


Figure 8: About 5 years of tamoxifen versus not in ER-positive (or ER-unknown) disease: 15-year probabilities of recurrence and of breast cancer mortality. 10 386 women; 20% ER-unknown, 30% node-positive. Error bars are $\pm 1SE$.

EBCTCG, Lancet 2005 May;365(9472):1687-717.





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

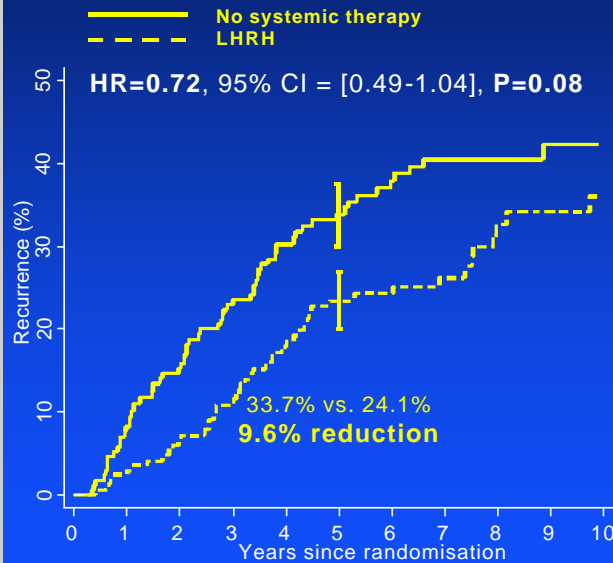
Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

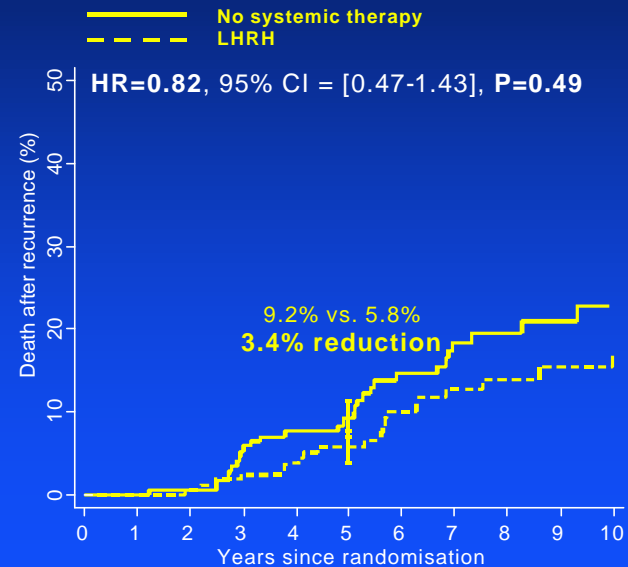
Keine systemische Therapie +/- LHRHa

No systemic therapy ± LHRH (n=338)

RECURRENCE



DEATH AFTER RECURRENCE





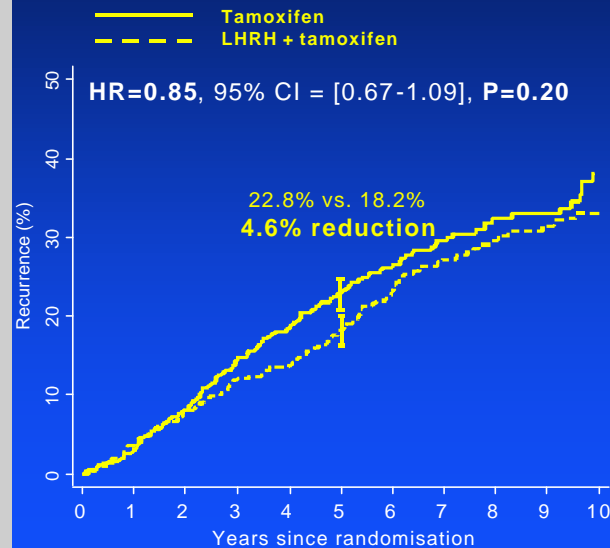
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

