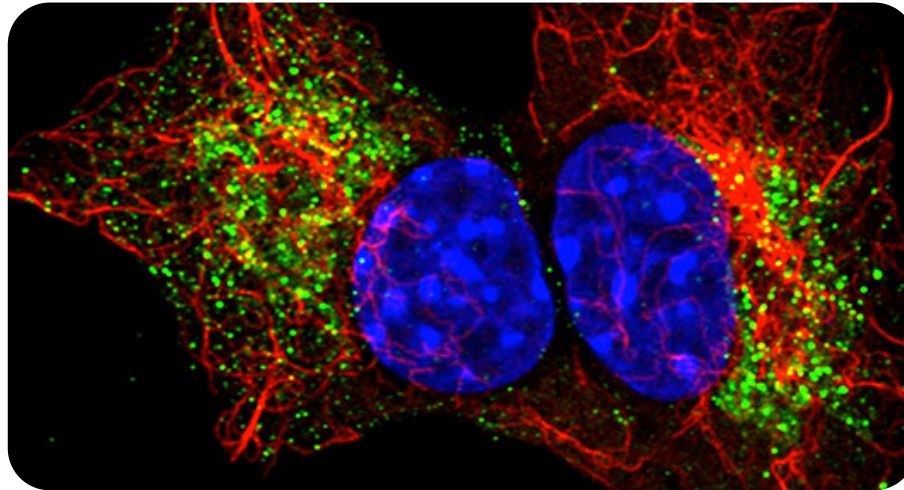


Antihormonelle Therapie 2017

- verständlich erläutert -



„Gemeinsam verstehen“ Patientinentag des interdisziplinären Brust und Genitalkrebszentrum am AGAPLESION Markus-Krankenhaus, 10.09.2017

PD Dr. M. Thill

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS)

Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum (DKG)

