

# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

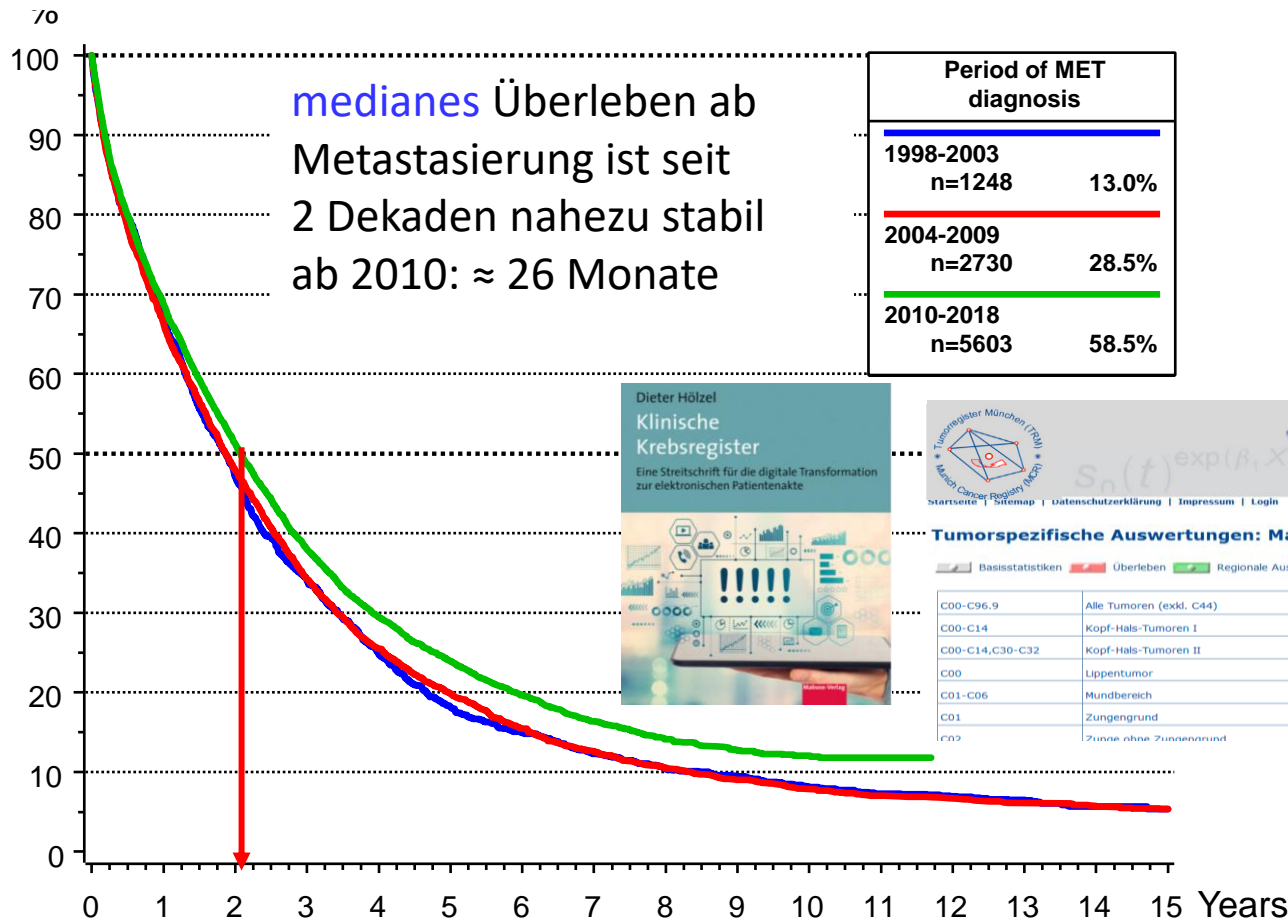
D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
- Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - Klinisch epidemiologische Fakten (3)
- Folgerungen zur**
- Hormonersatztherapie (HT) (4)
  - Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)
  - Chemoprävention (CP) (3)
  - Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)
  - Zusammenfassung (28+1)



# Überleben ab Metastasierung seit 1998

Der Freistaat Bayern, die CSU, hat alle klinischen Register an den Uni-Kliniken geschlossen, Mitarbeiter und Daten an eine Behörde verlagert. Z.B. hat man den Pathologie 823.325 Befunde ab 1994 mit > 30 Jahren Follow-up beschlagnahmt. Auch nach 10 Jahren erhalten Öffentlichkeit, Ärzte, Kliniken und Wissenschaft nicht die nach SGB V 65c zustehenden Leistungen! Die Daten des Krebsregisters München ( 5 Mio. E Oberbayern) haben bis 2019 gute Qualität. Sie werden nachfolgend z.T. mit 30 Jahren Follow-up aufbereitet. Ältere Daten (< 2002) hat die Behörde vernichtet.



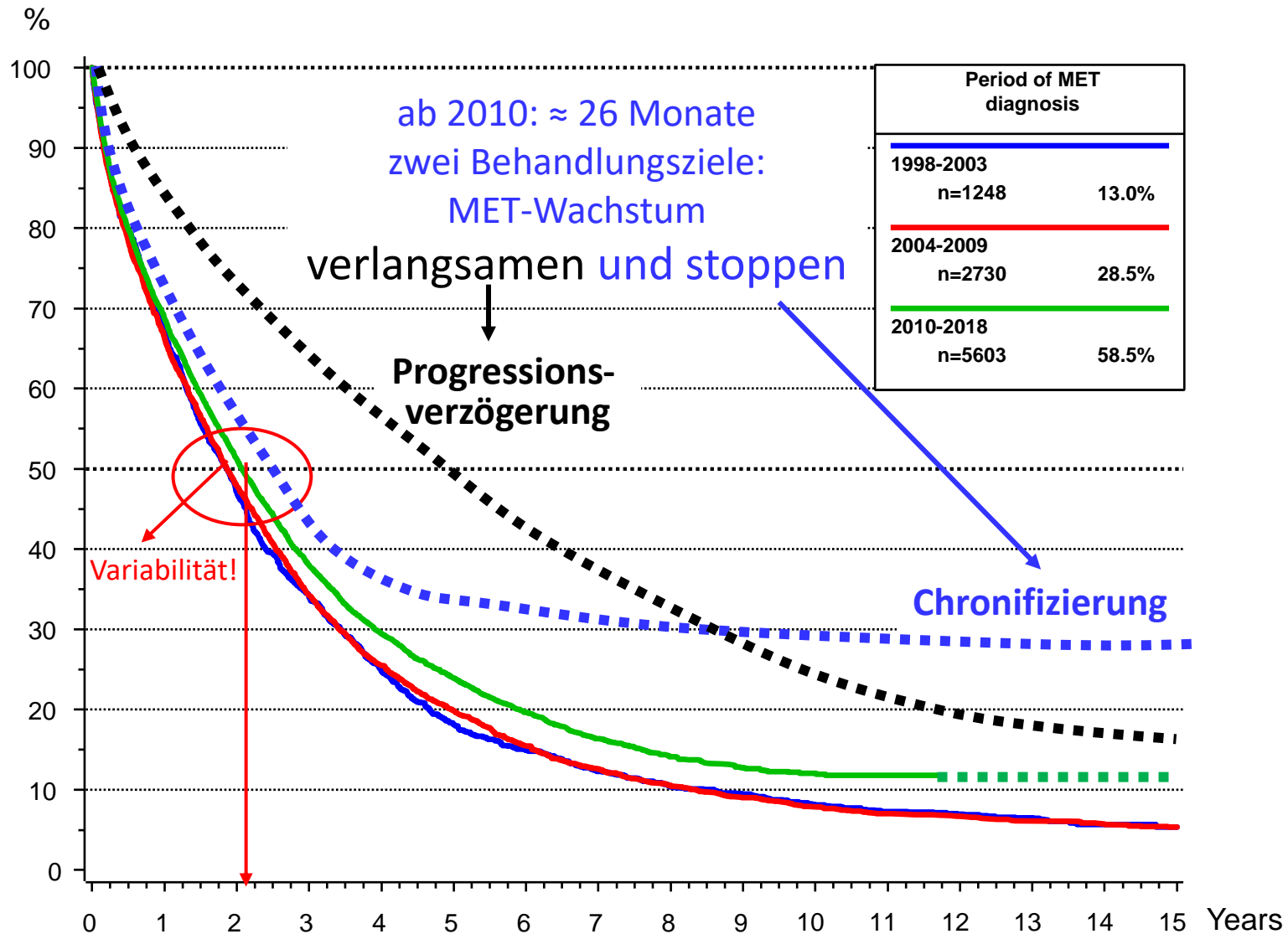
### Tumorspezifische Auswertungen: Matrix

Basisstatistiken
  Überleben
  Regionale Auswertungen
  Spezielle Auswertungen

ICD-O-3	Tumortyp	Basisstatistiken	Überleben	Regionale Auswertungen	Spezielle Auswertungen
C00-C96.9	Alle Tumoren (exkl. C44)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C00-C14	Kopf-Hals-Tumoren I	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C00-C14,C30-C32	Kopf-Hals-Tumoren II	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C00	Lippentumor	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C01-C06	Mundbereich	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C01	Zungengrund	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C02	Zunge ohne Zungengrund	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

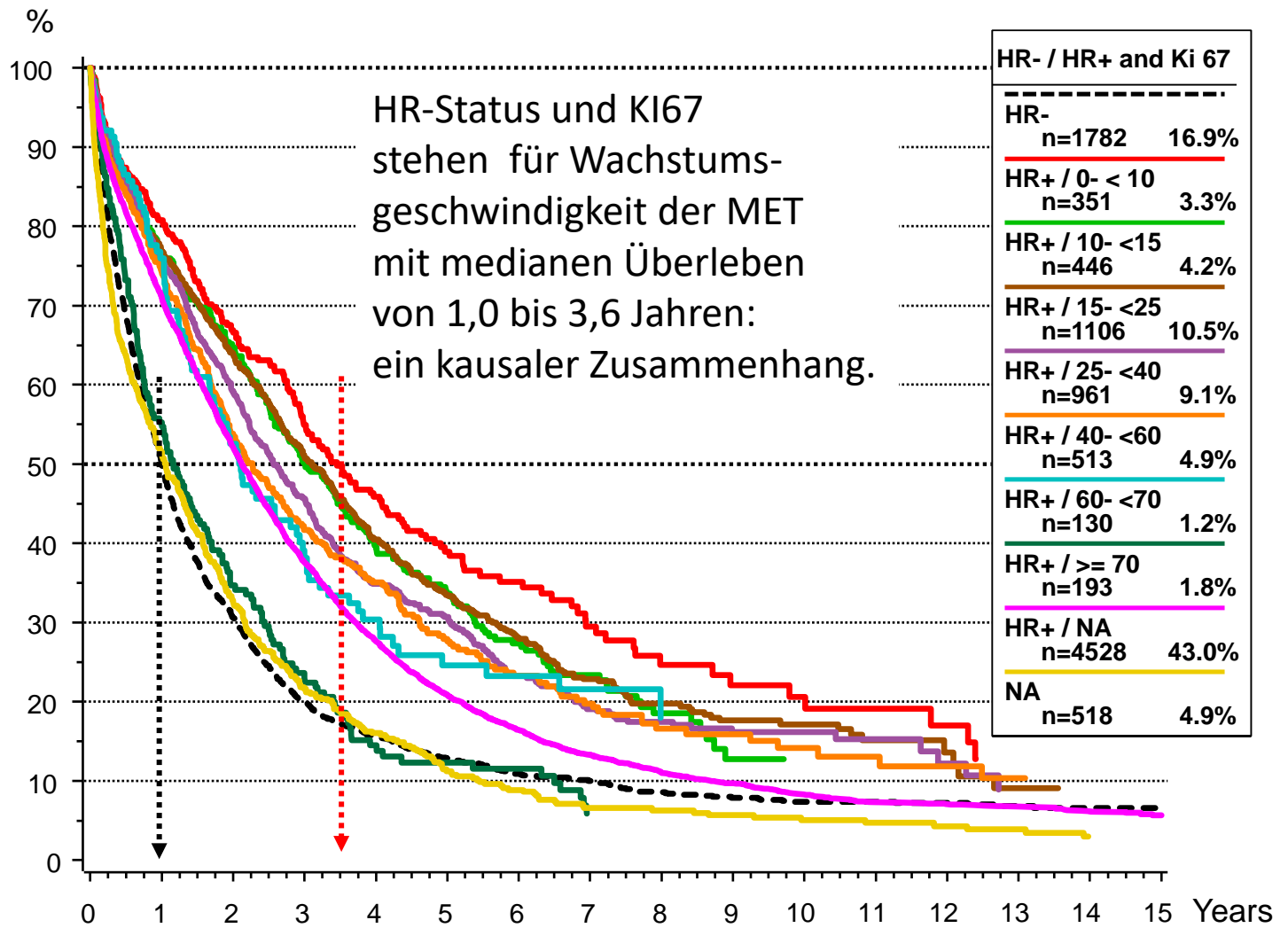
[https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.php](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)