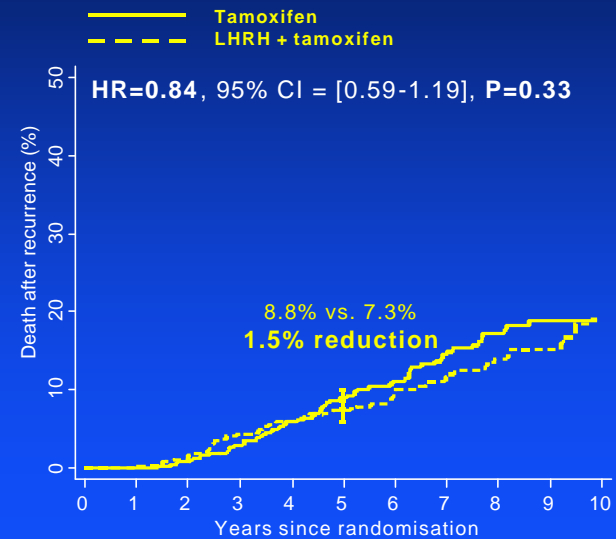
TAM vs. TAM + LHRHa

Tamoxifen ± LHRH (n=1013)

RECURRENCE



DEATH AFTER RECURRENCE



FORSCHEN
LEBEN
HEILEN



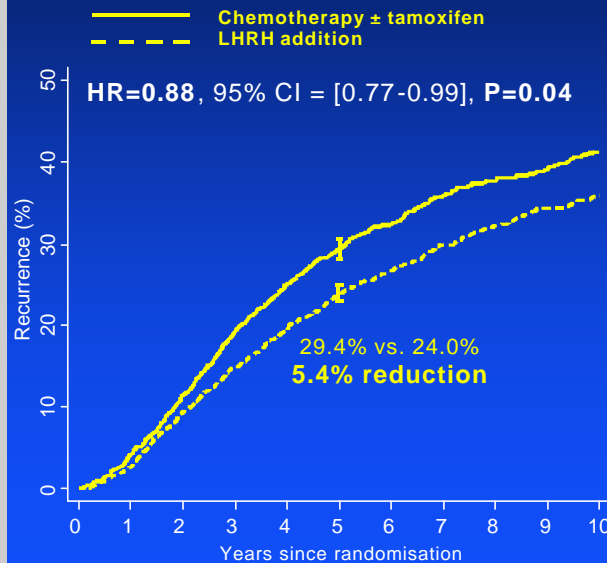
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

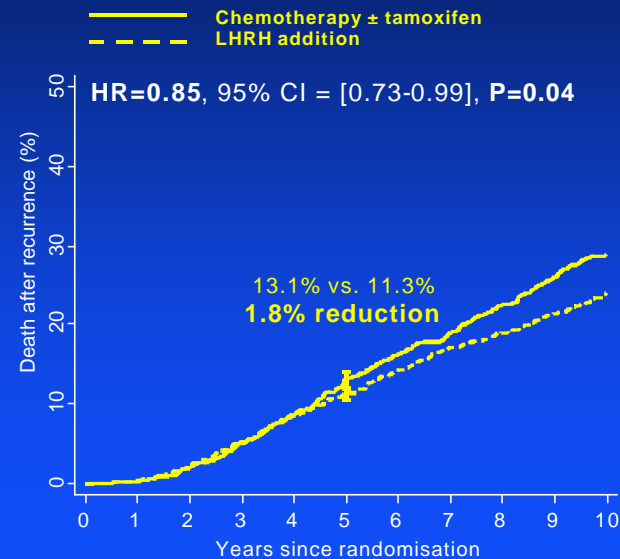
Chemo +/- Tam + LHRHa

Chemotherapy (\pm tam) \pm LHRH (n=3307)

RECURRENCE



DEATH AFTER RECURRENCE



FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



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

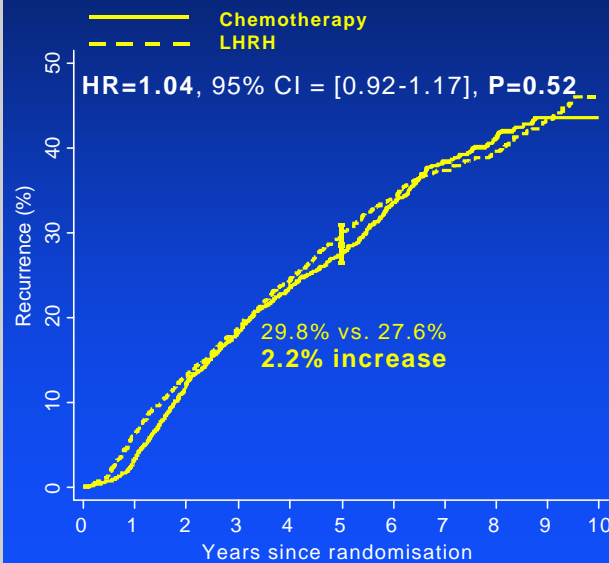
Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