Zertifiziertes Endometriosezentrum
AGAPLESION Markus Krankenhaus

Frankfurt am Main

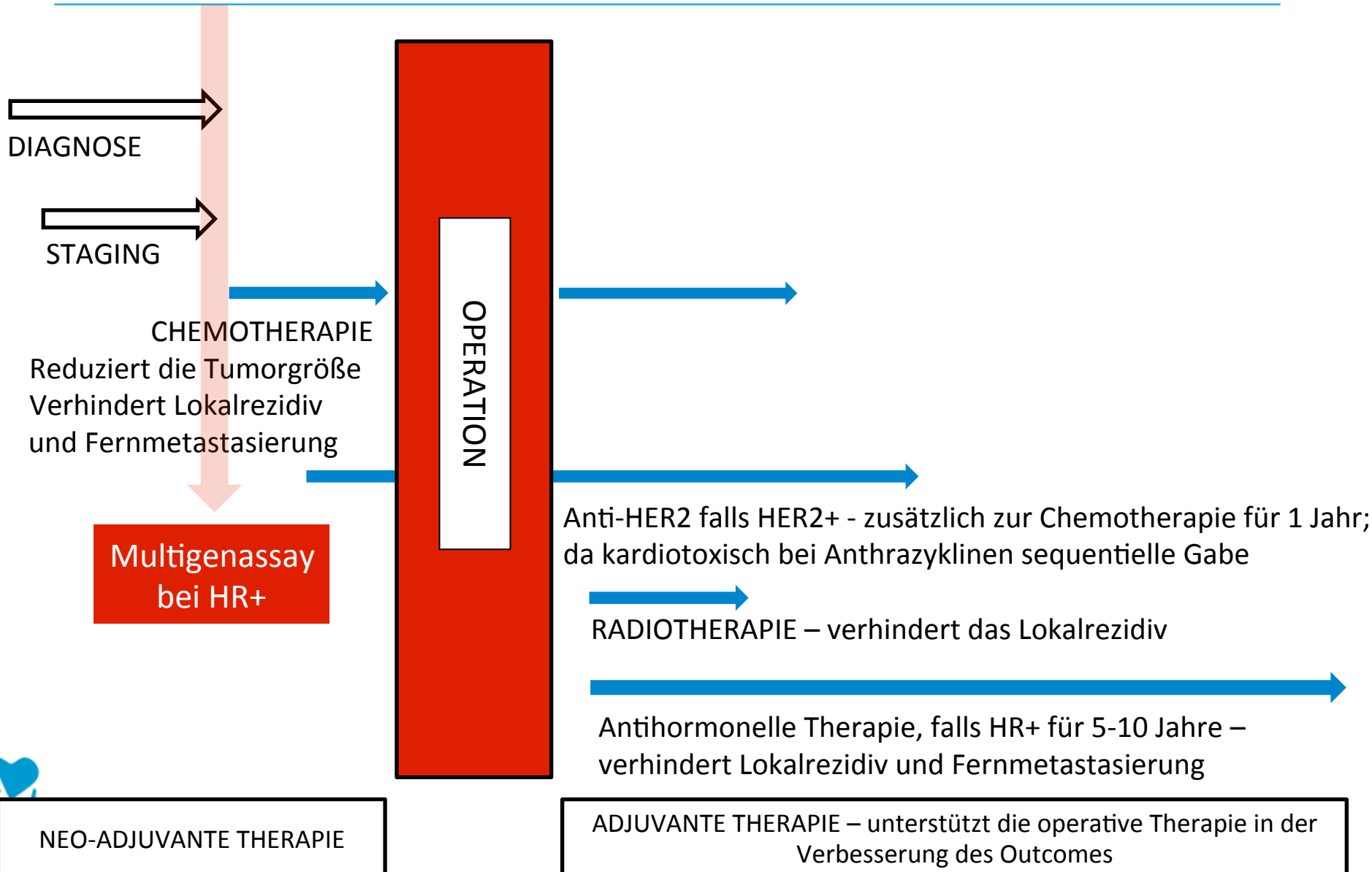
DKG
KREBSGESELLSCHAFT

Zertifiziertes
Gynäkologisches
Krebszentrum

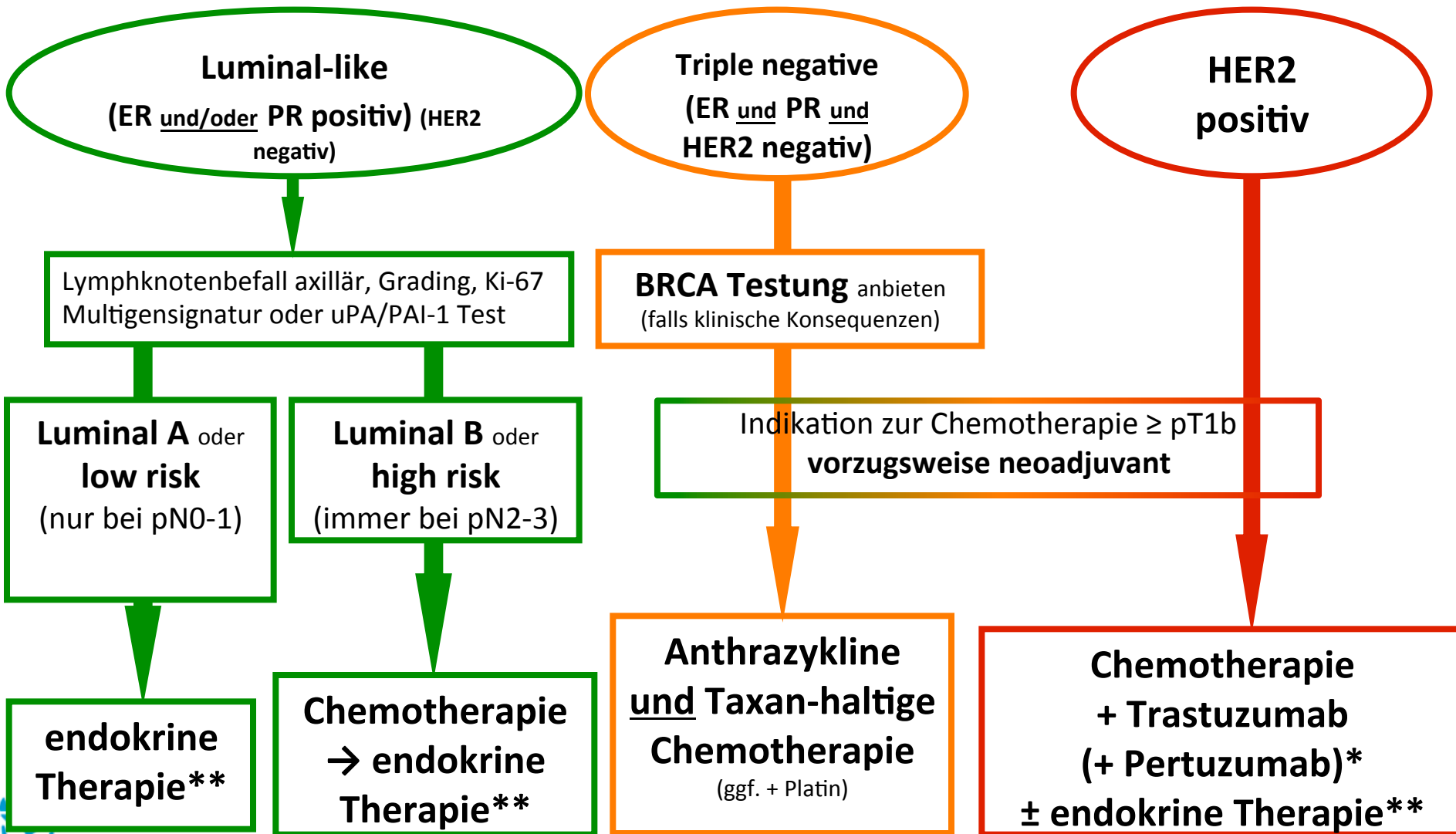
DKG
KREBSGESELLSCHAFT

Zertifiziertes
Brustkrebzentrum

Neoadjuvante / adjuvante Therapie



Adjuvante Behandlungsstrategien



*Zulassung nur für neoadjuvante Therapie vorliegend

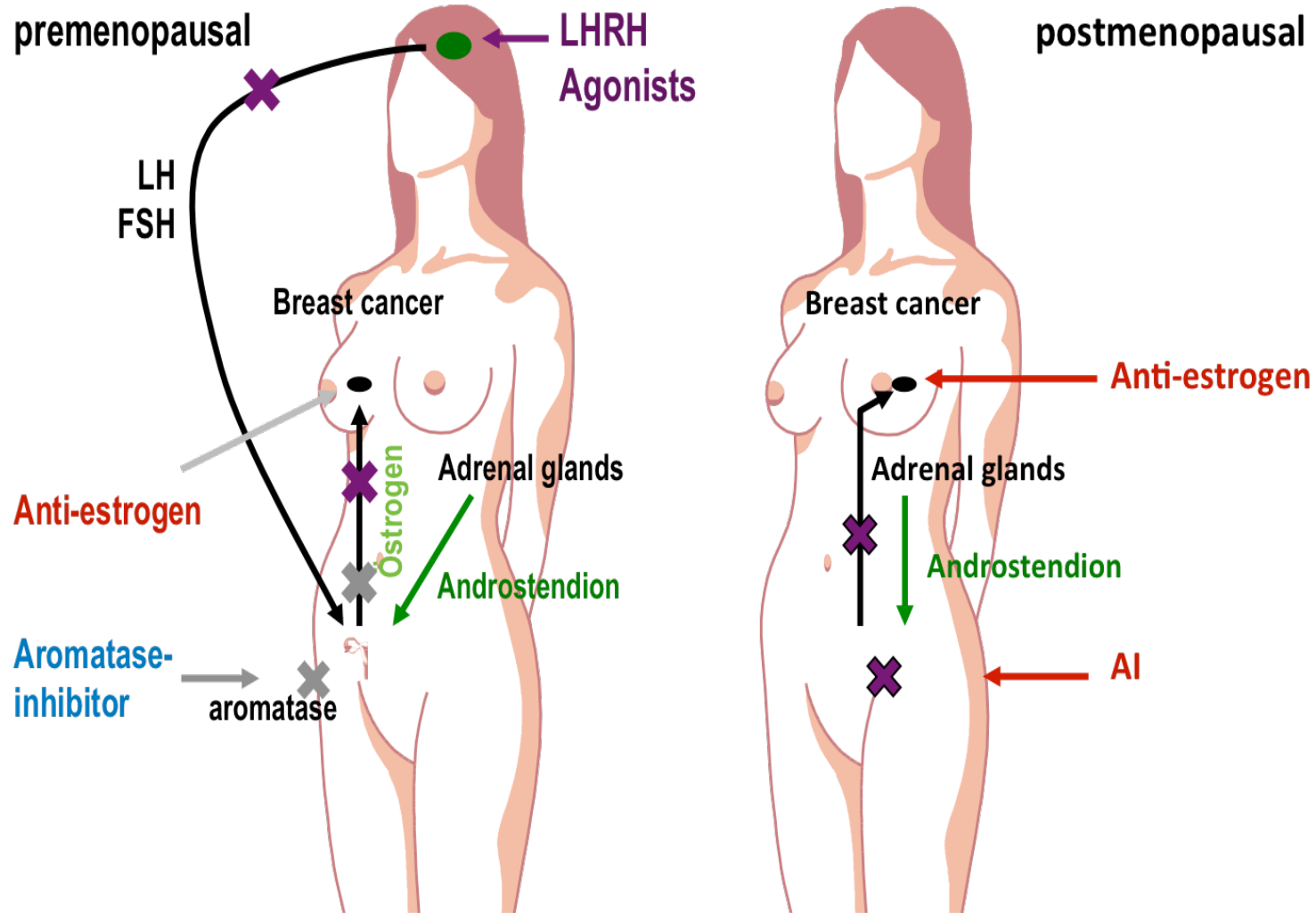
** nur bei
hormonrezeptor (ER und/oder PgR) - positivem Tumor

Antihormonelle Therapie

- Bestimmte Brusttumorzellen benötigen zum Wachsen weibliche Hormone, die über spezielle „Andockstellen“ (sog. Rezeptoren) wirken.
- Blockiert man diese Rezeptoren oder die Hormonproduktion, können die Krebszellen nicht mehr wachsen.
- Welche Medikamente eingesetzt werden, hängt davon ab, ob sich die Patientin vor oder nach den Wechseljahren befindet.
- Die antihormonelle Therapie wird sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt, entweder als sogenannte Monotherapie oder in Kombination mit anderen Therapien (wie z.B. mit der Chemotherapie oder der Antikörpertherapie)



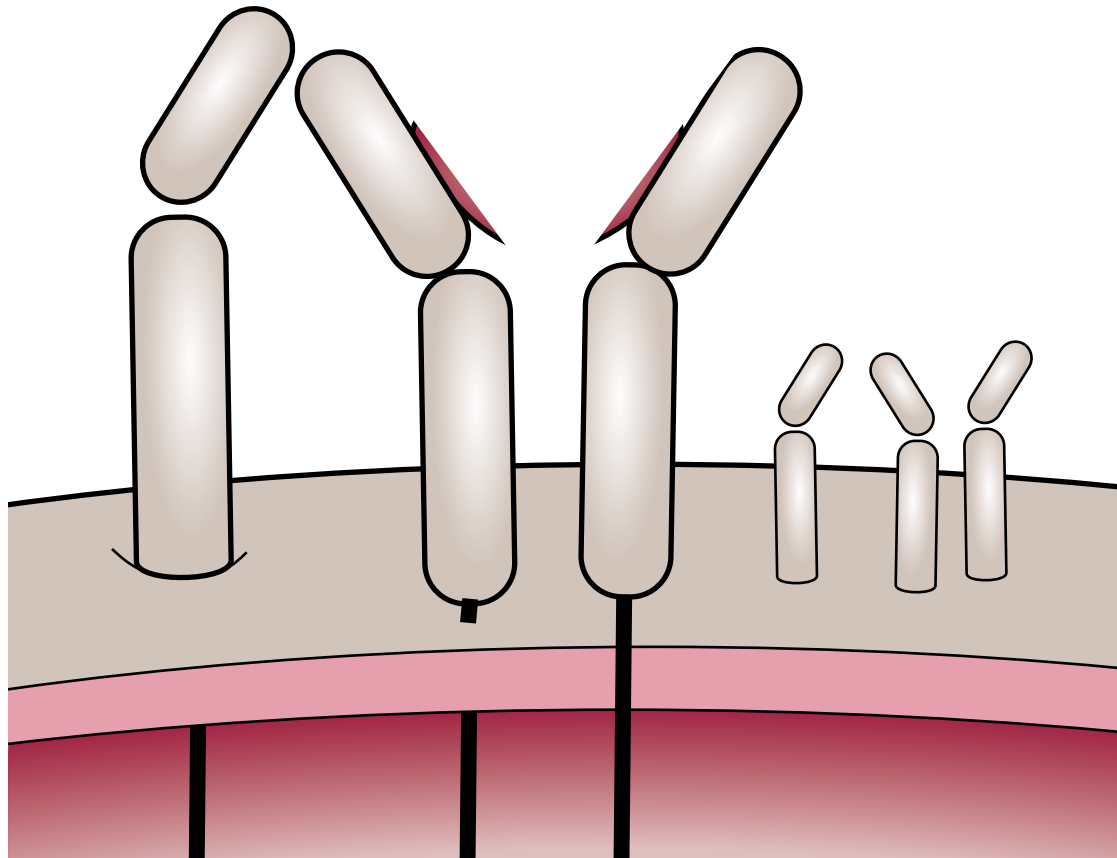
Ziele der antihormonellen Therapie



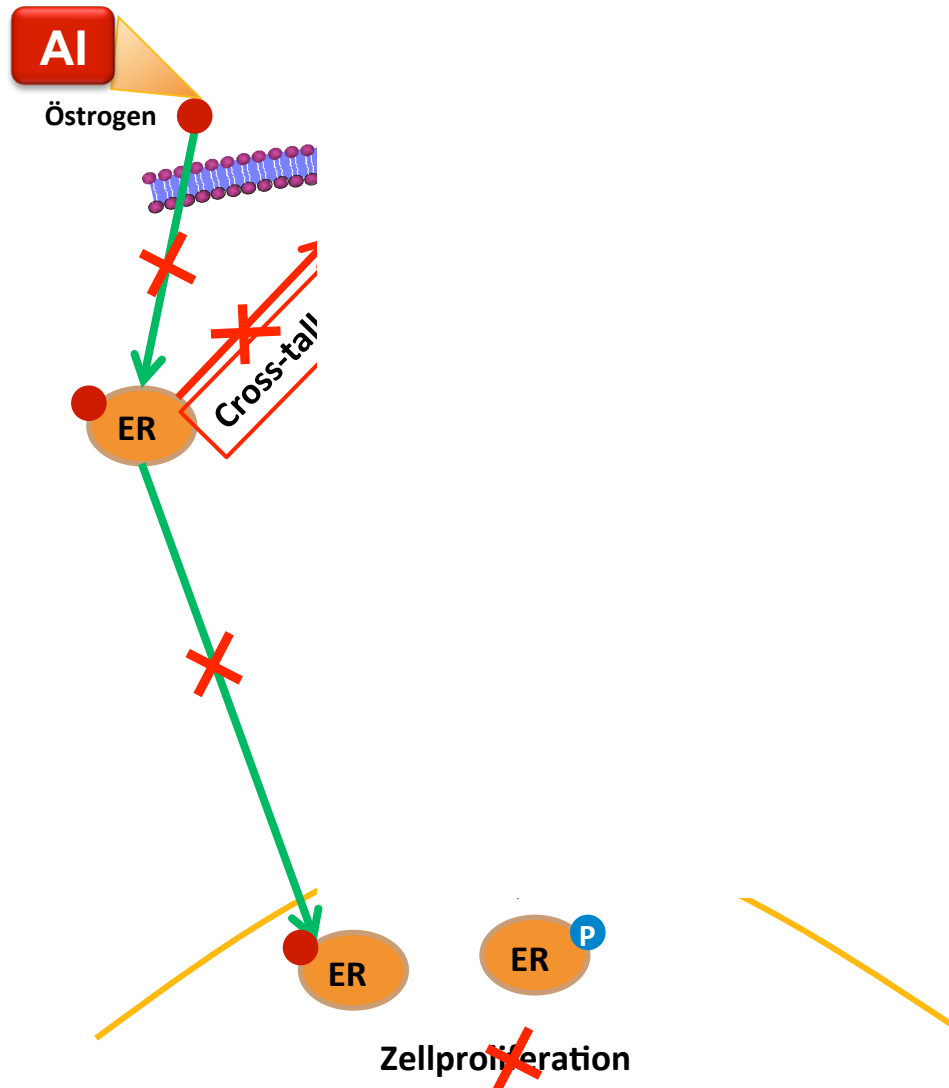
Tellez C et al., Surg Oncol Clin North Am 1995



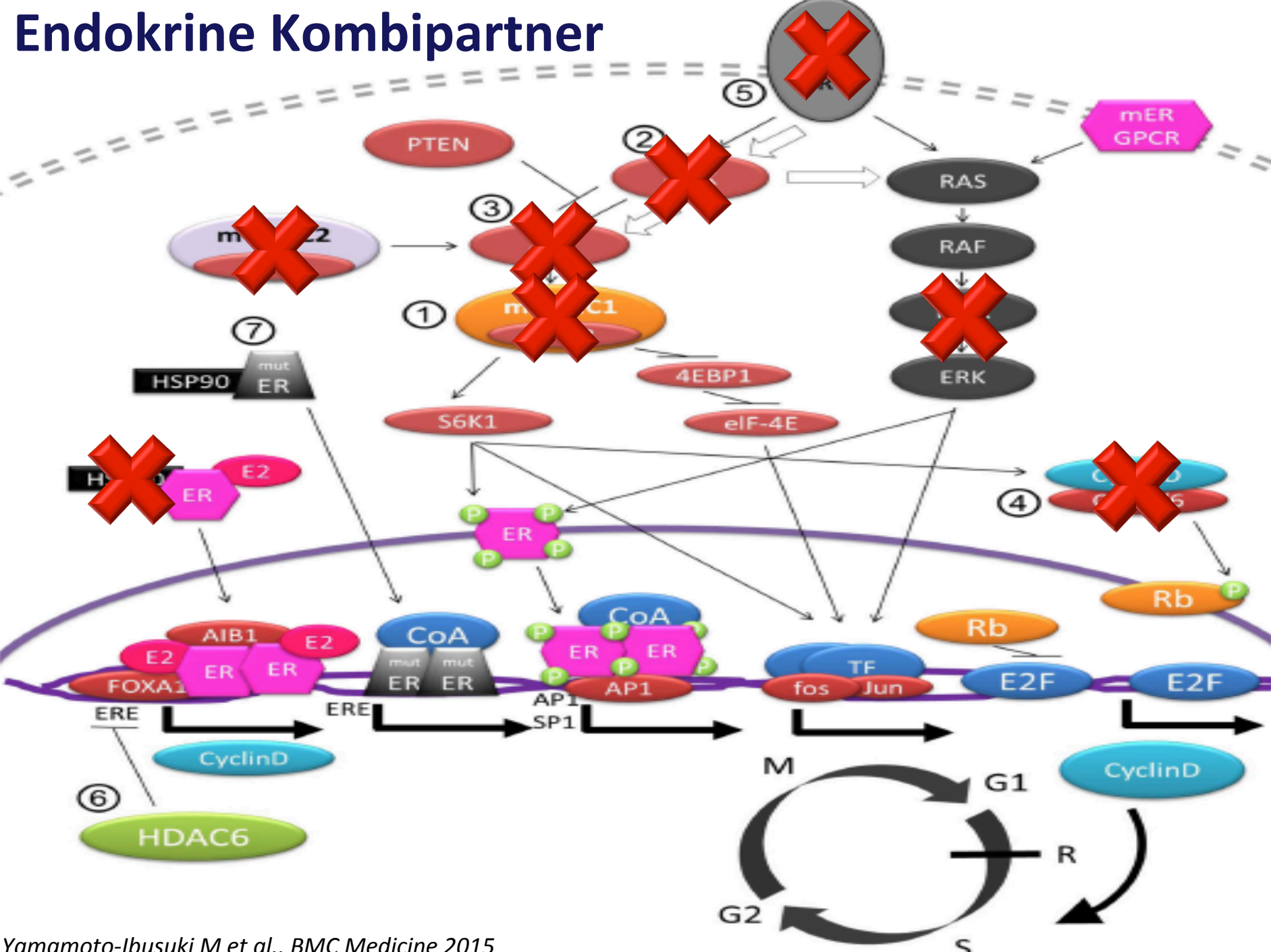
Antihormonelle Therapie = endokrine Therapie