# Überleben ab Metastasierung seit 1998 bis 2019\*



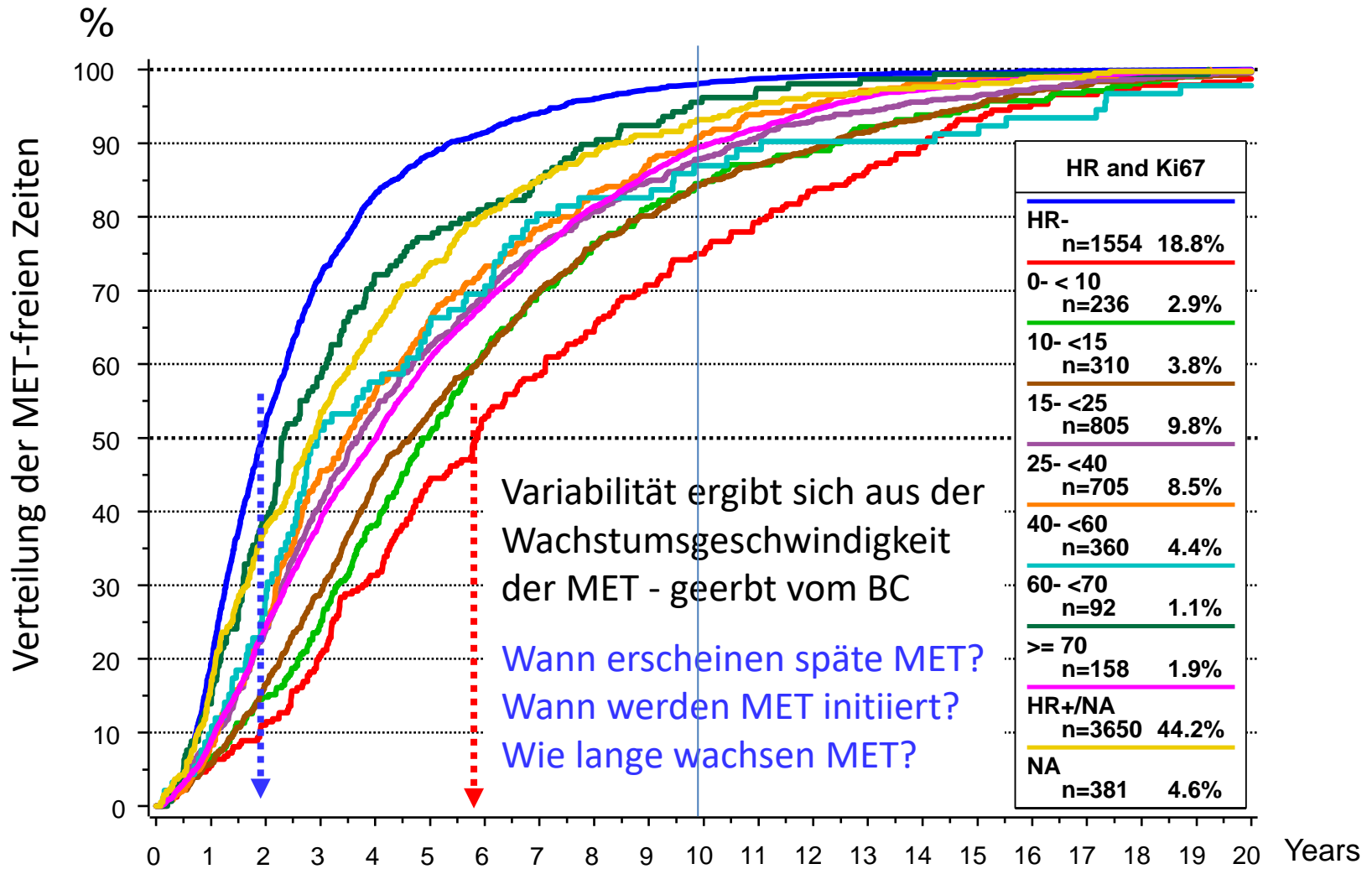
\* es fehlen real world data u-u.a. mit CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemacicli und Antibody Drug Conjugates

# Überleben ab Metastasierung abhängig HR-Status und KI67

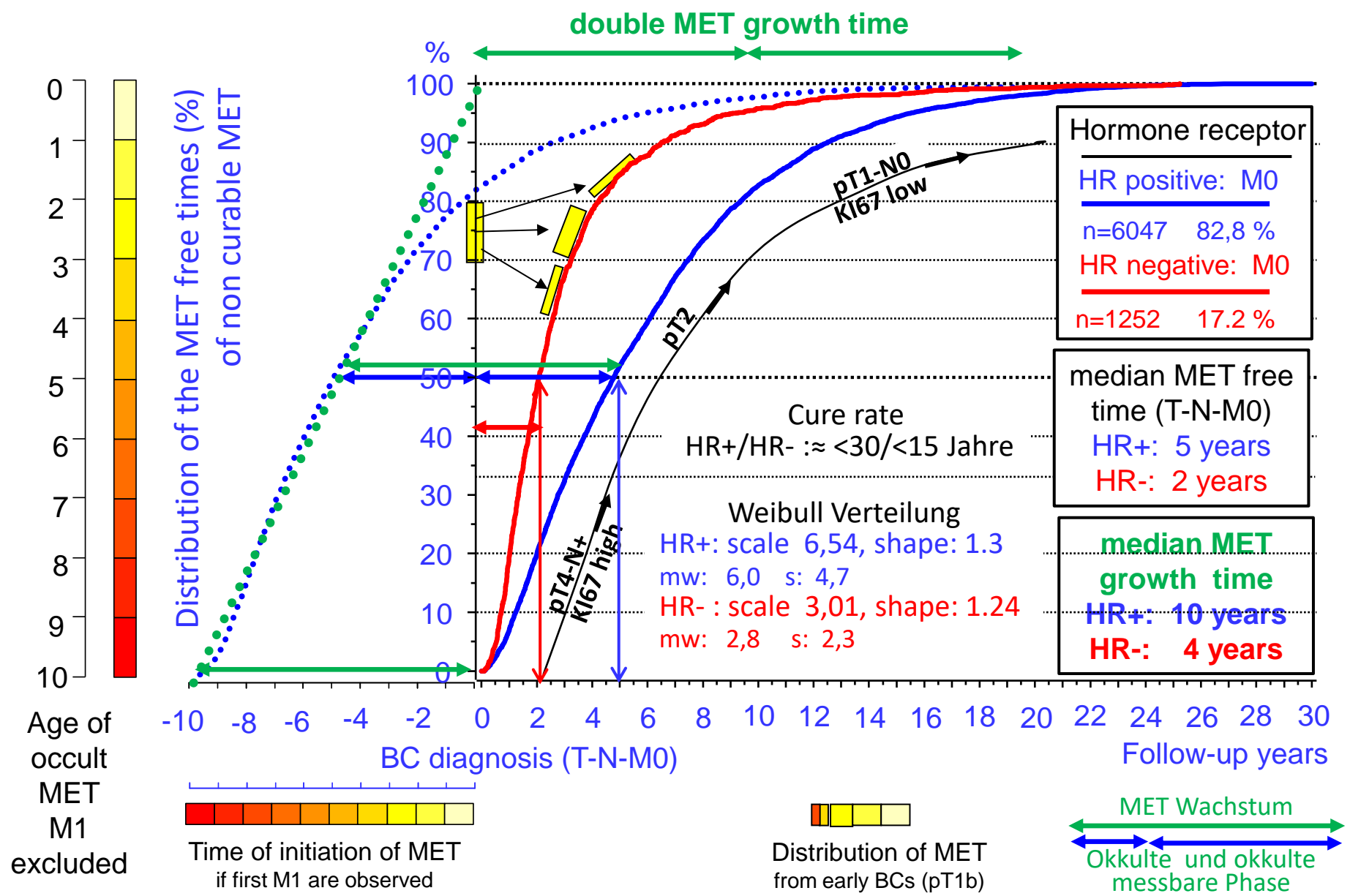


Metastasen erben Eigenschaften des Primärtumors, wachsen aber schneller.

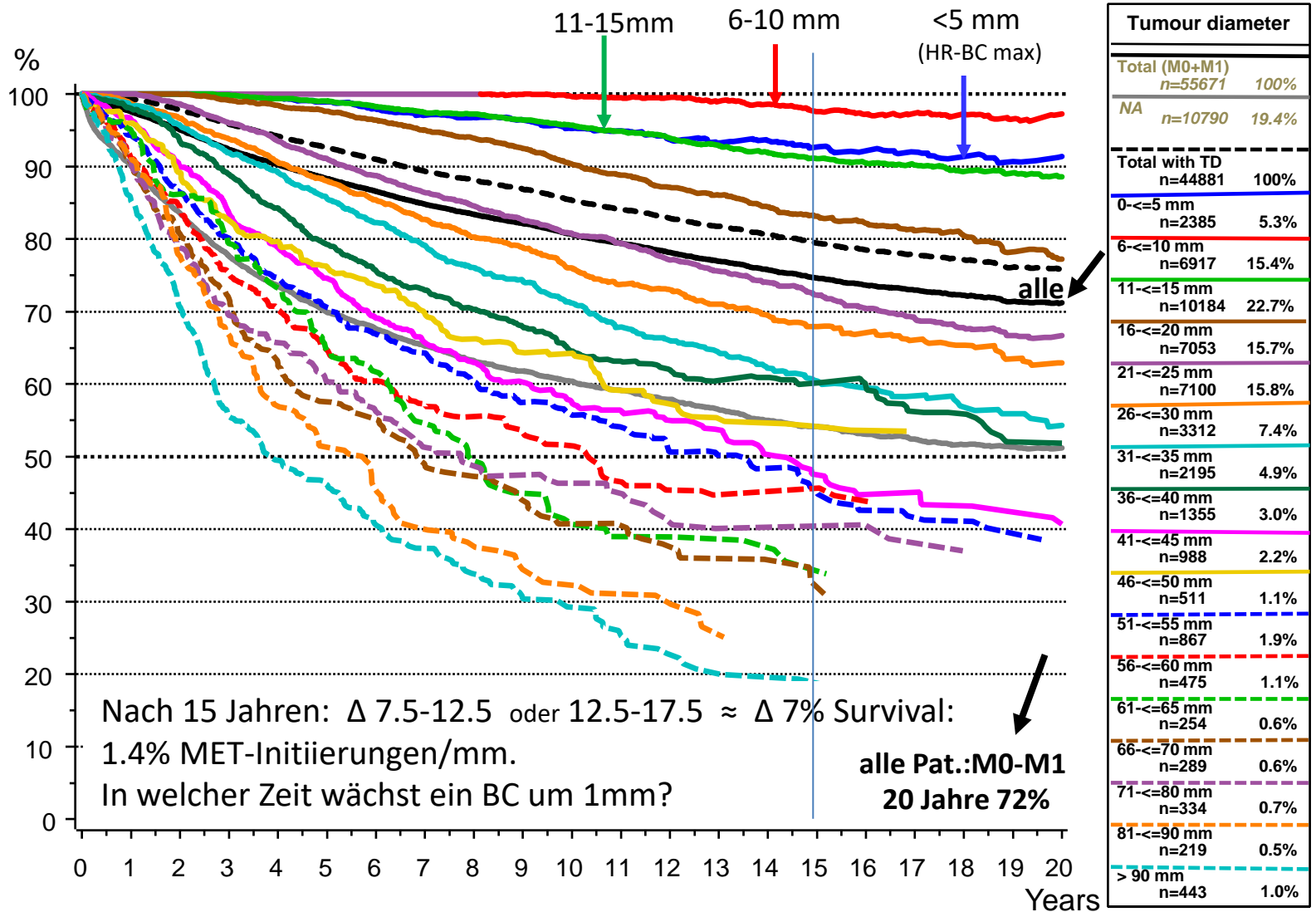
# MET-freie Zeit abhängig HR-Status und KI67