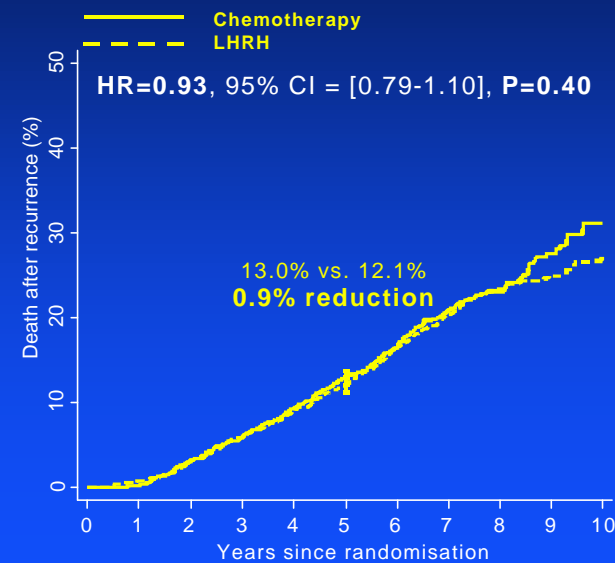
Chemo vs LHRHa

Chemotherapy vs. LHRH (n=3184)

RECURRENCE



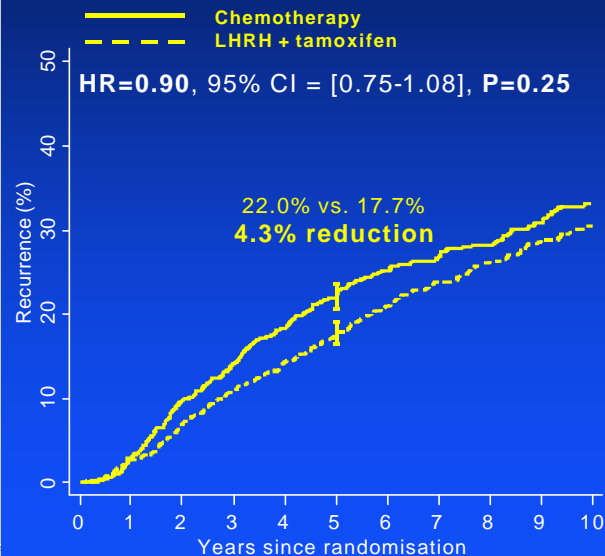
DEATH AFTER RECURRENCE



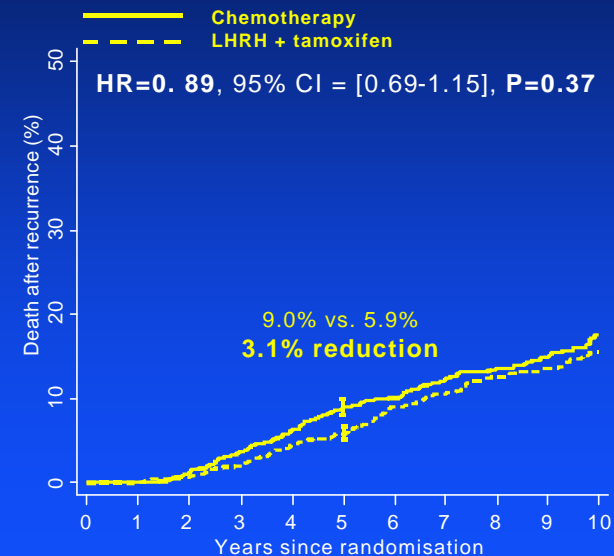
Chemo vs LHRHa+TAM

Chemotherapy vs. LHRH + tam (n=1577)

RECURRENCE



DEATH AFTER RECURRENCE



© AGO e. V.
in der DGGG e.
sowie
in der DKG e.V.
Guidelines Breast
2008 Version 1