Cross Talk – wenn sich die Signalwege unterhalten



Endokrine Kombipartner



Adj. endokrine Therapie in der Prämenopause

Prämenopausal

- Tamoxifen 5-10 Jahre (EBCTCG, ATLAS)
- GnRH Mono bei Tam-Kontraindikation (ZIPPP)
- Tamoxifen 5 Jahre + GnRH 5 Jahre (Metaanalyse)
- Tam. + GnRH = AI + GnRH (ABCSSG-12)
- Tam. 5 J. + GnRH 5 J. schlechter als AI 5 J. + GnRH 5 J. bei Pat. nach adj. Chemotherapie (hohes Risiko) und prämenopausalen Hormonwerten (SOFT/TEXT)

Perimenopausal

- 2 Jahre Tam -> 3 Jahre AI (IES 031)
- 3 Jahre Tam -> 2 Jahre AI (IES 031)
- 5 Jahre Tam -> 5 Jahre Letrozol (MA.17)

EBCTCG, Lancet 2005

Cuzick J et al., Lancet 2007

Gnant M et al., Lancet 2011

Sverisdottir A et al., SABCS 2010

Davies C et al., Lancet 2013

Jin et al., JCO 2012

Bliss JM et al., JCO 2012

Goss et al., JNCI 2005

Goss et al., JCO 2008

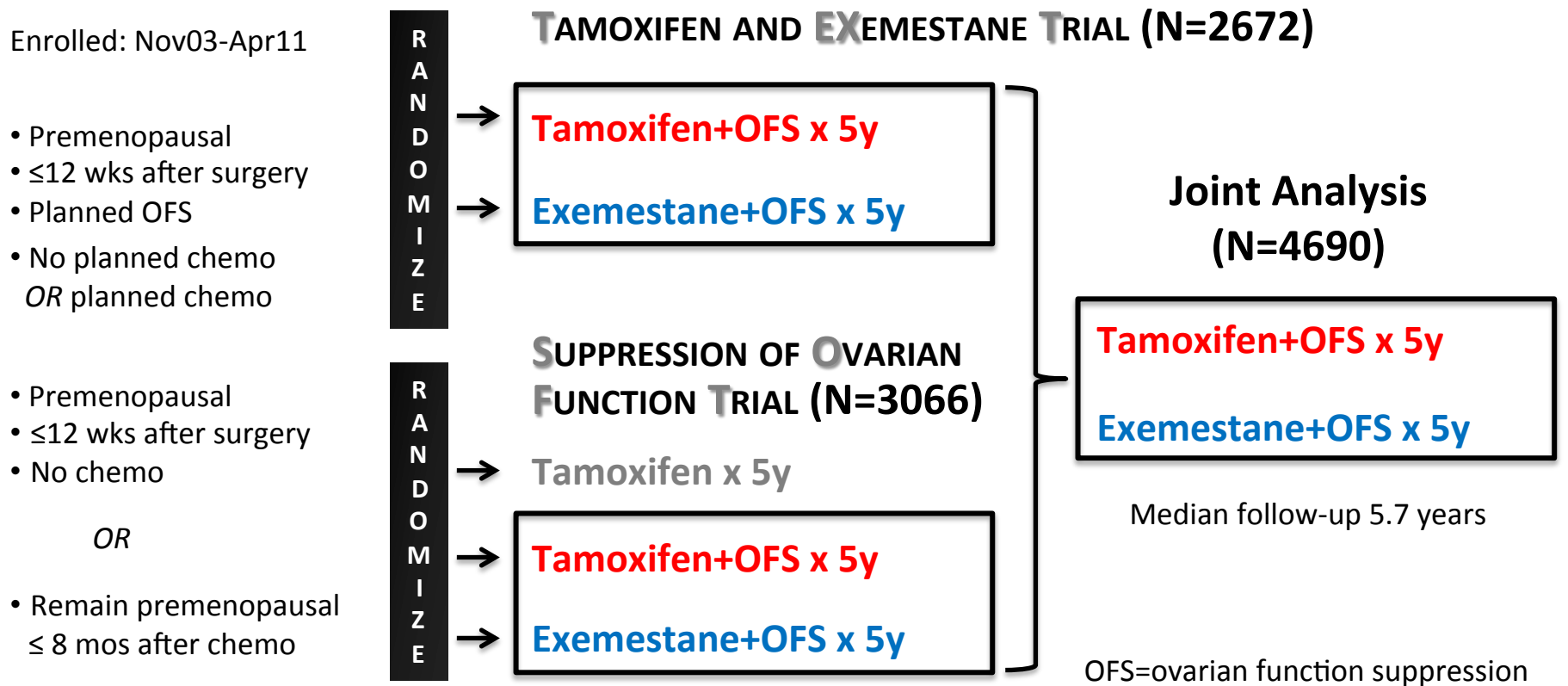
Goss P et al., SABCS 2009, #13

Francis PA et al., NEJM 2015

M.Thill

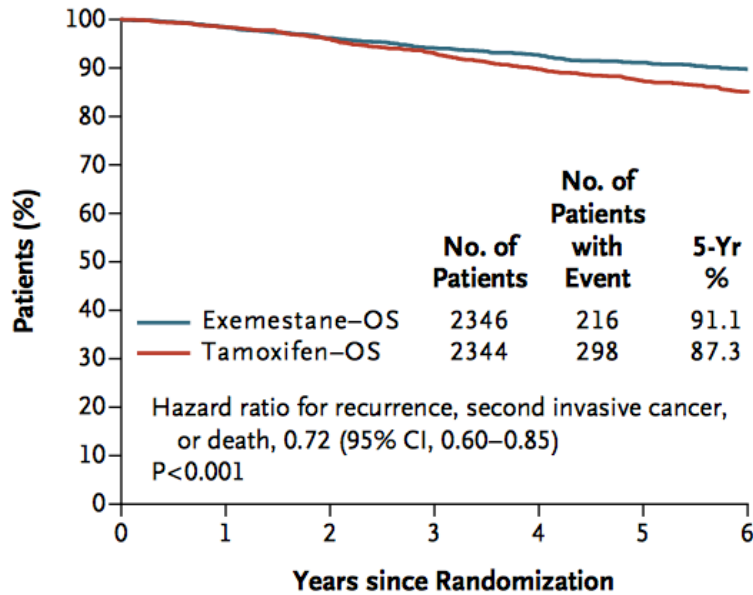


Adj. endokrine Therapie in der Prämenopause – SOFT-/TEXT-Studie - Studiendesign



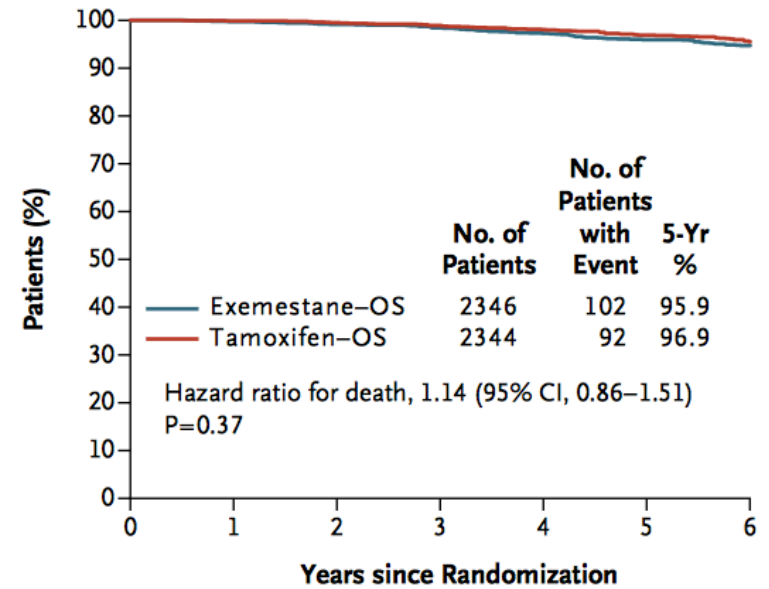
SOFT-/TEXT-Studie - DFS/OAS

A Disease-free Survival



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6
Exemestane-OS	2346	2217	2128	1848	1517	1289	866	
Tamoxifen-OS	2344	2247	2148	1845	1486	1261	834	