# MET free time, growth time of MET and time of MET initiation (T-N-M0)



# Relatives Überleben abhängig vom Tumordurchmesser (TD)

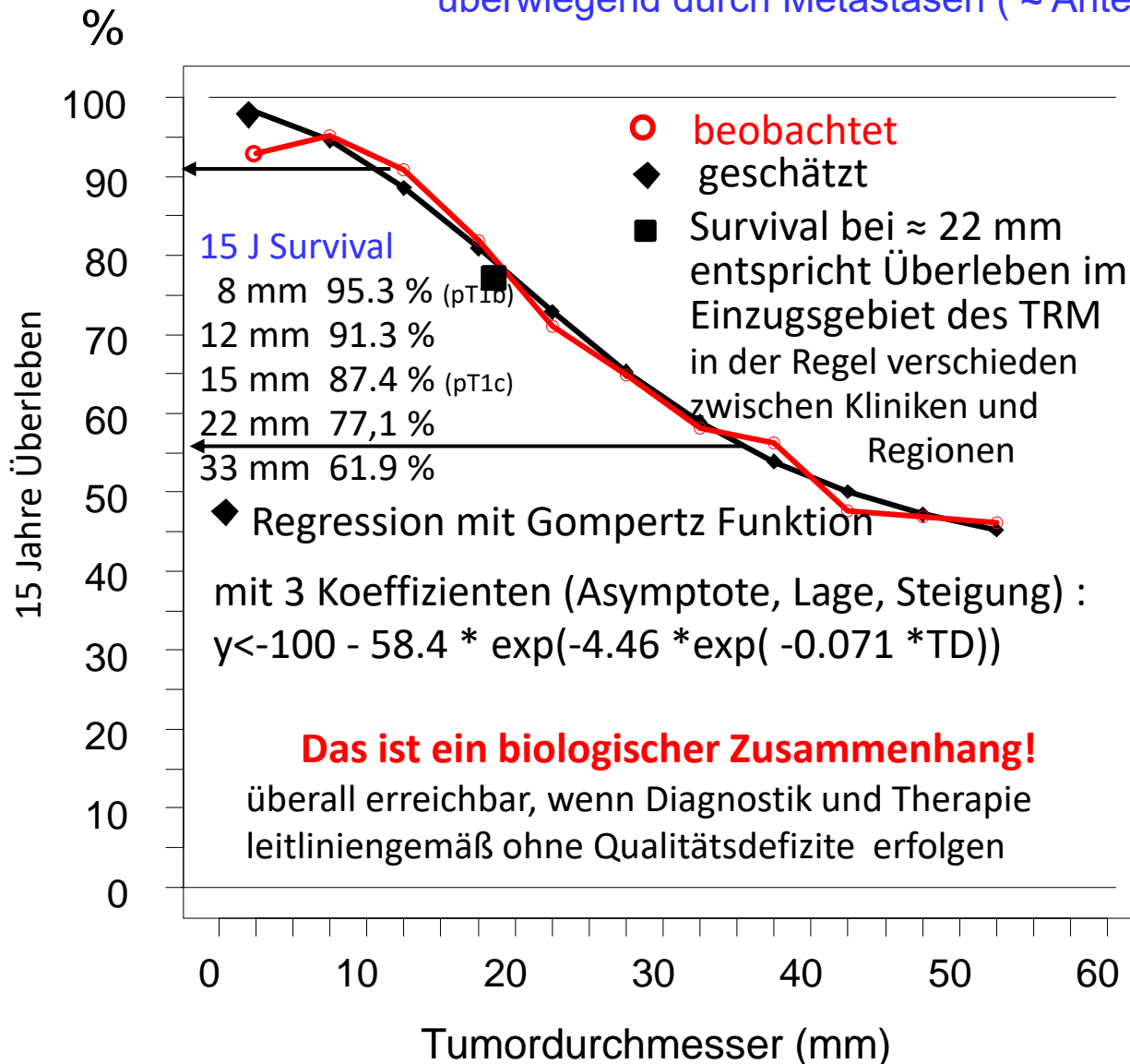


TD zeigt einen **biologischer Zusammenhang**, gilt für alle zeitgemäß versorgte Patientinnen.

— Aber das **Überleben für alle kann für jede Klinik, Region und Population unterschiedlich sein**, es ist abhängig von der Häufigkeit der Untergruppen, z.B. von Screeningzuweisungen, bei denen pT1 häufiger ist.

# 15 Jahre tumorspezifisches Überleben

überwiegend durch Metastasen ( ≈ Anteil der MET)



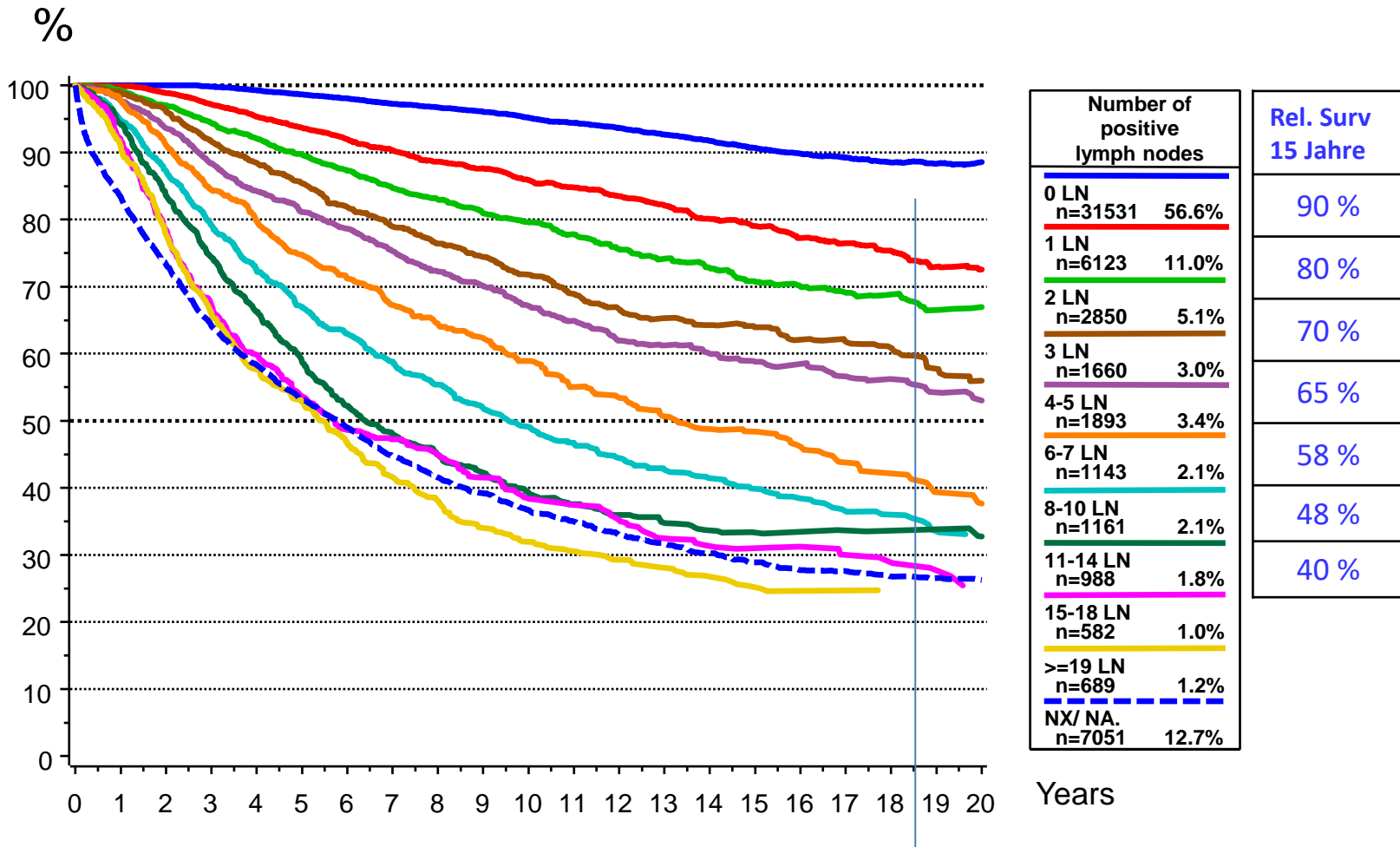
erste MET werden um 5 mm initiiert (pT1a Sonderfall HR- BC!)  
 pT1b: ≈ 5% MET nach 20 Jahren  
 MET freie Zeit ist ≈ 10 Jahre

Überleben sinkt **linear von 12 bis 30 mm mit 1.4% MET-Initiierungen / mm.**

Ein wachsendes BC füllt mit jedem Millimeter das Reservoir der okkulten MET.

In welcher Zeit wächst ein BC 1mm?

# Relatives Überleben abhängig von der Anzahl positiver Lymphknoten



Je mehr positive LK, desto früher treten MET auf! D.h., würden pLK MET initiieren, müssten sie bei 10 Jahre MET Wachstum vor der Ursache, dem pLK, initiiert werden.