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

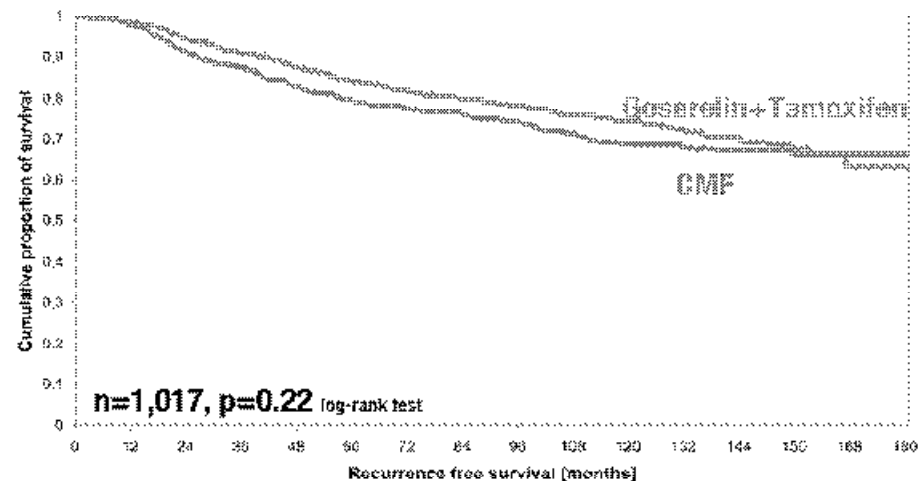


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

Ergebnisse - RFS

Recurrence-free survival by treatment



➤ **Kein sign. Vorteil mehr.**

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



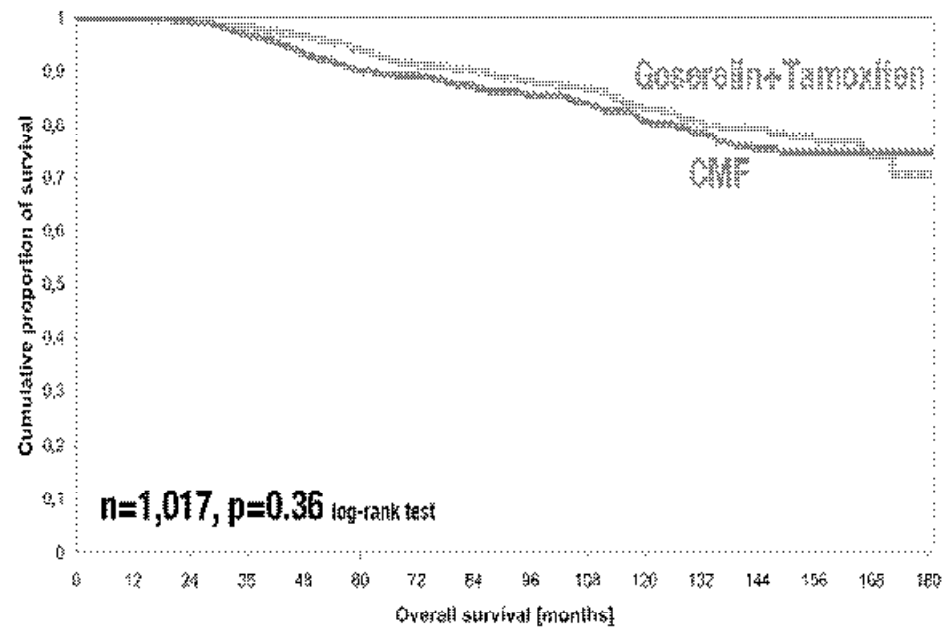
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Ergebnisse - OAS