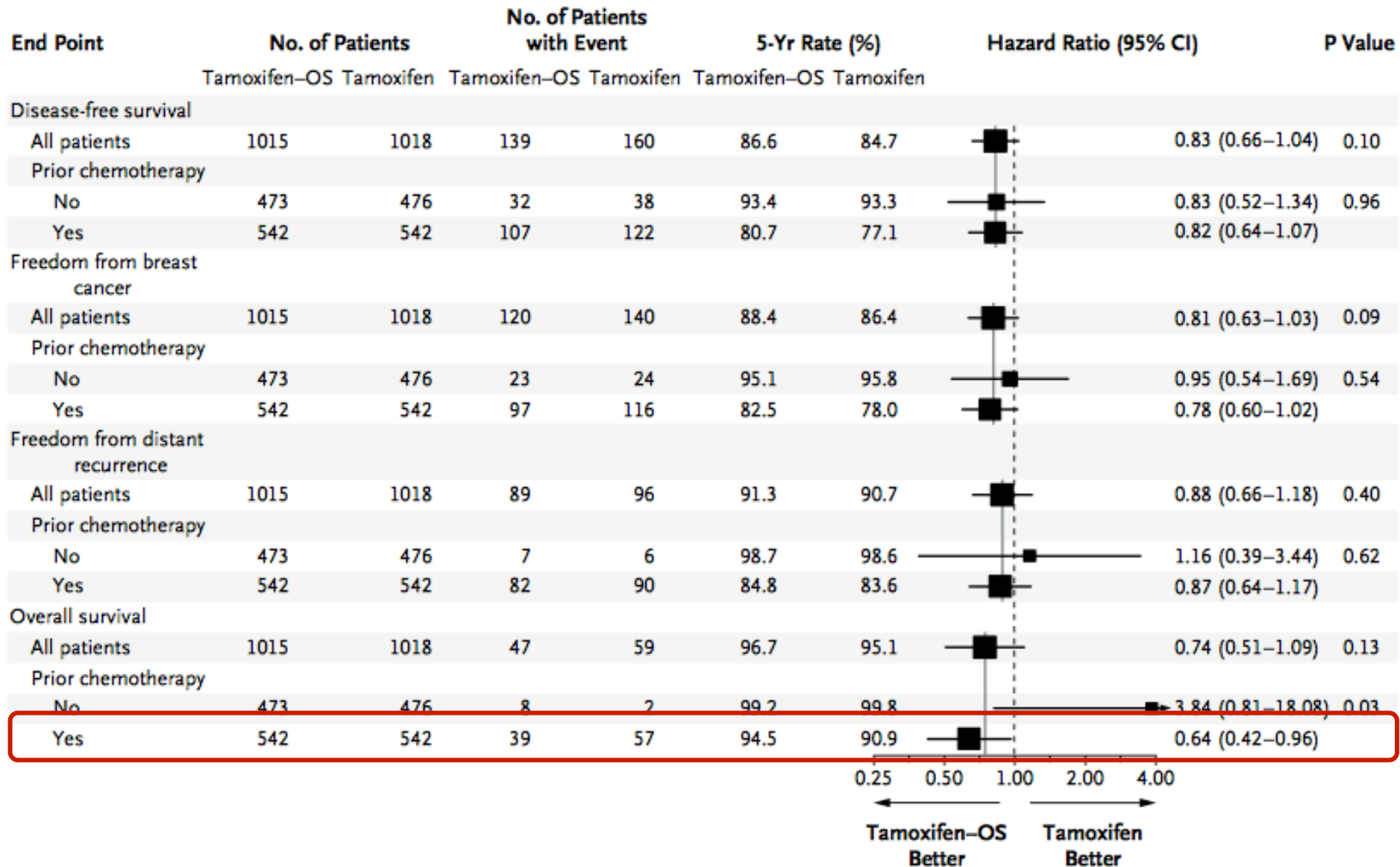
D Overall Survival



No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6
Exemestane-OS	2346	2271	2235	1980	1631	1393	938	
Tamoxifen-OS	2344	2298	2246	1997	1659	1424	952	



SOFT-Studie – Endpunkte der finalen Analyse (Chemotherapy-Kohorte)



Adj. endokrine Therapie in der Postmenopause

- AI für 5 Jahre
 - Präferenz bei lobulären Karzinomen (BIG 1-98)
 - Sequentielle Therapie für 5 -10 Jahre
 - Tam → AI (2-5 Jahre)*
 - AI (2-5 Jahre.)* → Tam (Präferenz bei N+ Status)
- Tamoxifen 20 mg/d für 5-10 J.
- Wahl des AI eingedenk der AI-Zulassung in der 1st Line Therapie (Kombination mit Biologicals):
 - Exemestan + Everolimus
 - Letrozol + Palbociclib

EBCTCG, Lancet 2005

EBCTCG, Lancet 2015

Metzger-Filho O et al., JCO 2015

Davies C et al., Lancet 2013

Goss P et al., JCO 2008

Goss P et al., JCO 2007

Cuzick J et al., Lancet Oncol 2010

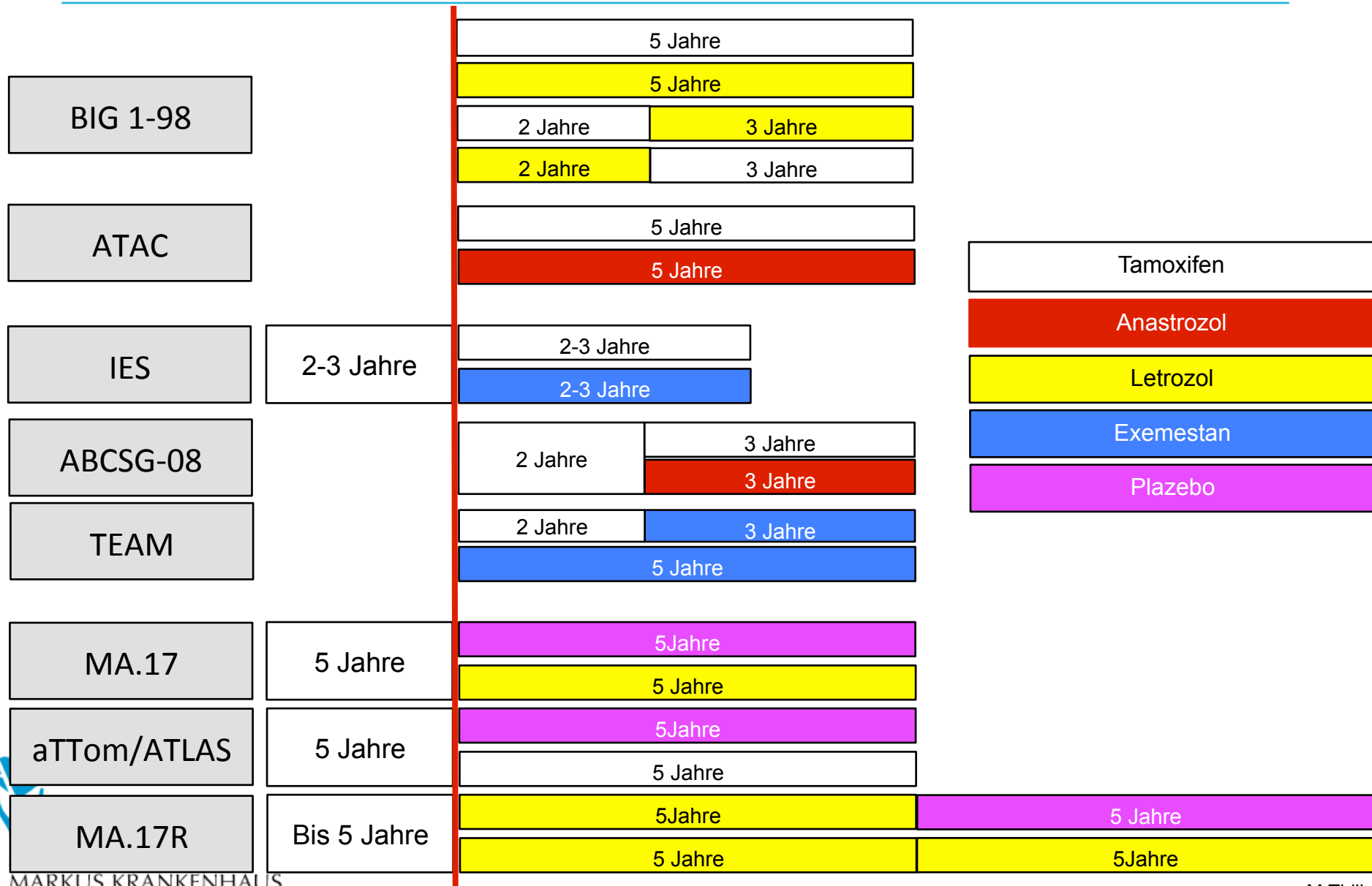
Bliss JM et al., JCO 2012

* Dauer der AI Therapie ≤ 5 J.

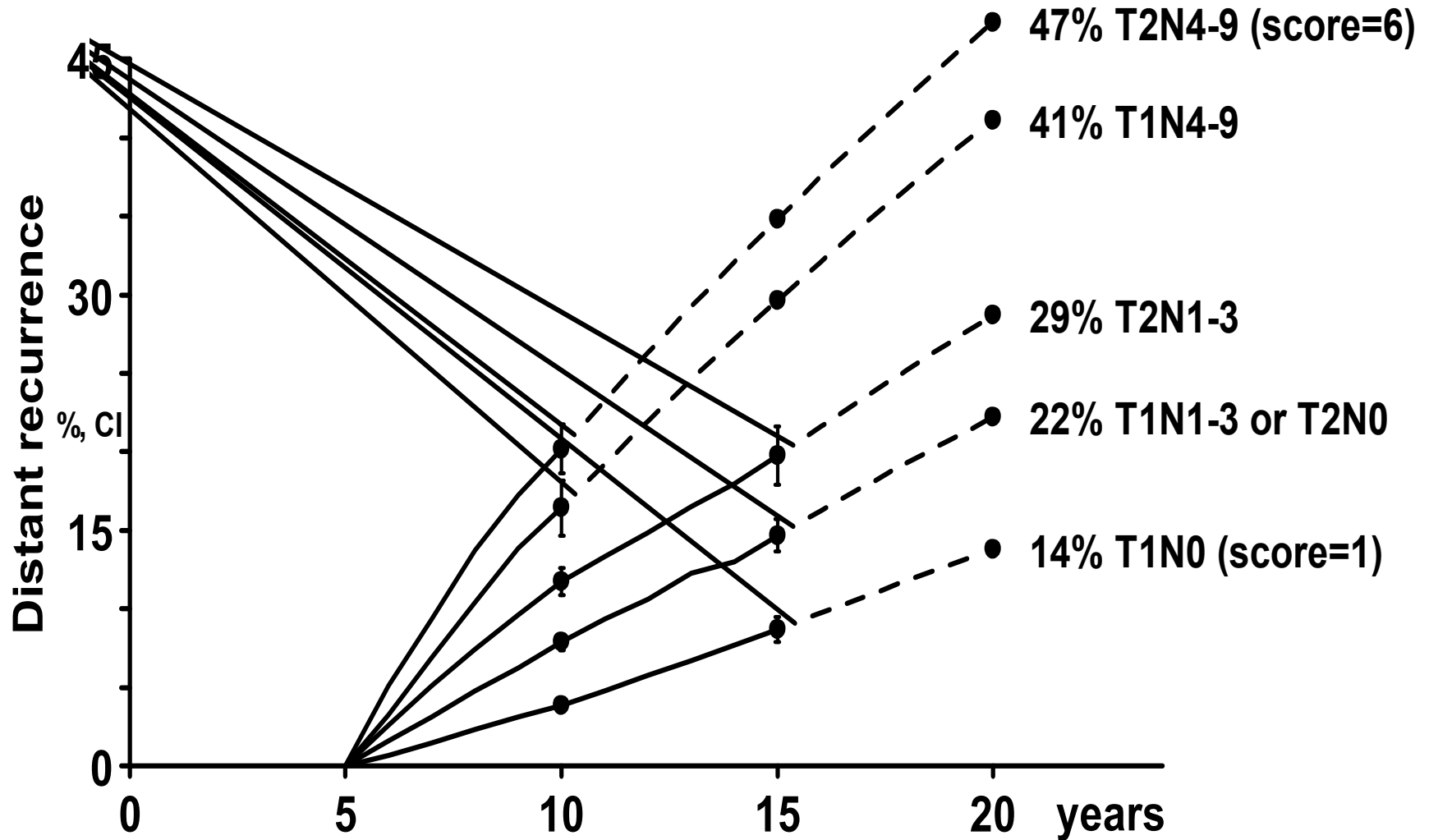


Adj. endokrine Therapie in der Postmenopause

- Studienauswahl -



Rezidivrisiko nach 5-jähriger endokriner Therapie adjustiert an Tumorgöße und Nodalstatus



Erweitert adj. endokrine Therapie

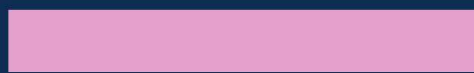
MA.17R Studie – Design und DFS (OAS n.s.)