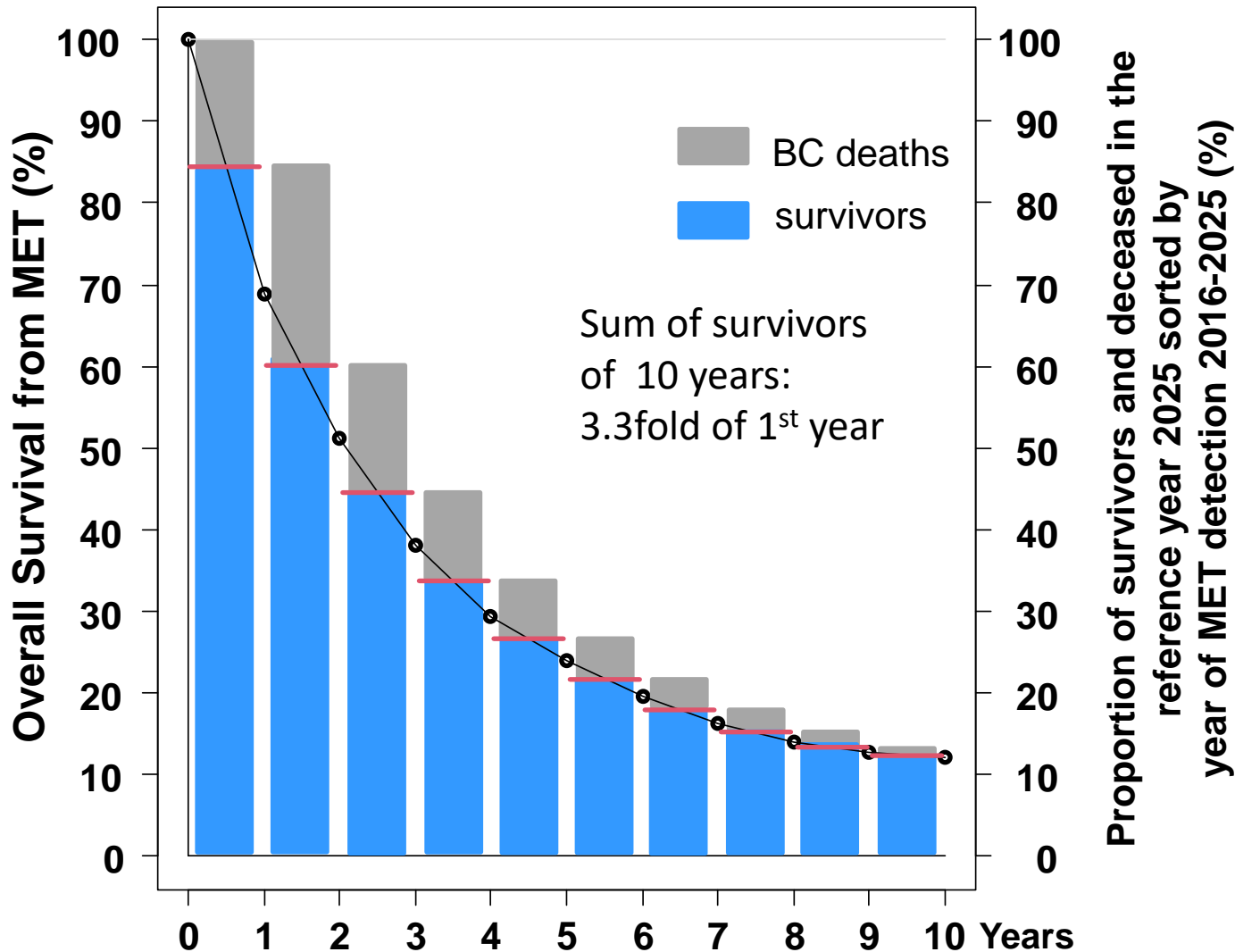
# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
- Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - **Klinisch epidemiologische Fakten (3)**
- Folgerungen zur**
- Hormonersatztherapie (HT) (4)
  - Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)
  - Chemoprävention (CP) (3)
  - Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)
  - Zusammenfassung (28+1)



# 10 Jahresprävalenz: Faktor 3.3 der Mortalität (RKI: n=18891) eines Jahres für Deutschland $\approx$ 62,000 Patientinnen mit Metastasen



## Klinisch epidemiologische Fakten

Anzahl Tumorzellen	1mm TD $10^6$	10mm $10^9$	TD 20 mm: $8,6 \cdot 10^9$
Tumorverdopplungen (fiktiv:Modell Kugel)	<b>20 merken!</b>	30	33
MET Wachstum	HR+: $\approx 10$ Jahre	HR-: $\approx 4$ Jahre	
BC Wachstum 33VD	HR+: $\approx 15,4$ Jahre	HR-: $\approx 6,5$ Jahre	
VDT BC ohne Mitosefehler, Apoptose, Nekrose -> konservativ	HR+: $\approx 170$ Tage 33 VD *170 Tage = 15,4 Jahre	HR-: $\approx 72$ Tage	Relation: $170/72 \approx 2,36$ konservativ, real schneller!
VDT MET (beobachtet)	HR+: 110 Tage	HR-: 72 Tage	Relation: $110/72 \approx 2,4$
VDT pLK	HR+: $< 10$ Tage	HR-: $< 4$ Tage	Keine relevante MET-Ursache
15 Jahre Überleben	abhängig vom TD:	Gompertzfunktion: mit 3 Parametern $100 - 58.4 \cdot \exp(-4.46 \cdot \exp(-0.071 \cdot TD))$	
Inzidenz (2022) ohne in situ > 6000 (Deutschland)	n: 74.172 43 Mio. ♀	je $10^5$ : 172	CBC je $10^5$ : $\approx 6$ fache Inzidenz
Mortalität (RKI: 2022)	n: 188.91 43 Mio. ♀	Je $10^5$ : 44	
Prävalenz 30/10 Jahre	BC: $19.2 * I \approx 1,42$ Mio.	MET $3.3 * M \approx 62.340$	
Mortalität/ Inzidenz	RKI 2022: 25,5% 18.891/74.172	USA: 13,6% 42.250/310.720	Fakten müssen plausibel sein!

TD: Tumordurchmesser, MET: Metastase, BC: Primärtumor Mamma, VDT: Volume doubling time  
HR+/ HR-<. Hormonrezeptor positiv/negativ, CBC: kontralaterales Mammakarzinom



# Breast cancer statistics 2024

Wird hochrangig zitiert (z.B.Lancet)!

A. N. Giaquinto, H. Sung, L. A. Newman, R. A. Freedman, R. A. Smith, J. Star, et al.

CA Cancer J Clin. 2024;1–19.

<sup>1</sup>Surveillance & Health Equity Science, American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA

<sup>4</sup>Early Cancer Detection Science, American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA

**TABLE 1** Estimated new ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer cases and breast cancer deaths among women by age, United States, 2024.

Age, years	DCIS cases		Invasive cases		Deaths	
	No.	%	No.	%	No.	%
<40	1360	2	13,180	4	990	2
40–49	8750	15	37,650	12	2620	6
50–59	13,760	24	67,310	22	6800	16
60–69	17,660	31	89,540	29	10,010	24
70–79	11,890	21	69,130	22	10,140	24
≥80	3080	5	33,910	11	11,690	28
All ages	56,500	100	310,720	100	42,250	100

Note: Estimates are rounded to the nearest 10. Percentages may not sum to 100% because of rounding.

nach SEER Cancer Statistics

Explorer Network: (modeled rate 2021)

Weibull-Verteilung

$$S(t) = 100 * \exp(-(0.0082 * t)^{0.7757})$$

Jahr	Survival (%)	Mortal. (n)
1	97.4	8.116
3	94.0	18.323
5	91.4	26.590
10	86.0	43.591
15	81.4	57.705
20	77.5	70.036
25	73.9	81.082

RKI: 1-18.891/74.507 -> 74,6 %

42.250 ist die Mortalität nach 9.6 Jahren!!

# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
  - Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - Klinisch epidemiologische Fakten (3)
- Folgerungen zur**
  - **Hormonersatztherapie (HT)** (4)
  - Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)
  - Chemoprävention (CP) (3)
  - Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)
  - Zusammenfassung (28+1)



# Seit 20 Jahren wird das BC-Risiko der Hormontherapie propagiert!

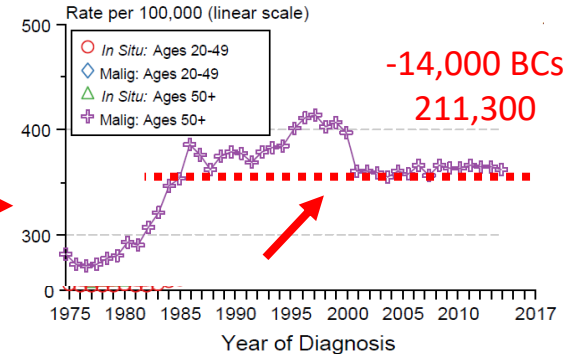
## Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women

The Women's Health Initiative Randomized Trial

Die durch Angst vor Brustkrebs ausgelöste Reaktion: →

**Conclusions** Relatively short-term combined estrogen plus progestin use **increases incident breast cancers**, which are diagnosed at a more advanced stage compared with placebo use,

Rowan T. Chlebowski et al:  
JAMA. **2003**;289:3243-3253 (L3945)

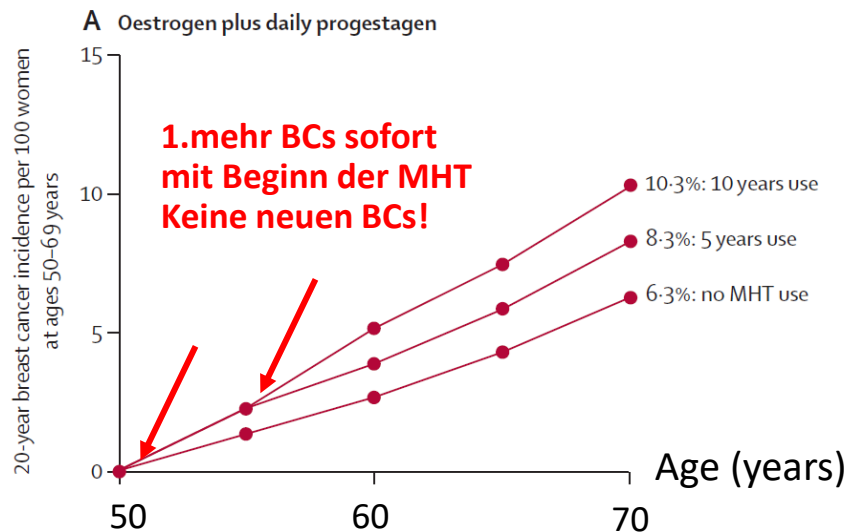


Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence

**Interpretation** If these associations are largely causal, then for women of average weight in developed countries, 5 years of MHT, starting at age 50 years, would increase breast cancer incidence at ages 50–69 years by about one in every 50 users of oestrogen plus daily progestagen preparations;

In western countries there have been about 20 million breast cancers diagnosed since 1990, of which **about 1 million would have been caused by MHT use**.