Overall survival by treatment



© 2008 AGO, DGGG, DKG, Sana Kliniken

88 Gesamt 15

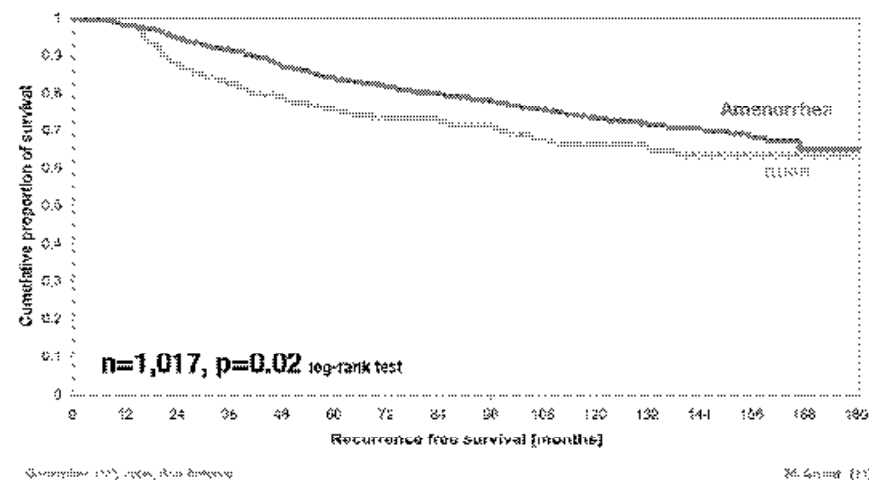
Einfluss der Amenorrhoe



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

All patients: RFS TIA vs. none



- Ähnlicher Kurvenverlauf auch für OAS (ns; $p=0,26$)

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



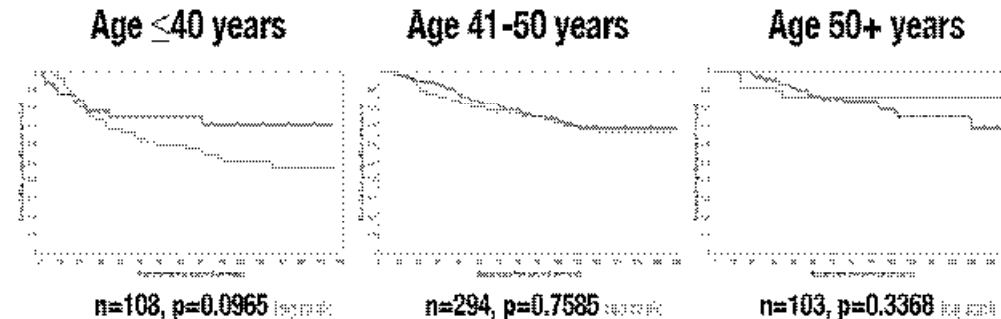
© AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Einfluss der Amenorrhoe (TIA)

CMF patients: Interaction Age / TIA



- The prognostic impact of treatment-induced amenorrhea originates from the patient subgroup of less than 40 years of age.

Quelle: Goss 1997, 2000; Sma Ailawati

J. G. O'Neill (10)



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHE
LEHREN
HEILEN

Chemo-endocrine treatment in premenopausal patients

	Oxford / AGO LOE / GR	
➤ Standard therapy:		
➤ Chemotherapy	1a A	++
➤ Endocrine responsive tumors		
➤ and / or endocrine therapy	1a A	++

Indication for endocrine or chemo-endocrine therapy depends on the individual risk of recurrence

Adjuvant endokrine Therapie - prämenopausal



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

(Chemo-)endocrine therapy of premenopausal patients with endocrine responsive tumors

High or intermediate risk

- Chemo ® TAM
- Chemo ® TAM + GnRHa
 - <40 yrs

Oxford / AGO
LOE / GR

1a A ++
1b B +/-
2a C +*

Low or intermediate risk

- TAM alone
- TAM + GnRHa
- GnRHa alone

1a A ++
1b B +
1b B +/-



Adjuvant endokrine Therapie - prämenopausal



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

(Chemo-)endocrine therapy of premenopausal patients with endocrine responsive tumors

	Oxford LOE	/ GR	AGO
GnRH + AI	5	D	+/-*
AI alone	1c	A	--
AI after GnRHa (induced amenorrhea)	5	D	--
Upfront AI in patients with chemotherapy-induced amenorrhea	4	C	--

* Study participation recommended



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

Guidelines Breast
2008 Version 1.0

FORSCHEN
LEBEN
HEILEN

Duration of treatment

		Oxford LOE	/	AGO GR
Tamoxifen	5 yrs	1a	A	++
GnRH-analogues	2– 5 yrs	1b	A	++
Induction of amenorrhea after CT by GnRH-analogues		5	D	+/-

**The prognosis of the disease after GnRHa (? 2 years) treatment
is independent of ovarian function (restored / non restored)**



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**