AI x 5 yrs - Following Prior 5 years of AI - preceded or not by Tamoxifen

Any duration of prior
Tamoxifen



4.5-6 yrs of
Aromatase Inhibitor



R
A
N
D
O
M
I
Z
E

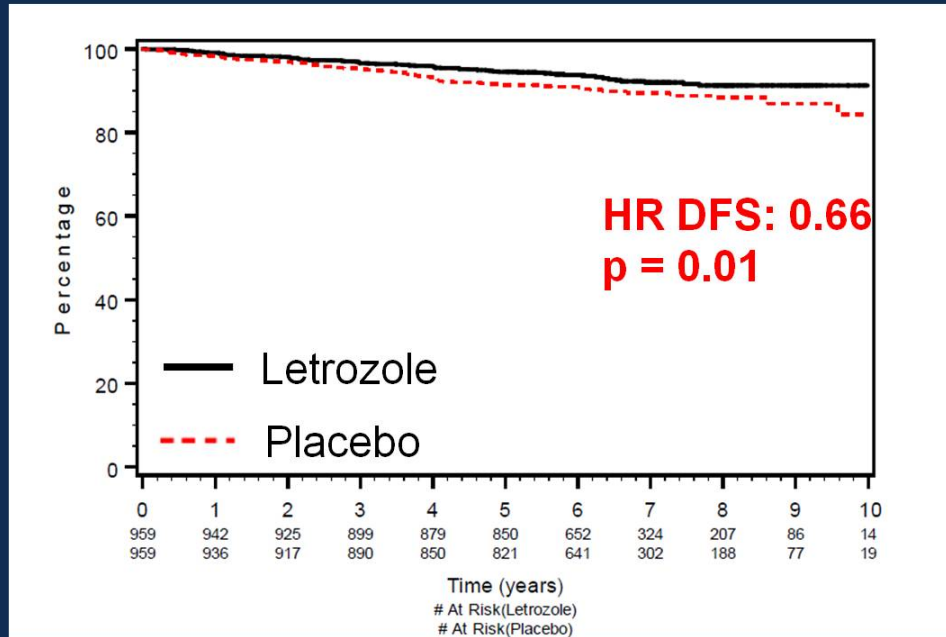
Letrozole 2.5 mg po od

Placebo

5 yrs



Erweitert adj. endokrine Therapie: MA.17R Studie – Studiendesign und krankheitsfreies Überleben



5-year DFS:
95% LET vs. 91% PLAC

	Let	Plac
Subjects who had a DFS event	67 (7.0)	98 (10.2)
Distant recurrence	42	53
Loco-regional recurrence	19	30
Bone	28	37
Contralateral breast cancer [§]	13 (1.4)	31 (3.2)
CBC		



Fehlende Therapietreue

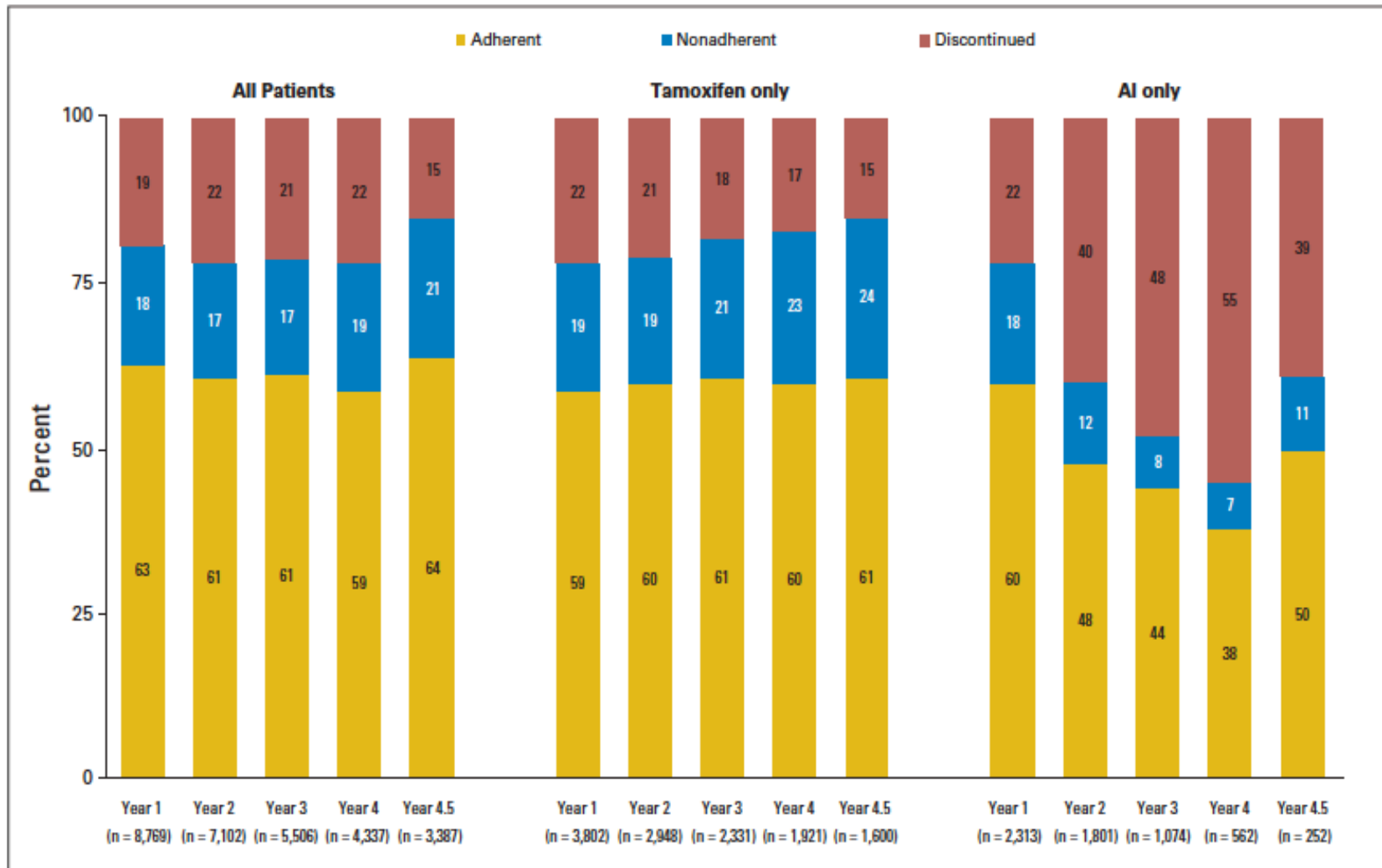


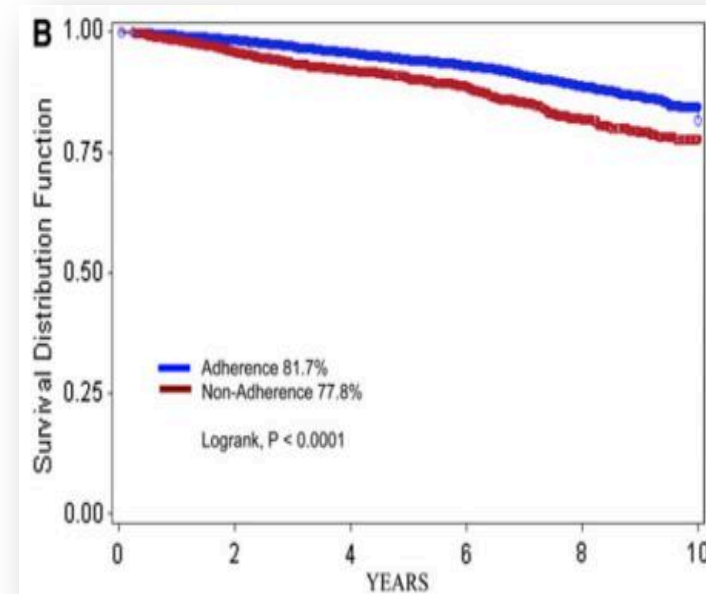
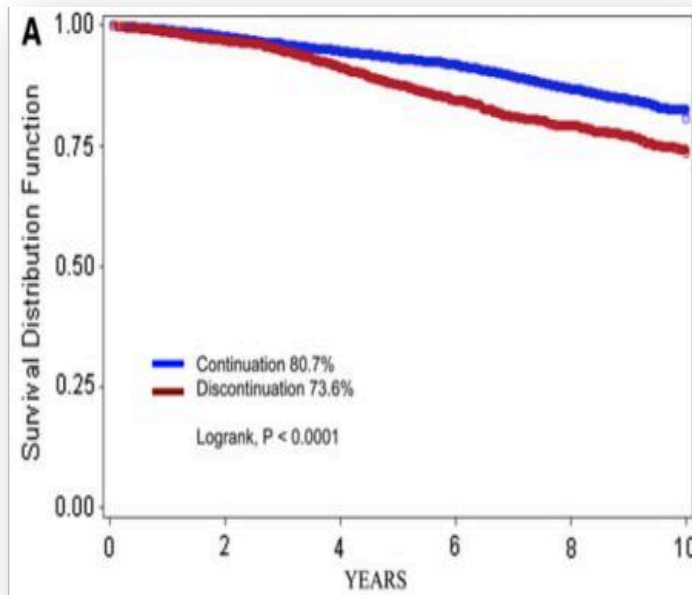
Fig 1. Annual proportions of adherent, nonadherent, and discontinued patients on adjuvant hormonal therapy, of those patients with stage I-III breast cancer who were taking hormonal therapy at the start of the year, Kaiser Permanente of Northern California (KPNC), 1996 to 2006. AI, aromatase inhibitor.