58 studies 143 887 postmenopausal women with invasive BC(cases) and 424 972 without BC (controls).  
24 prospective studies  
34 retrospective studies



*Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 2019. 394:1159-1168)*

**Es werden keine Daten der prospektiven Studien zur kumulativen Inzidenz aufbereitet!**

**Figure 7: Effect of 5 years or of 10 years of MHT use, starting from age 50 years, on 20-year breast cancer incidence rates**

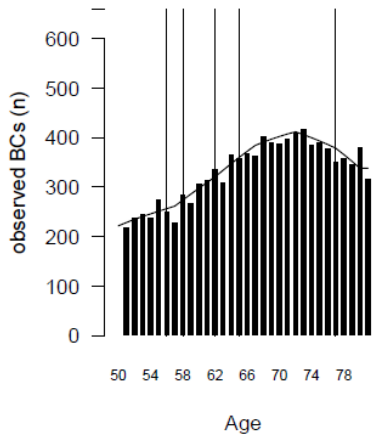
	Number of cases (oestrogen only/ oestrogen and progestagen)	Mean duration of MHT use	Oestrogen only	Relative risk (95% CI)	<u>Oestrogen and progestagen</u>	Relative risk (95% CI)
<b>A All current and past users</b>						
<b>Current users, by years of use</b>						
Duration <1 year	109 /189	<1.0				1.20 (1.01-1.43)
Duration 1-4 years	1150 /2230	2.8				1.60 (1.52-1.69)
Duration 5-9 years	2391 /4968	7.0				1.97 (1.90-2.04)
Duration 10-14 years	2478 /3350	11.7				2.26 (2.16-2.36)
Duration ≥15 years	2183 /1424	20.1				2.51 (2.35-2.68)
<b>Past users, by years of use</b>						
Duration <1 year	627 /984	<1.0				1.02 (0.95-1.10)
Duration 1-4 years	1462 /2303	2.4				1.10 (1.05-1.16)
Duration 5-9 years	1964 /3751	6.6				1.21 (1.16-1.26)
Duration ≥10 years	2417 /2578	13.7				1.30 (1.25-1.37)

**2. mehr BCs nach Ende der MHT Neue BCs bei ≈ 15 Jahren Wachstum!**

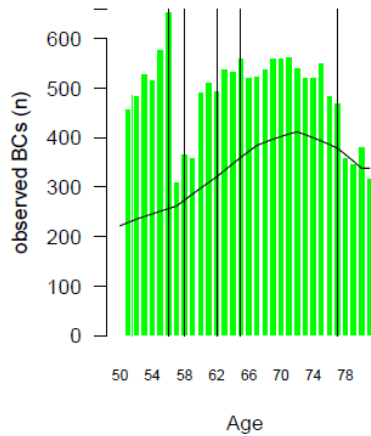
**Figure 2: Type and timing of MHT use in current users and past users**

# Simulationen zur Hormonersatztherapie (mit Sterbetafel)

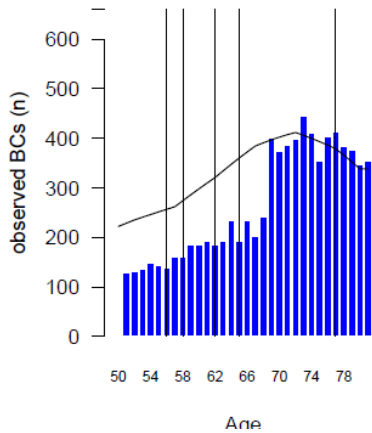
Study 1: SEER Incidence per n: 1e+05



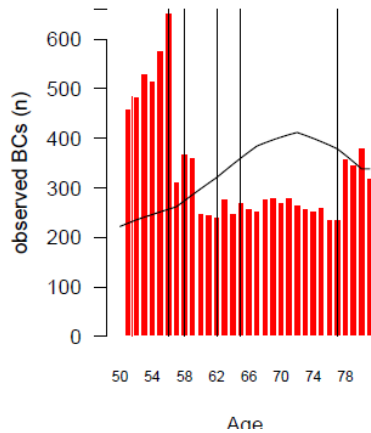
Study 4: Inc + GF 2 + RF 2



Study 2: Chemoprevention: 2 yrs



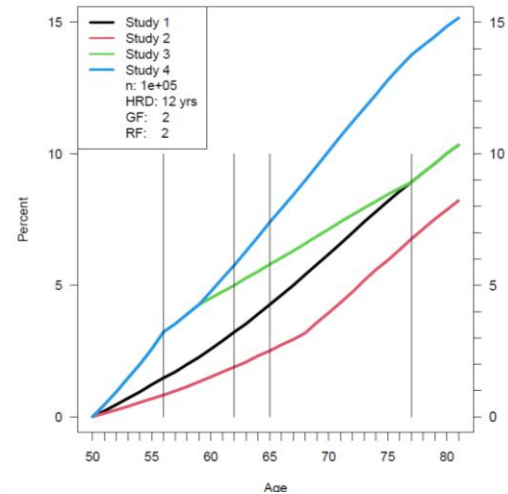
Study 3: Inc + GF 2



--- configurable parameters ---

	Parameter	variable	value
1	Number of patients (n)	anz	100000
2	Follow-up (yrs)	fup	31
3	Growth acceleration	gf	2
4	Volume doubling time (days)	vdt	170
5	Duration of HRT (yrs)	hrt	12
6	BC risk factor	rf	2
7	Duration of Chemoprev. (yrs)	cp	2
8	Eradikation %	erad	40
9	median growth time (yrs)	mgt	15

S2: cumulative BCs per S1-S4



**Simulationen mit plausiblen biologischen Parametern haben eine hohe Evidenz!**

## BC-Risiko der Hormontherapie (HT)

Die Inzidenzsteigerung ist Fakt. Aber die Aussage, dass bereits im 1. Jahr nach Beginn einer HT neue durch HT verursachte BCs auftreten ist unlogisch und deshalb falsch:

- Eine Volumenverdopplungszeit von 150 Tagen (N Engl J Med) ergibt für 30 Verdopplungen für ein 10mm BC eine Wachstumszeit von  $30 \cdot 150 \approx 12,3$  Jahren (Level of evidence 1C)
- Durch HT verursachte BCs können deshalb erst nach 12.3 Jahren auftreten
- Eine Inzidenzanstieg kann nicht das Überleben verschlechtern wie der Anstieg der Inzidenz mit dem Alter zeigt
- Der durch die WHI-Studie zum Brustkrebsrisiko von HT bewirkte Rückgang der Inzidenz um ca. 14% ist nicht plausibel erklärt worden (durch Verzicht und Stopp von HTs)
- Autopsiestudien haben keine schlafenden BCs nachgewiesen, die durch HT angestoßen werden könnten

### **Folgerung: HT hat 2 Effekte, eine Wachstumsbeschleunigung und ein BC-Risiko**

- Schnellere Wachstum prävalenter BCs unter HT erklärt die sofortige Inzidenzsteigerung.
- Wenn BCs schneller wachsen -> mehr positive LK und mehr MET (1 Mio. Study HT use sind in 3 Jahres-Screening geblieben)
- Mit Faktoren 1.4/2 für Wachstum und BC-Risiko ist die WHI Studie zu simulieren.
- **Es gibt keinen Grund, klimakterische Beschwerden ( $\approx 20\%$ ) nicht 2-4 Jahre mit HT zu behandeln.** Das schnellere Wachstum bewirkt frühere Streuung und MET und legt zur Risikoreduzierung jährliches Screening unter HT nahe, nach HT: 2 Jahre Screening.

# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
  - Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - Klinisch epidemiologische Fakten (3)
- Folgerungen zur**
  - Hormonersatztherapie (HT) (4)
  - **Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)**
  - Chemoprävention (CP) (3)
  - Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)
  - Zusammenfassung (28+1)



# Reexamining Time From Breast Cancer Diagnosis to Primary Breast Surgery

JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2022.8388

Published online March 1, 2023. (L8910)

Alyssa A. Wiener, MD; Bret M. Hanlon, PhD; Jessica R. Schumacher, PhD; Kara A. Vande Walle, MD; Lee G. Wilke, MD; Heather B. Neuman, MD, MS

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** This was a case series study that used National Cancer Database (NCDB) data from female individuals diagnosed with breast cancer from 2010 to 2014 (with 5-year follow-up to 2019). The NCDB uses hospital registry data from greater than **Fehler!!**

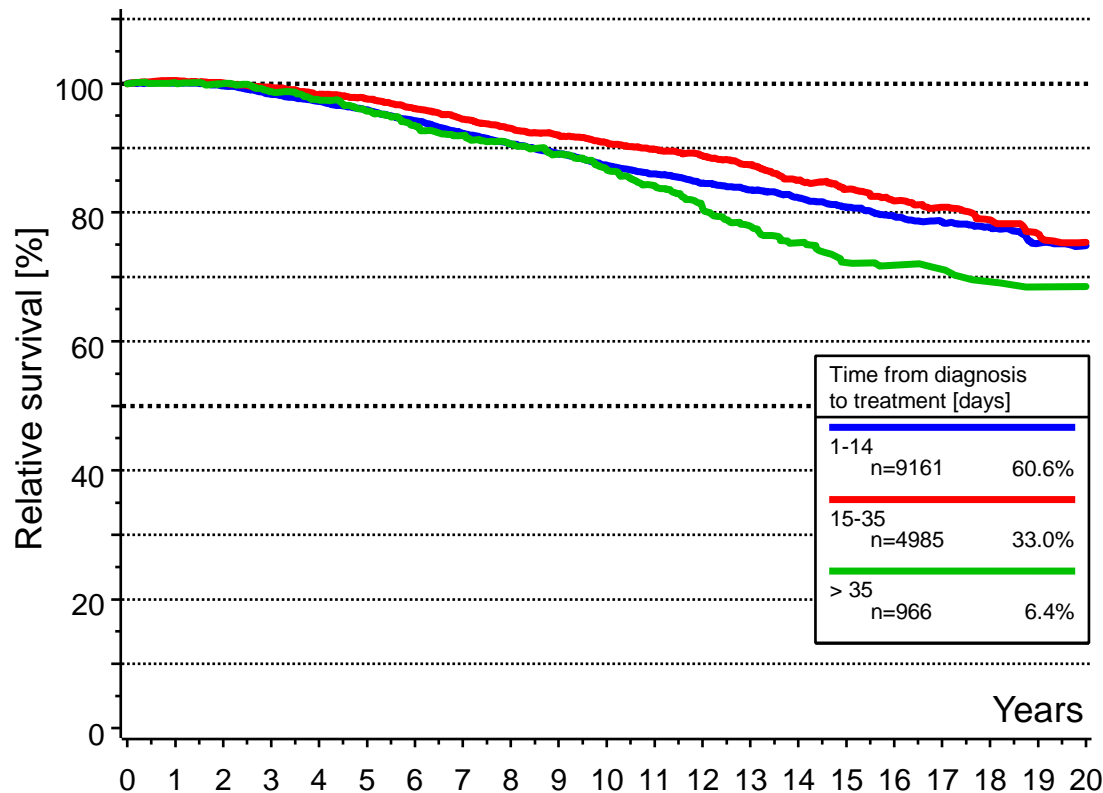
**RESULTS** The final cohort included 373 334 patients (median [IQR] age, 61 [51-70] years). On multivariable Cox regression analysis, time to surgery 9 weeks (57-63 days) or later after diagnosis was associated with worse overall survival (hazard ratio, 1.15; 95% CI, 1.08-1.23;  $P < .001$ ) compared with surgery between 0 to 4 weeks (1-28 days). By multinomial regression, factors associated with longer times to surgery (using surgery 1-30 days from

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Findings of this case series study suggest the use of 8 weeks or less as a quality metric for time to surgery. Time to surgery of greater than 8 weeks may partly be associated with disadvantageous social determinants of health.

## 8 Wochen Delay sind lebensgefährdend!

- Während des Delay kann ein BC MET initiieren! Einzigartig: Zeit des MET-Start ist bekannt.
- 5 Jahre Follow-up der Studie reicht nicht bei medianer MET-Wachstumszeit von 10 Jahren!
- In Deutschland: 26 Tage Delay  $\approx > 900$  BC Tote - wenn nicht neoadjuvant behandelt  
ChatGPT: keine MET-Initiierung in 8 Wochen ist nicht generell zutreffend, BC brauchen 10 und mehr Jahre.