Diskontinuität = Erhöhte Rezidivrate

Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer

Dawn L. Hershman, Theresa Shao, [...], and Alfred I. Neugut



Gynäkologische Probleme

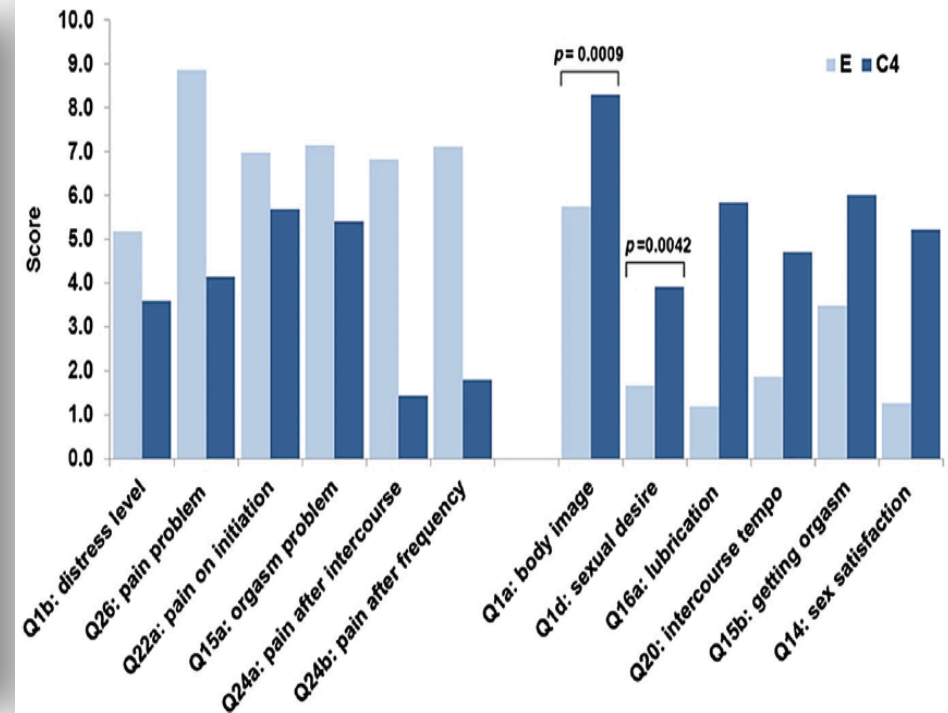
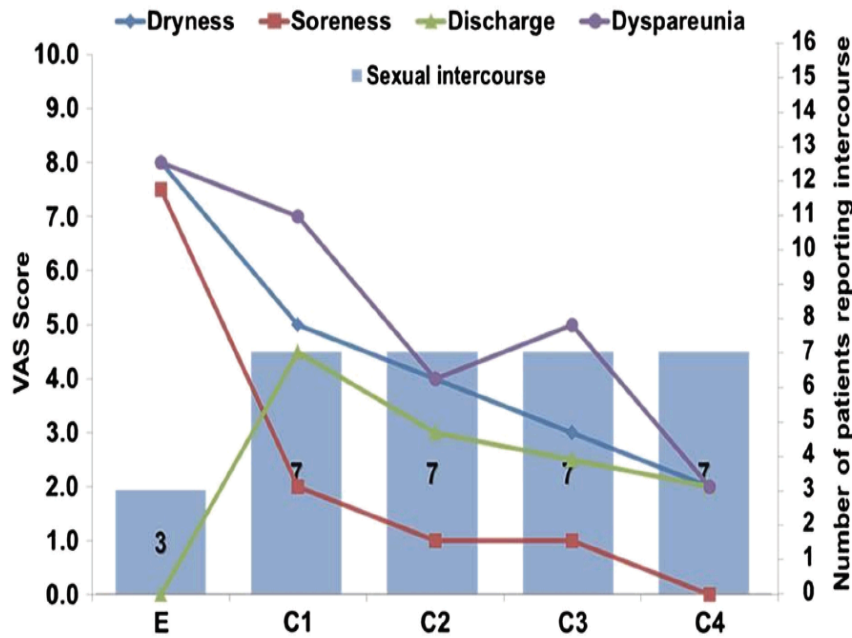
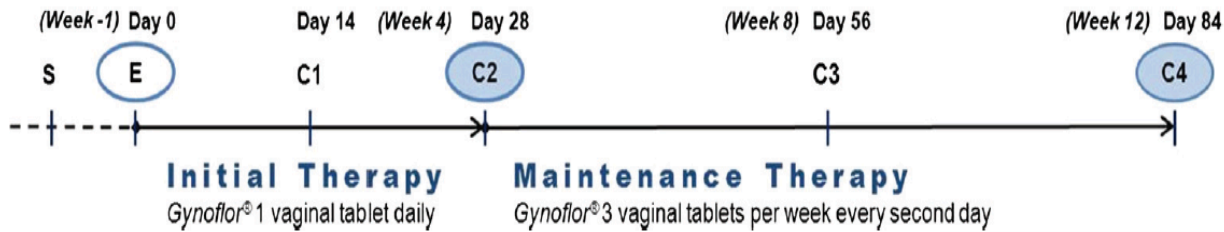


Vaginale Atrophie – Östradiol 0,03 mg

Vaginal estriol–lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer

S. Buchholz, M. Mögele, A. Lintermans[§], G. Bellen[†], V. Prasauskas[‡], O. Ortmann, P. Grob[‡], P. Neven[§] and G. Donders^{§,¶}

Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center, Regensburg, Germany; [†]Department of Obstetrics and Gynecology, Gasthuisberg Hospital, University Leuven, Belgium; [‡]Femicare vzw, Clinical Research for Women, Tienen, Belgium; [§]Scientific and Medical Department, Medinova AG, Zurich, Switzerland; [¶]Department of Obstetrics and Gynecology, University Antwerp, Belgium



Wirksamkeit: Ultra-low-dose E3 0.03mg

Systemisch ? Lokal ?

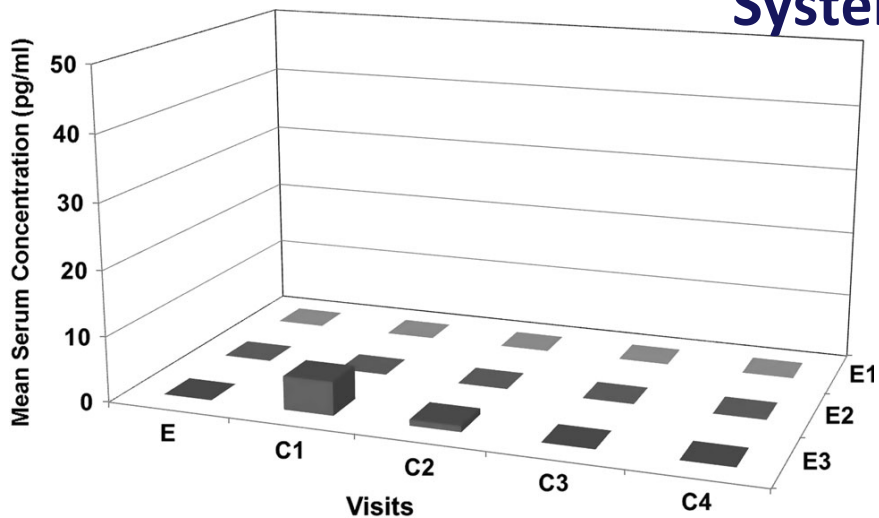
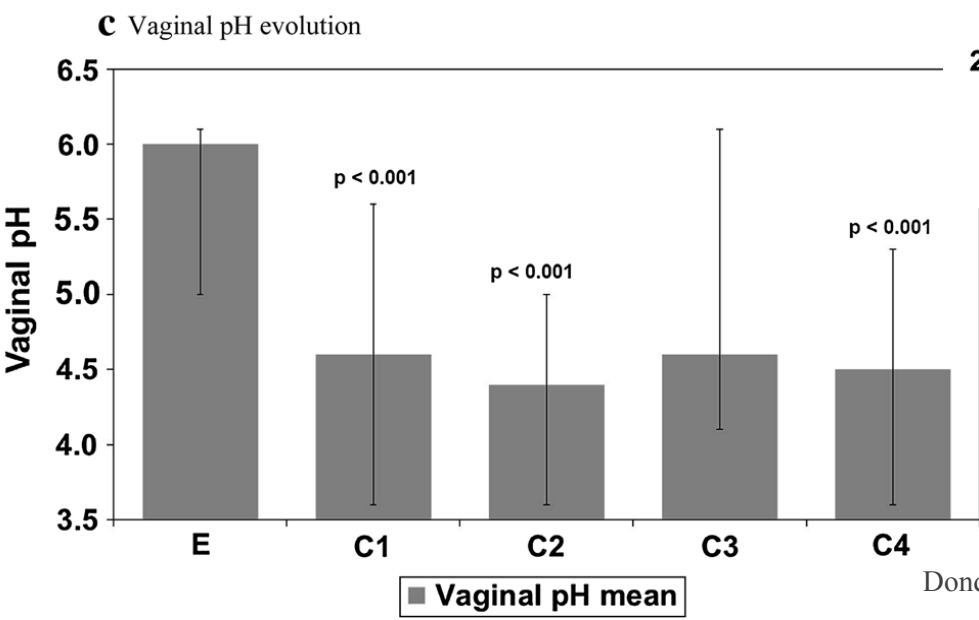
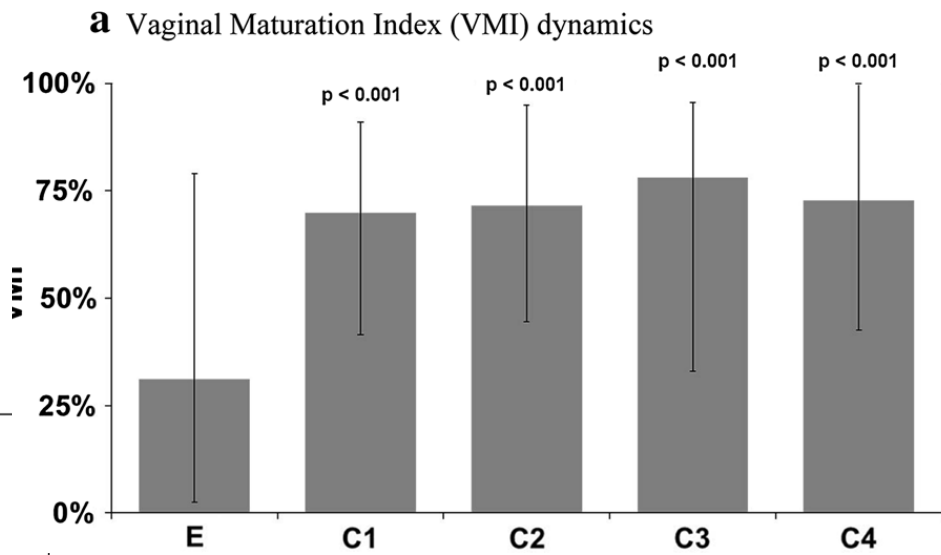


Fig. 3 Baseline/trough estrogen levels (PPS, $n = 16$)



Endokrine Therapiebeendigung wegen Lebensqualitätsverlust bei vaginaler Atrophie 15-20% - kein gesteigertes Krebsrisiko



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 659 • March 2016

Committee on Gynecologic Practice

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Member contributors included Ruth Farrell, MD. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer

- Data do not show an increased risk of cancer recurrence among women currently undergoing treatment for breast cancer or those with a personal history of breast cancer who use vaginal estrogen to relieve urogenital symptoms.



Endometrium-Ca Risiko



aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer

Richard Gray, Daniel Rea, Kelly Handley & 17 others
on behalf of the

aTTom Collaborators

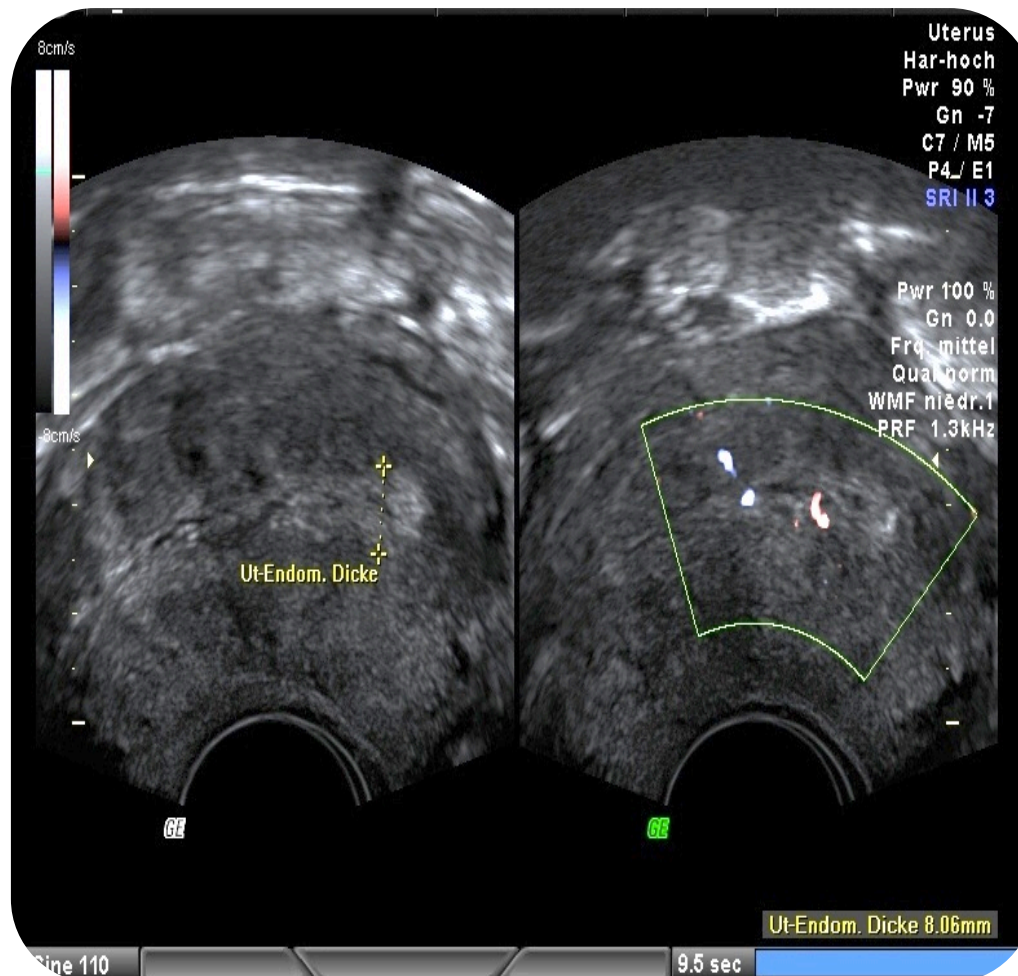


Main risk: endometrial cancers:
absolute hazard 0.5%,

	10 years	5 years	Rate ratio (95% CI)	P-value
Endometrial cancers	102 (2.9%)	45 (1.3%)	2.30 (1.31-2.34)	p<0.0001
Endometrial cancer death	37 (1.1%)	20 (0.6%)	1.83 (1.09-3.09)	p=0.02



Endometrium“hyperplasie“ unter Tamoxifen



Endometriumveränderungen unter Tamoxifen

- Endometriumhyperplasie?
- Meistens
 - Gutartige (benigne) Polypen
 - Wassereinlagerung (Ödem) des Endometriums/Myometriums
- Was ist zu tun?
 - Falls keine vaginale Blutung auftritt: ABWARTEN
 - oder: diagnostische Gebärmutterspiegelung (Hysteroskopie) und Ausschabung (fraktionierte Abrasio)
 - Keine wiederholten fraktionierten Abrasionen



Hitzewallungen



Akupunktur vs. Venlafaxin zur Behandlung vasomotorischer Symptome bei HR+ Brustkrebs:

Eine randomisierte kontrollierte Studie

- N=50
- 12 Wochen **Akupunktur** (N=25) vs. 12 Wochen **Venlafaxin**(N=25)
- Nach durchgeführter Intervention signifikante Verbesserung der Hitzewallungen und depressiven Verstimmungen in beiden Gruppen

- ABER: Nach 3 Monaten Langzeitverbesserung nur in der Akupunktur-Gruppe
- 18 vs. 0 AEs (Venlafaxin vs. Akupunktur)



Randomized, Blinded, Sham-Controlled Trial of Acupuncture for the Management of Aromatase Inhibitor–Associated Joint Symptoms in Women With Early-Stage Breast Cancer

Katherine D. Crew, Jillian L. Capodice, Heather Greenlee, Lois Brafman, Deborah Fuentes, Danielle Awad, Wei Yann Tsai, and Dawn L. Hershman

- N=38
- Fragebogen (Brief Pain Inventory-Short form (BPI-SF), WOMAC (Osteoarthritis-Index), M-SACRAG chronic rheumatoid affections of the hands
- 12 x Akupunktur vs. 12 x Sham Akupunkturen (oberflächliche Nadeleinführung) innerhalb von 6 Wochen
- Baseline, 3 und 6 Wochen
- Signifikante Verbesserung der Gelenkbeschwerden und Gelenksteifigkeit in der Akupunktur-Gruppe



CAM-Therapie

Postmenopausale Symptome II

Bei laufender onkologischer Standardtherapie:
CAVE Medikamenten-Interaktionen!

Oxford LoE / GR AGO

	Oxford LoE	GR	AGO
➤ Soja – Isoflavonoide			
Hitzewallungen	1b	B	-
Schlafstörungen	1b	B	+/-
topische vaginale Applikation	1b	B	+/-
➤ Rotklee – Isoflavonoide			
Hitzewallungen und Schlafstörungen	1b	B	+/-
(Aktivierung von MaCa-Zellen insbes. bei hormon-rezeptorpositiver Erkrankung nicht ausgeschlossen)			
➤ Leinsamen (40g/d) (bei HR+ ≤ 10g/d (1 Essl.))	2b	B	+/-
➤ Traubensilberkerze gegen Hitzewallungen	1b	B	-
Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombi	1b	B	+/-
➤ Johanniskraut-Produkte (in Kombinationstherapie) (pharmakologische Interferenz mit endokriner Therapie, Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitoren)	1b	B	--
➤ Ginseng Wurzel (Panax ginseng or P. quinquefolius)	1b	B	-
➤ Bromelain + Papain + Selen + Lektin (AI-induzierten Gelenkbeschwerden)	3b	B	+

Postmenopausale Symptome III

Komplementäre Therapien

Oxford / AGO
LoE / GR

Allgemeine Ansätze:

➤ Körperliches Training / Sport	1b	B	++
➤ Mind-Body-Medizin (Yoga)	1b	B	+
➤ Kräuter			++
➤ Akupunktur		B	+
Hitzewallung	1b	B	+
Depression	2b	B	+/-
Angst, Schlafstörungen	3b	C	+/-

www.ago-online.de

(Keine Akupunktur in Tumorregion mögliche Zellstreuung)

Muskuloskelettale Probleme



Arthralgien (Gelenksbeschwerden) - Fakten

- AI assoziierte Arthralgie
 - In klinischen Studien 5-35%
 - Außerhalb klinischer Studien >40%
 - In 2/3 mit moderatem bis schwerem Schweregrad
- Verbesserung während der Therapie
- Unterbrechung der Therapie in 25-40%
- AI assoziierte Arthralgie ist ein häufiger Grund für einen Therapiestopp



Am wichtigsten: Beratung **vor** Therapiebeginn

- Mit Arthralgien assoziierte Risikofaktoren
 - Hormonersatztherapie in der Anamnese
 - 40,6% vs. 28,4%
 - Chemotherapie in der Anamnese
 - 37,8% vs. 31,3%
 - Übergewicht
 - BMI >30 kg/m² vs. 25-30 kg/m² vs. <25 kg/m²
 - 37,2% vs. 31,3% vs. 31,0%
 - Therapie mit Anastrozol vs. Tamoxifen
 - 35,2% vs. 30,3%



Empfehlungen zur medikamentöse Behandlung AI assoziierter Arthralgien

Präparat	Einzel-dosis	Tägliche Dosis
Paracetamol	125, 250, 500, 1000 mg	4000 mg (8 x 500 mg)
Ibuprofen	200, 400, 600, 800 mg	1600 – 2400 mg (4 x 600 mg)
Diclofenac	25, 50, 75, 100 mg	150 mg (3 x 50 mg)
Naproxen	250, 500, 750 mg	1000 mg (2 x 500 mg)
Celecoxib	100, 200 mg	400 mg (2 x 100 mg – 2 x 200 mg))
Etoricoxib	30, 60, 90, 120 mg	60 mg (1 x 60 mg)