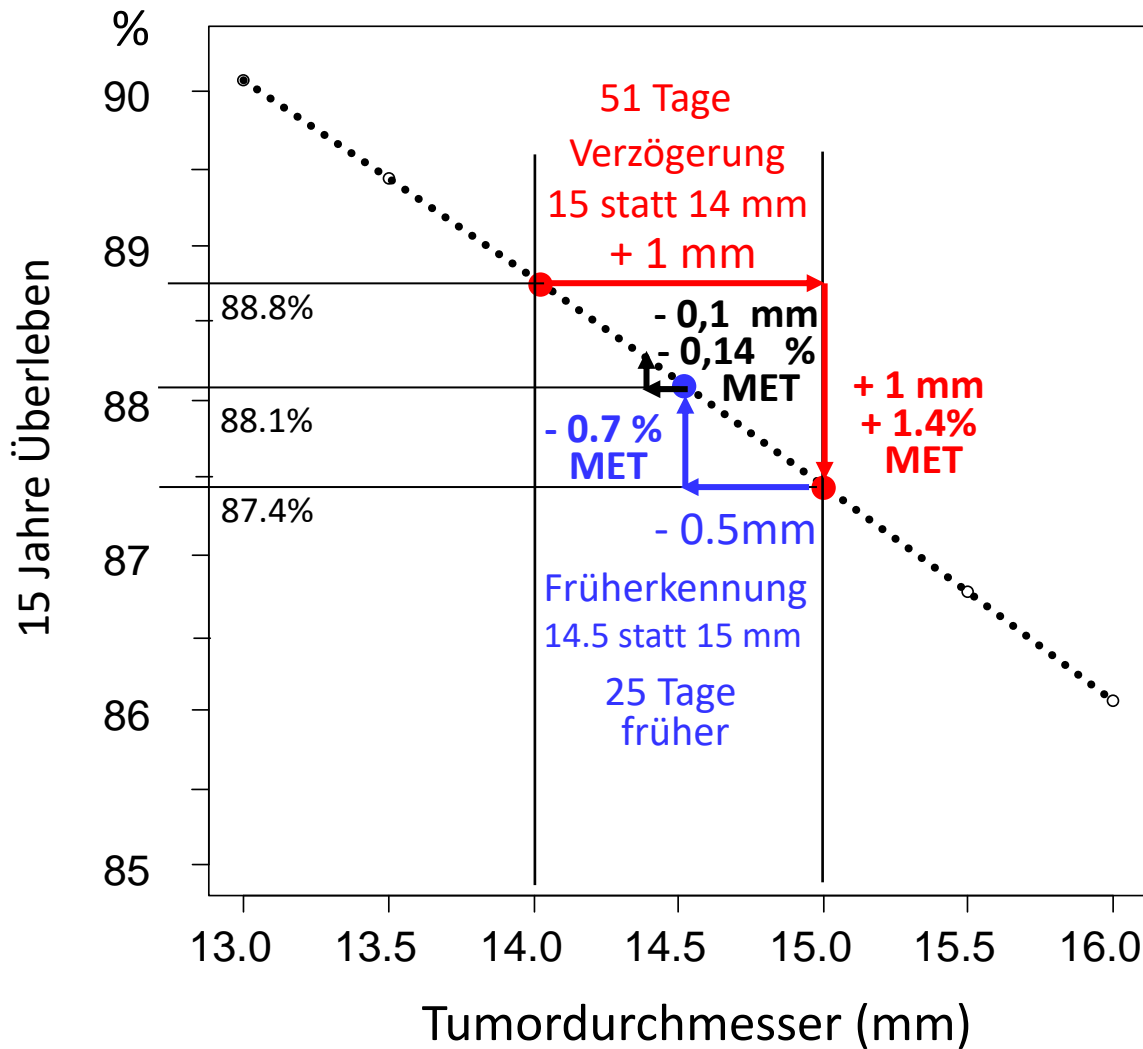
# Überleben in Abhängigkeit von der Verzögerung der Primärbehandlung in Tagen



Wenn Verzögerungen der Primärbehandlung von wenigen Tagen das Überleben verschlechtern, müssen in diesen wenigen Tagen Metastasen initiiert worden sein. Der Effekt zeigt sich nach der mittleren Wachstumszeit von ca. 10 Jahren.

**Daraus folgt: so zeitnah wie möglich nach einem positiven Befund behandeln auch wenn es organisatorische Grenzen gibt. Realität?**

# Kontinuierliche Streuung eines wachsenden Mammakarzinoms



Der MET-Prozess kann  
1 Mio. Tumorzellen  
pro Tag streuen  
Er pausiert nicht:  
5 Tage später  
14,5 statt 14,4 mm  
+ 0,14% MET  
irrelevant im Einzelfall,  
aber bei  
ca. 69.300 T-N-M0  
Neuerkrankungen in  
Deutschland  
+ 93 Sterbefälle  
oder weltweit bei 2 296 840  
BCs  
+3200 Sterbefälle  
**Jeder Tag zwischen  
Diagnose und  
Operation zählt!**

**Volume doubling time 170 Tage 15 Jahre Survival und Tumordurchmesser**

**für HR+-BC: von 14 bis 15 mm**

(Gompertz-Funktion)

.....

$$14 \cdot 1.26^{**} (51/170) \approx 15$$

$$S_{15J} (TD) = 100 - 58.4 \cdot \exp(-4.46 \cdot \exp(-0.071 \cdot TD))$$

Qualitätsziel

Möglichst viele Patientinnen und Patienten mit angemessenem zeitlichen Abstand zwischen prätherapeutischer histologischer Diagnose und Operationsdatum bei Ersteingriff

**Der Qualitätsindikator „Zeitlicher Abstand von unter 7 Tagen zwischen Diagnose und Operation“ (ID 51370)\*** soll prüfen, ob zwischen Diagnosestellung und Behandlungsbeginn ein ausreichend langes Zeitfenster – also **mindestens 7 Tage** – besteht, sodass es einerseits den betroffenen Patientinnen und Patienten ermöglicht wird, sich auf die neue Situation einzustellen und mit ärztlicher Beratung und Aufklärung angemessen und individuell zu entscheiden, welche Behandlung sie wünschen, und es andererseits möglich ist, alle notwendigen Befunde fertigzustellen. (Der QI 51370 wird seit 2015 erhoben und hat bereits den Versorgungsalltag verändert.)

**Dilemma: ausreichend Zeit für Verarbeitung, Beratung. Aber je später die Erstbehandlung, desto mehr Metastasen werden initiiert!**

**Ändern des Indikators ist überfällig: 95% sind innerhalb 7 Tagen zu behandeln!**

\* aus: IQTIG Bundesqualitätsbericht 2022 erstellt im Auftrag des G-BA 28.10.22 Seite: 2168!

# Aktueller Delay in USA\* und Deutschland# und die Mortalitätseffekte

wenn in der Zeit von gesicherter Biopsie und Operation nicht neoadjuvant behandelt wird!

Delay weeks/ days	US Data 2022							Delay weeks/ days	Germany Data 2019				
	BCs: M0 270002/ + M1: 17,850 (1)								BCs: 66,949/ + M1: 4425 (2)				
	M0/HR+			M0/HR-					M0/HR+		M0/HR-		
%	n (3)	Hazard ratio	Death (n)	n	Hazard ratio	Death (n)	%	n (4)	Death (n)	n	Death (n)		
0	100	229,502	1.00	44,914*	40,500	1.000	7,926*	0	100	56,906	11,137*	10,043	1,965
1 / 4	2.0	4,589	1.008	+ 7	810	1.020	+ 3	1 / 4	2.5	1,445	+ 2	255	+ 1
2/ 11	11.2	25,635	1.023	+ 115	4,524	1.055	+ 49	2/ 11	14.2	8,075	+ 36	1,425	+ 15
3/18	17.8	40,864	1.038	+ 302	7,211	1.091	+ 129	3/18	22.6	12,872	+ 95	2,272	+ 41
4/25	15.8	36,203	1.053	+ 373	6,389	1.128	+ 160	4/25	29.0	11,404	+ 117	2,013	+ 51
5/32	15.4	35,376	1.068	+474	6,243	1.167	+ 204	5/32	14.8	8,439	+ 113	1,489	+ 49
6/39	11.6	26,709	1.084	+ 438	4,713	1.205	+ 189	6/39	9.8	5,577	+ 91	984	+ 40
7/46	8.2	18,899	1.100	+ 369	3,335	1.245	+ 160	7/46	16.0*	9,094	+ 186	1,605	+ 81
8/53	5.7	13,021	1.115	+ 293	2,298	1.285	+ 128	<p style="text-align: center;"><b>Folgerung:</b>  <b>jeder Tag zählt !</b>                      (Zweitmeinung SGB V §27b + 14 Tage (+ 420)!                      ohne Neoadjuvans mehr Schaden als Nutzen)                      Screening!</p>					
9/60	3.8	8,751	1.131	+ 224	1,544	1.327	+ 99						
10/67	2.5	5,783	1.147	+ 167	1,021	1.367	+ 73						
11/74	1.6	3,782	1.164	+ 121	667	1.410	+ 53						
12/81	1.1	2,562	1.179	+ 90	452	1.452	+ 40						
>12/90	3.2#	7,328	1.201	+ 288	1,293	1.507	+ 128						
Median 33.7 days	100	229,502	1.073	<b>+3,261*</b>	40,500	1.179	<b>+1,415*</b>						Median 26 days

TD: tumour diameter, HR: Hormone receptor status, VDT: Volume doubling time: 72/170 days for HR+, HR-

Reduzierbare Mortalität (HR+/HR-): USA **4676** (3261/1415) Deutschland **918** (640/278)

Mortalität bei 8 Wochen Delay bei allen Patienten : USA **≈ + 5160** Deutschland **≈ + 2500**

\* USA: Wiener AA, JAMA Surg 2023,158: 485 (L8910) # Deutschland ITQIG Bundesqualitätsbericht 2022 S: 2168  
 + Hölzel D et al: Prolonged time to breast cancer surgery and the risk of metastasis: an explorative simulation analysis using epidemiological data from Germany and the USA. Breast Cancer Res Treat 2025 PMID: 39961969

Alle 8 Wochen delayed: round(((21.82-19.57)/100 \*229502,0) # [1] 5164 round(((25.15- 19.57 )/100 \*44914,0) # [1] 2506  
 USA Mortal 17850+44914+7926+3261+1415 # = [1] 75366 without delay: [1] 70690 Prof. Heidecke

# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

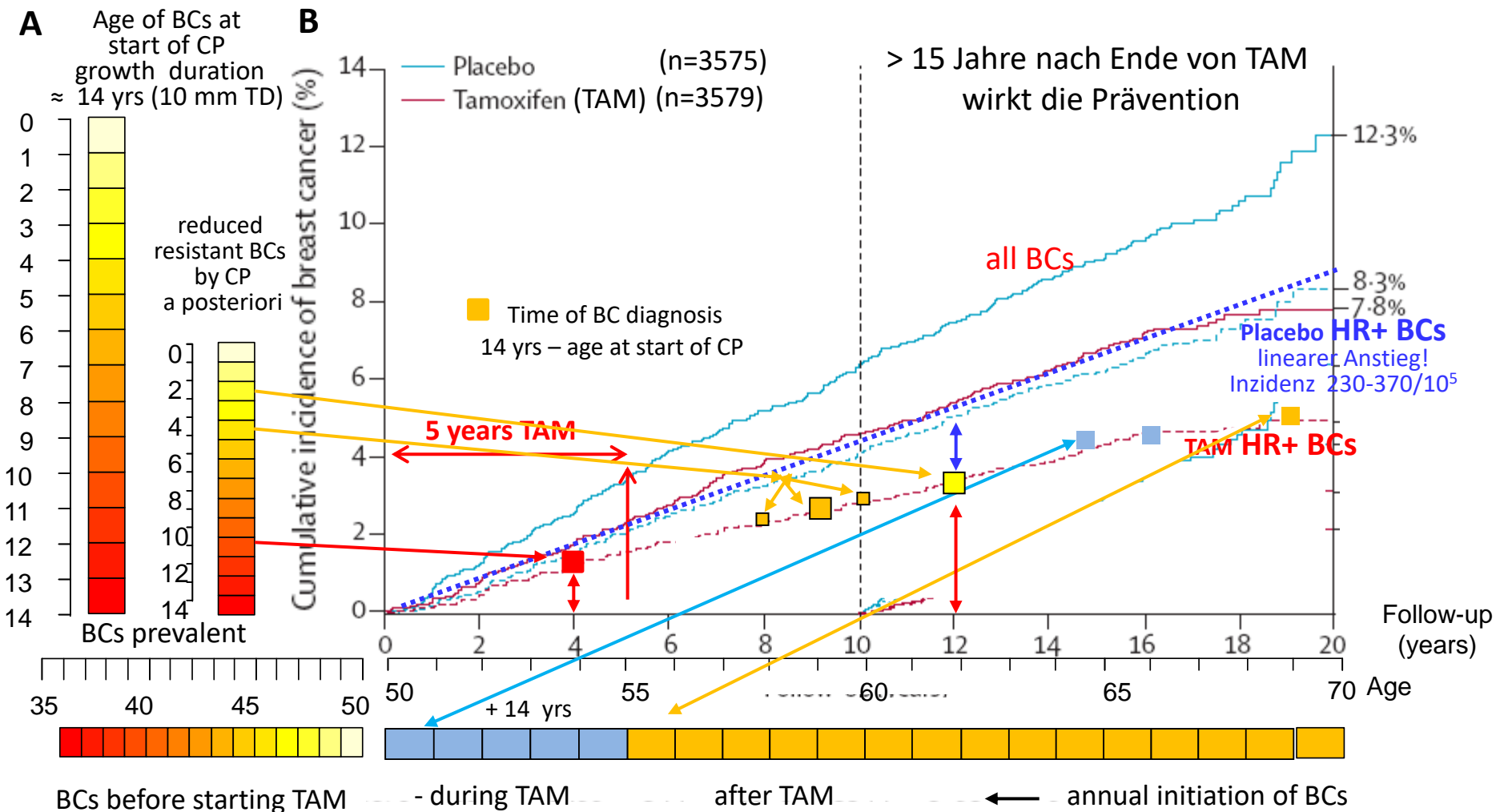
D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
  - Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - Klinisch epidemiologische Fakten (3)
- Folgerungen zur**
  - Hormonersatztherapie (HT) (4)
  - Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)
  - **Chemoprävention (CP) (3)**
  - Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)
  - Zusammenfassung (28+1)



# Chemoprävention 5 Jahre Tamoxifen (IBIS –I)

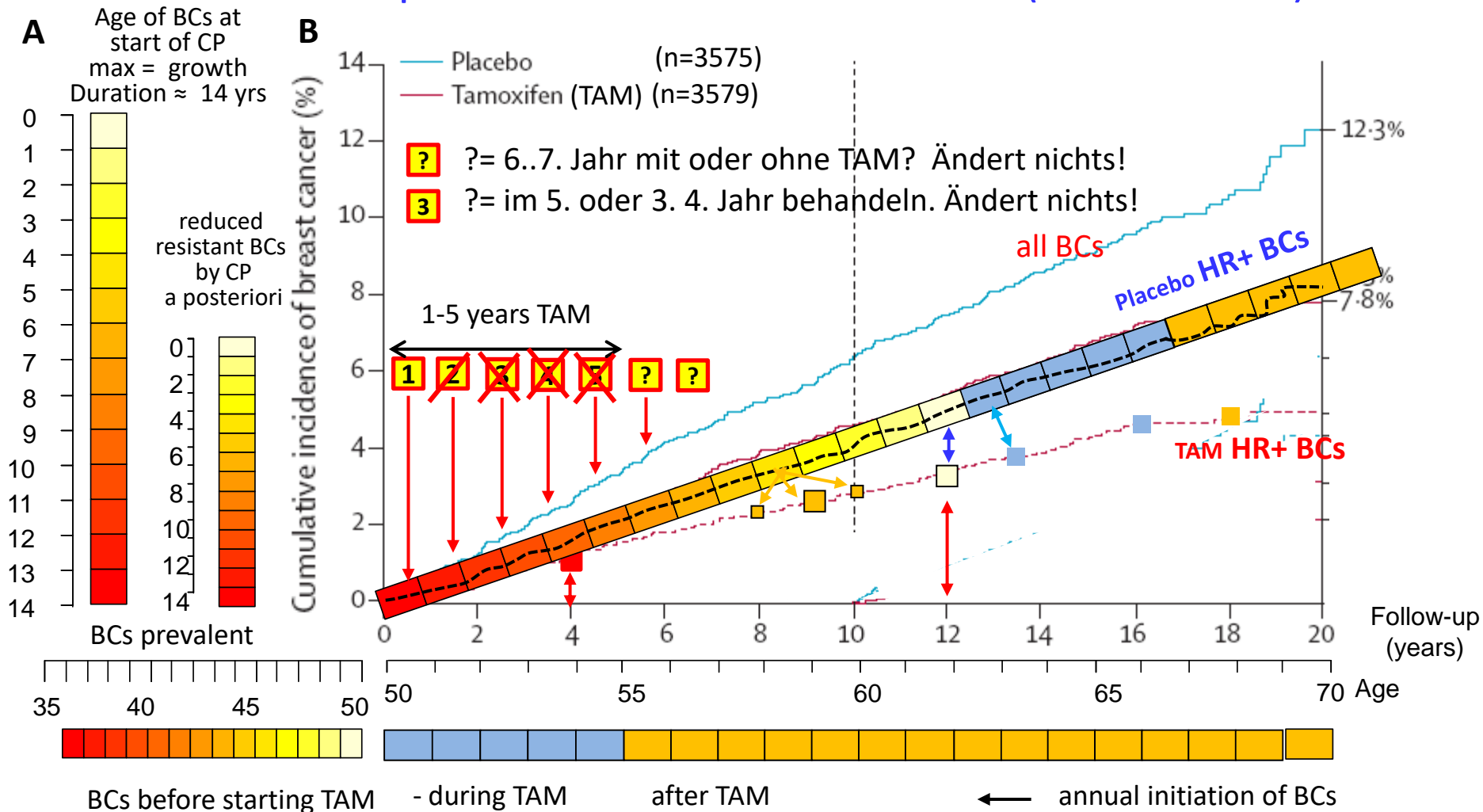
**Figure 1: Cumulative incidence of breast cancers over time** (age ≈ 50 yrs, BC-risk- 2fold incidence)



■ : BCs not eradicated by TAM ↑ eradicated by TAM ↓

Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 2015;16:67-75. (L7886)

# Chemoprävention 5 Jahre Tamoxifen (IBIS –I und II)



**Folgerung: 1-2 Jahre Behandlung (TAM, AI) sind ausreichend, weil BCs bereits in den ersten Monaten der Therapie gestoppt werden. (-> 1-2 Jahre ADH, DCIS, ... -> normales Risiko)**

**5 Jahre AI ab dem 10. Jahr nach 5 Jahren Pause ist wieder wirksam. Es werden die in der Pause initiierten BCs eradiziert – wie am Anfang der CP - wieder 1-2 Jahre ausreichend!**

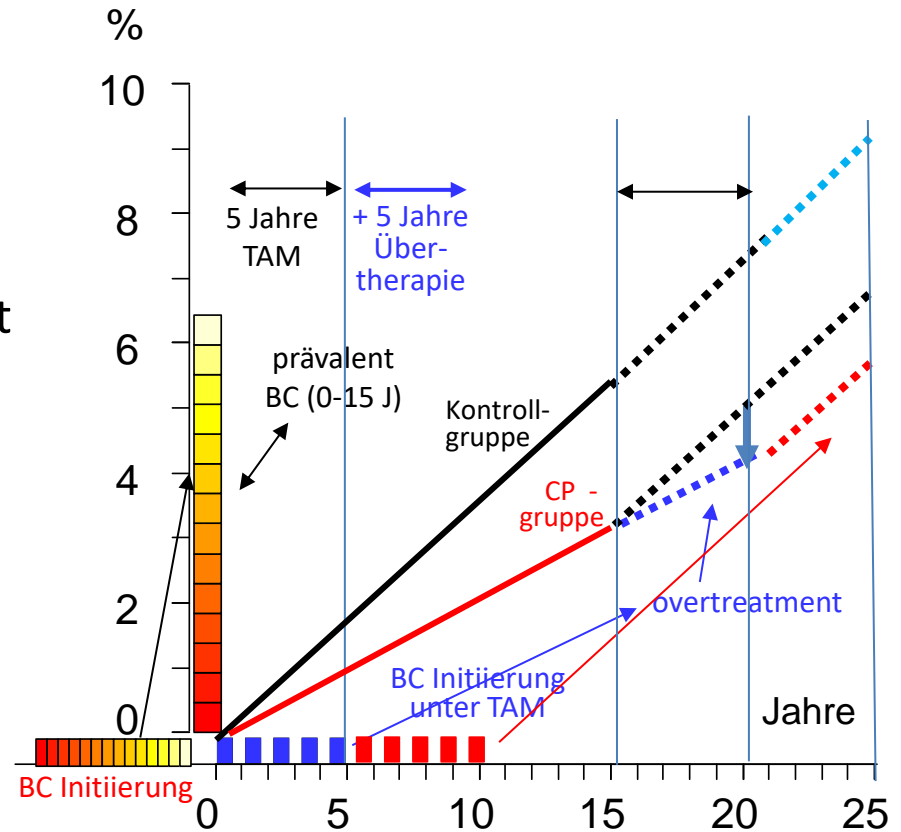
# Overtreatment Bias - Chemoprävention (CP)

**Ziel der CP:** prävalente okkulte BCs, die noch  $\approx 15$  Jahre (20 mm BC) wachsen werden, partiell zu eradizieren. (s. IBIS I)

CP mit AI oder TAM vernichten auch BCs, die unter CP neu entstehen. Das verlängert den CP Effekt von  $\approx 15$  auf  $\approx 20$  Jahre.

Nach 20 Jahren werden erste BCs in der CP-Gruppe erscheinen, die nach 5 J TAM initiiert wurden. Die kumulative Inzidenz sollte wie in der Kontrollgruppe steigen.

Die Interpretation der Reduktion bis 20 Jahre als Prävention primär prävalenter BCs wäre **ein overtreatment bias** und der Einstieg in eine lebenslange\* CP und Übertherapie, weil eine intermittierende CP wirkungsgleich ist.