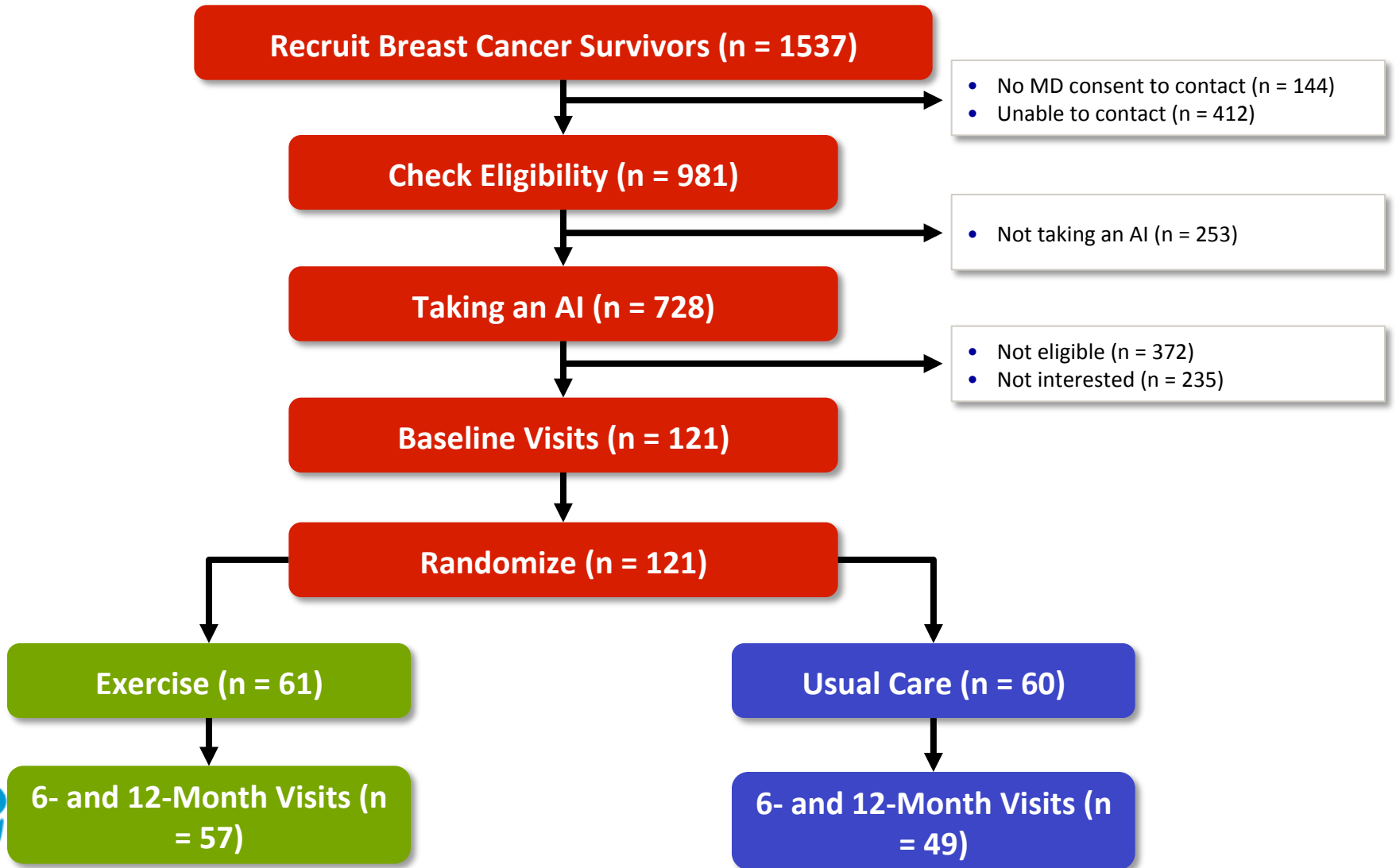


HOPE

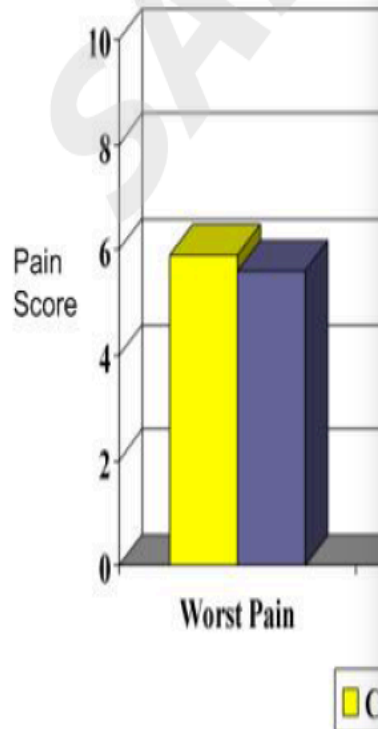
Hormones & Physical Exercise



Studiendesign

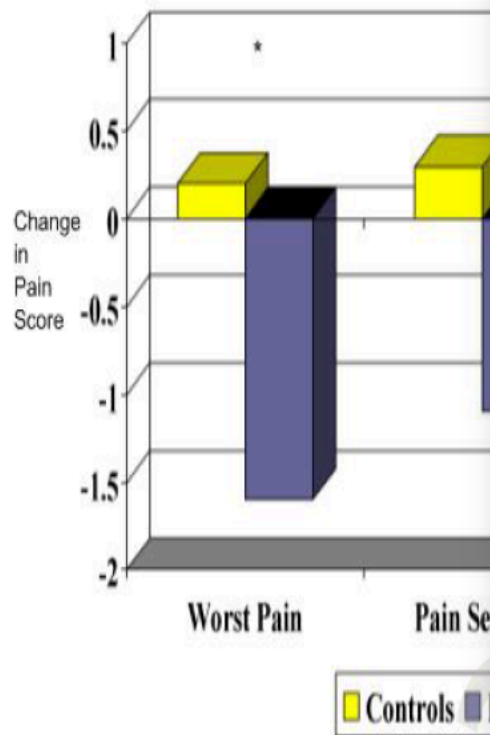


Baseline Brief Pain Inventory (BPI) Scores



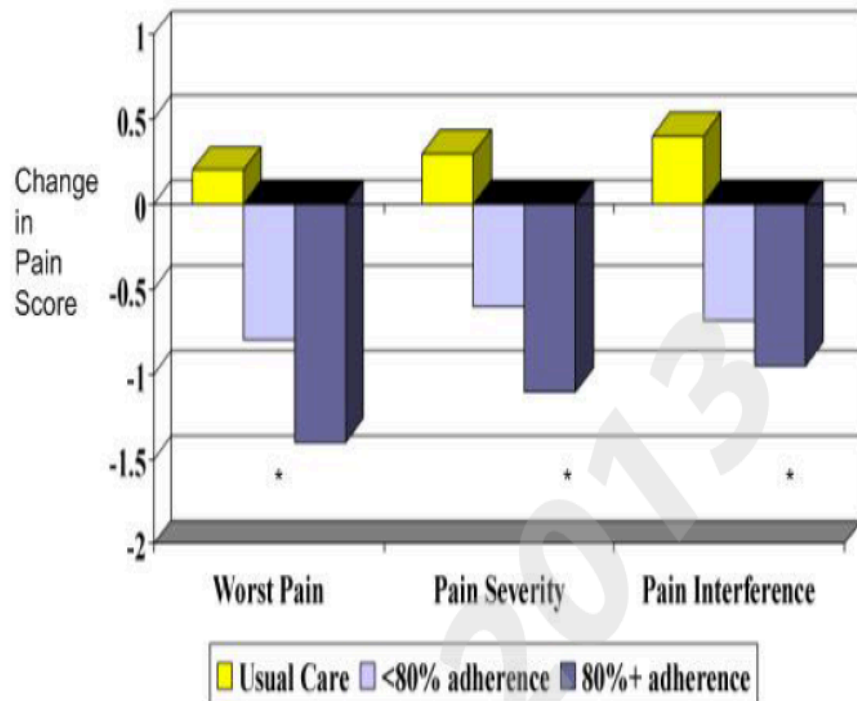
This presentation is the intellectual property of Melinda L. Irwin

12 Month Change in BPI Scores



This presentation is the intellectual property of Melinda L. Irwin, PhD, MPH, C

12 Month Change in BPI Scores by Dose of Exercise

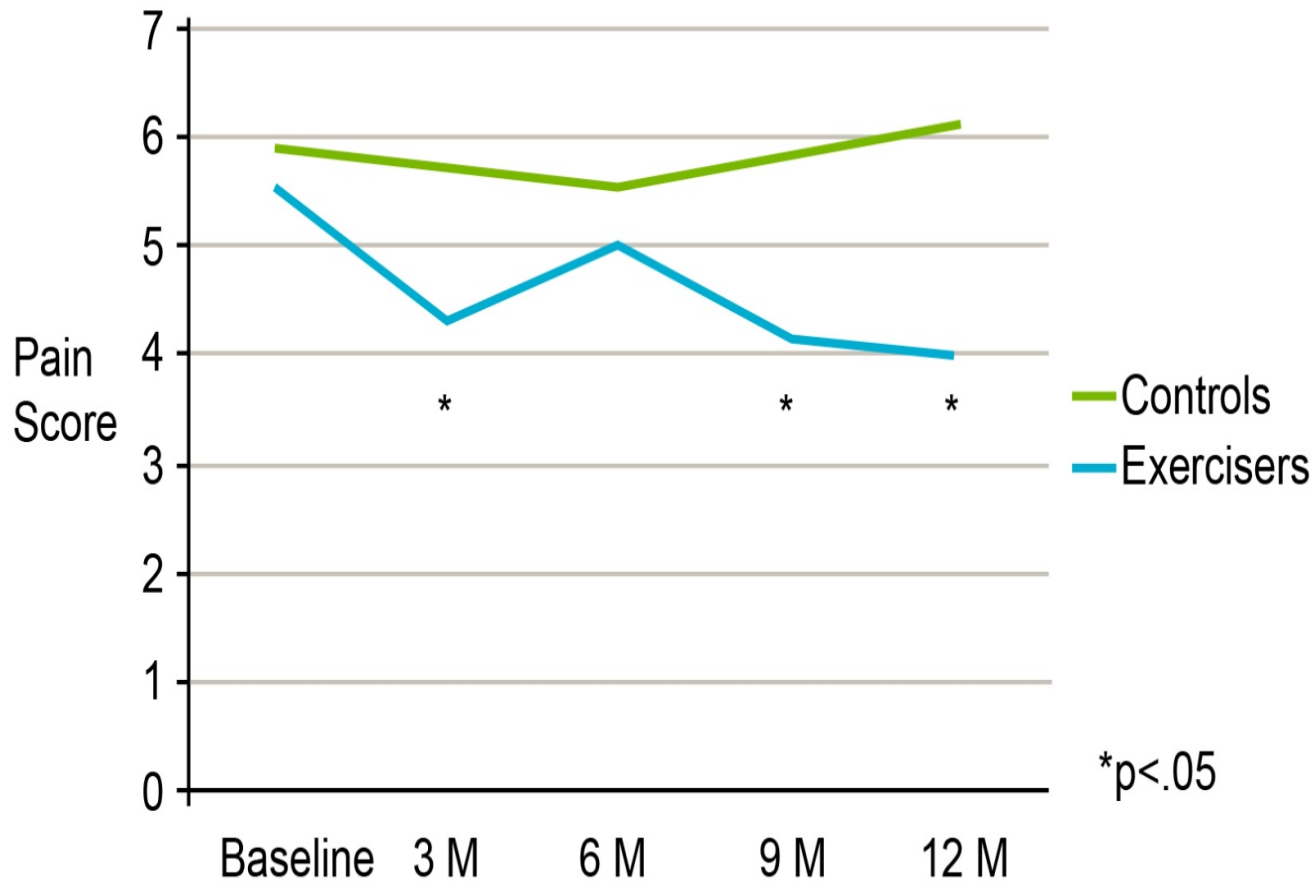


This presentation is the intellectual property of Melinda L. Irwin, PhD, MPH. Contact melinda.irwin@yale.edu for permission to reprint and/or distribute.

p < .05 compared to usual care



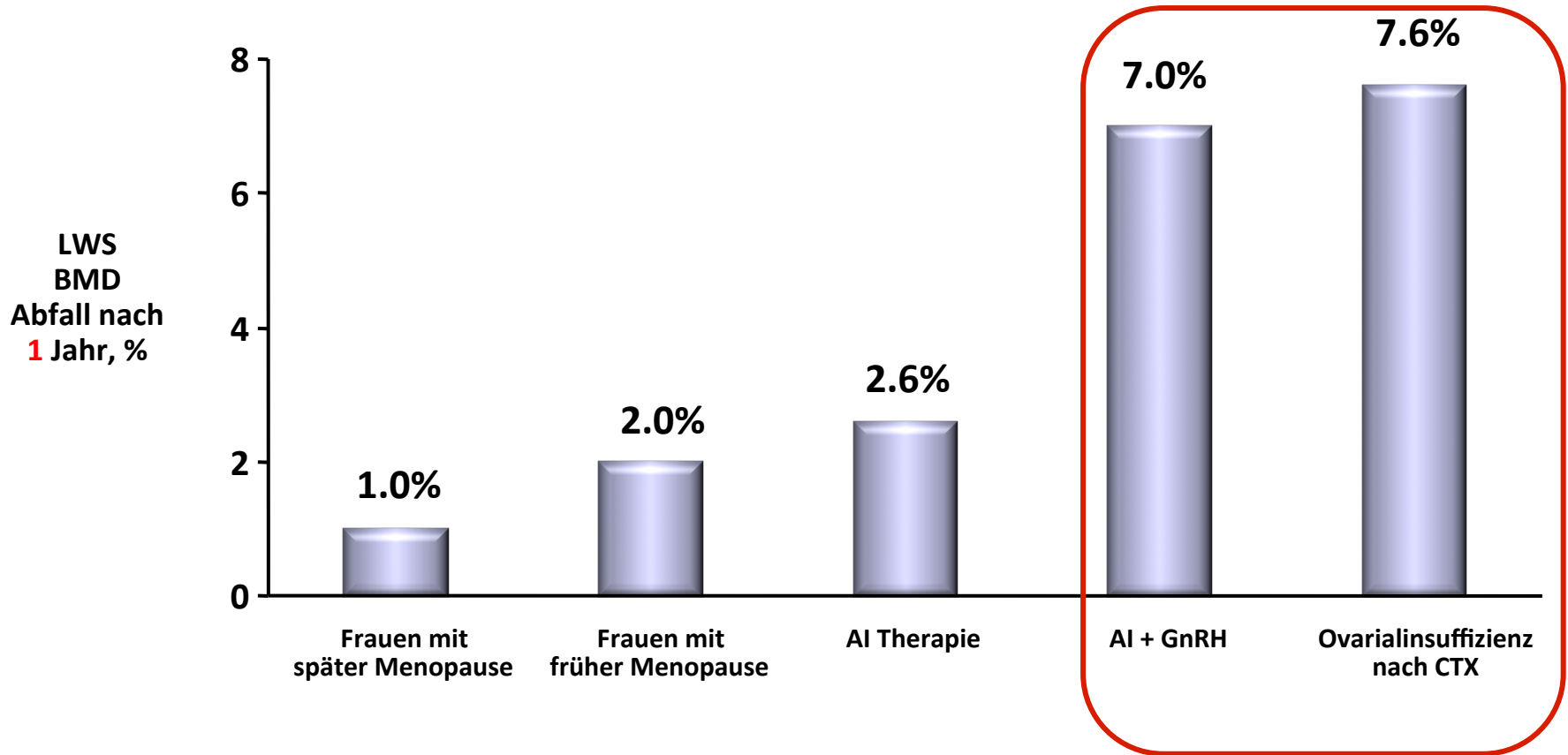
Change in Worst Pain Score



* $p < .05$



Signifikanter Knochensubstanzverlust durch Therapie des Mammakarzinoms



Frakturrate nach Aromatasehemmer-Therapie