**Eine 40% Reduktion der kontralateralen BCs durch 1-2 Jahre Tamoxifen wurde bereits 1992 in Meta-Analysen von EBCTCG gezeigt**

\* Jordan VC : Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. Endocr Relat Cancer 2014, 21(3):R235 (L8649 u L8991) erste Hinweise 1963

# Mammakarzinom: Mit klinisch epidemiologischen Fakten versorgungsrelevante Studien interpretieren und optimieren

D.Hölzel, Kathrin Halfter, Anne Schlesinger-Raab

- Daten**
  - Überleben ab MET, ab Diagnose und MET freie Zeit (8)
  - Klinisch epidemiologische Fakten (3)
- Folgerungen zur**
  - Hormonersatztherapie (HT) (4)
  - Frühe und verzögerte Primärbehandlung (5)
  - Chemoprävention (CP) (3)
  - **Adjuvante und erweiterte adjuvante Therapie (EAT) (5)**
  - Zusammenfassung (28+1)



# 5 Jahre Tamoxifen in ER-positive or unknown BC and 30% LN positive im Vergleich zur Kontrollgruppe (Metaanalyse von EBCTCG)

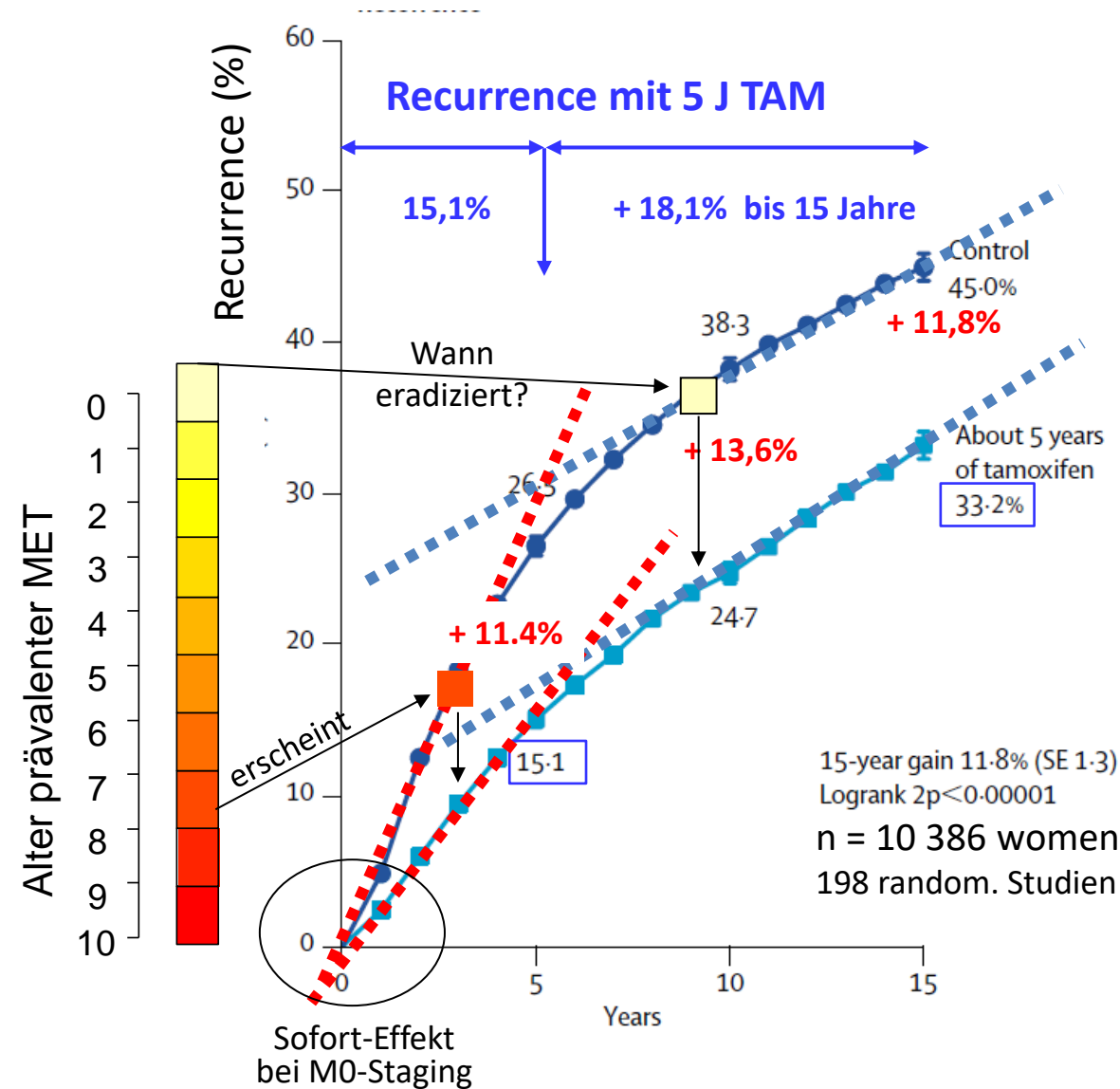
bei Chemoprävention  
Ziel: prävalente BCs stoppen

bei adjuvanter endokriner Therapie  
Ziel: prävalente MET stoppen

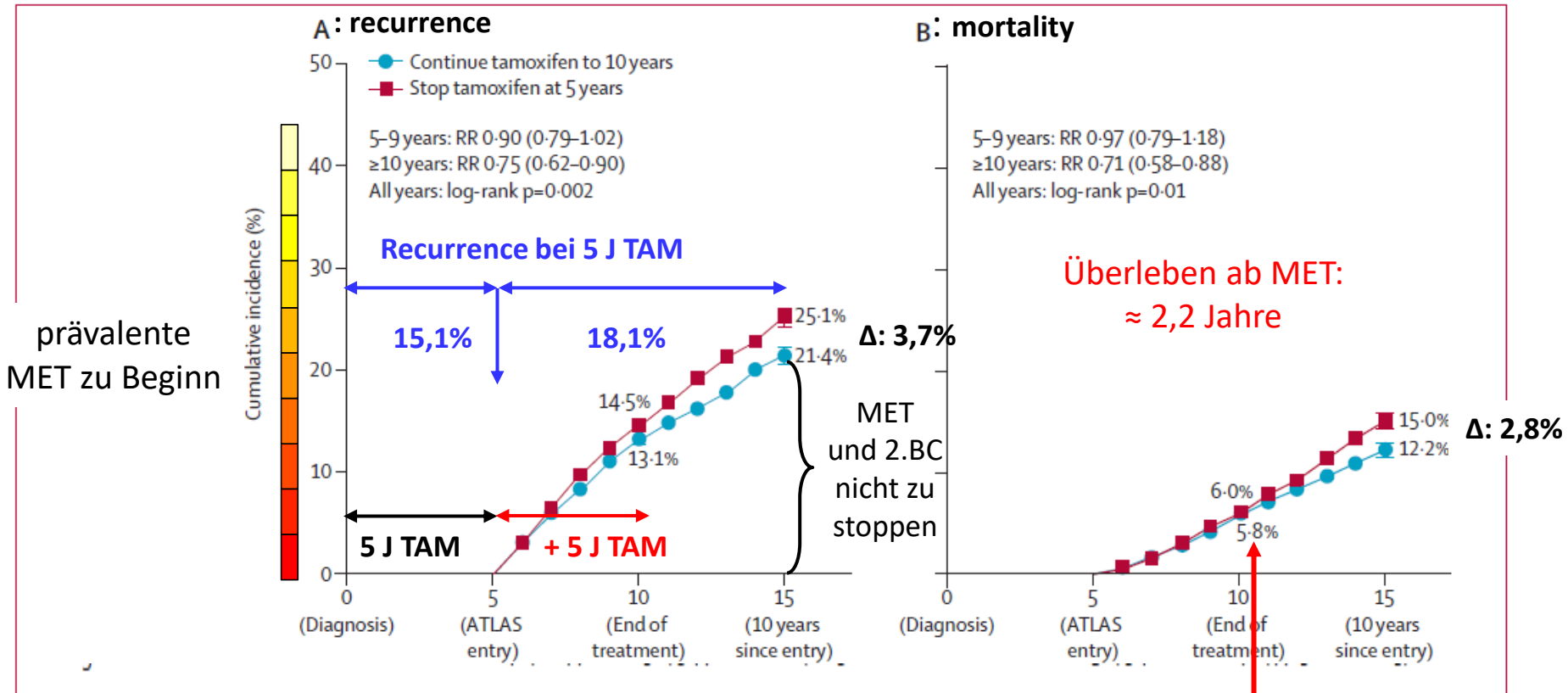
## Kumulative Recurrence

linearer Anstieg bis zum 5.-6. Jahr  
dann konkave Krümmung zur cure rate und linear ab 7. Jahr

-> es gibt keine eradizierbaren MET ab dem 5. Jahr



# ATLAS Studie: 10 Jahre adjuvant Tamoxifen (n=6846 HR+ BCs)



+ 5 J TAM stoppt fast keine der zwischen 5 - 10 J auftretenden Ereignisse. ➡ Das ist eine onkologische Anomalie! 5+5 Jahre MET adjuvant exponieren, damit sie nach 10 Jahren eradizierbar!

Wenn MET gestoppt würden, müsste ab MET nach 2,2 Jahren die Mortalität sinken!

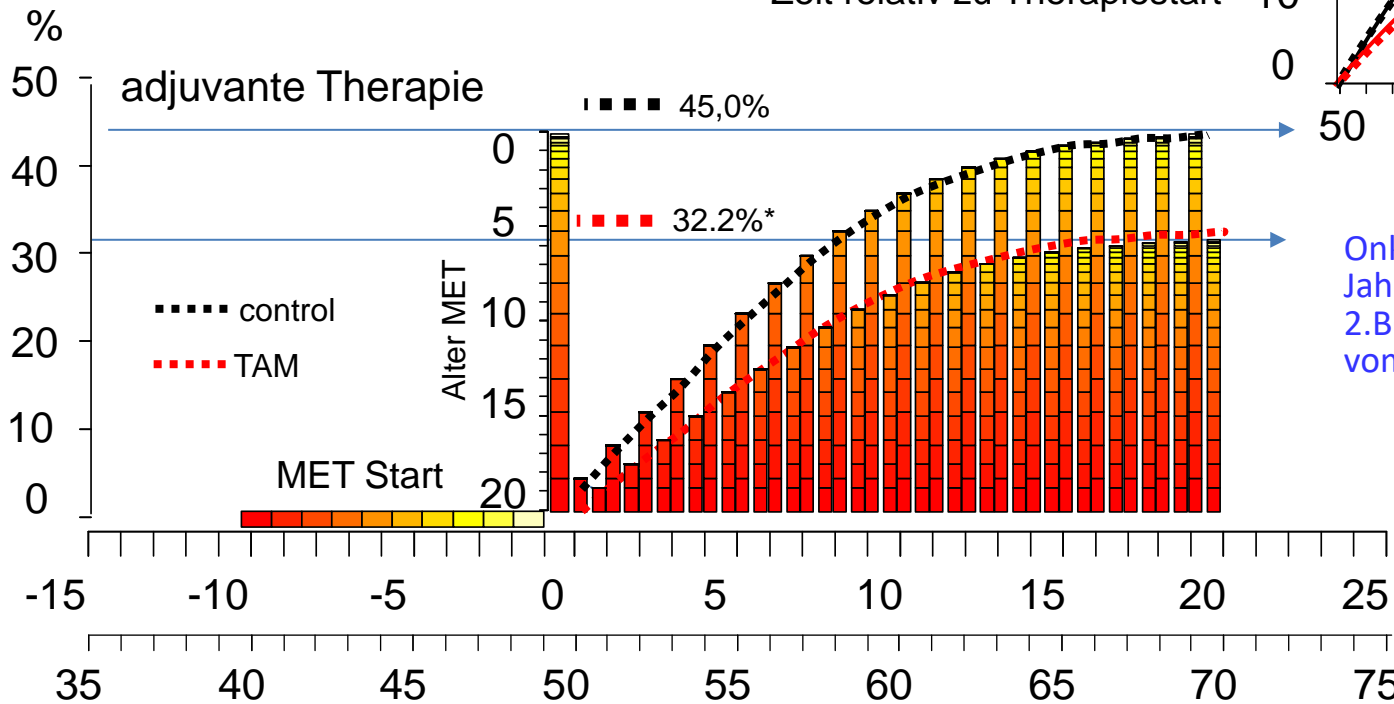
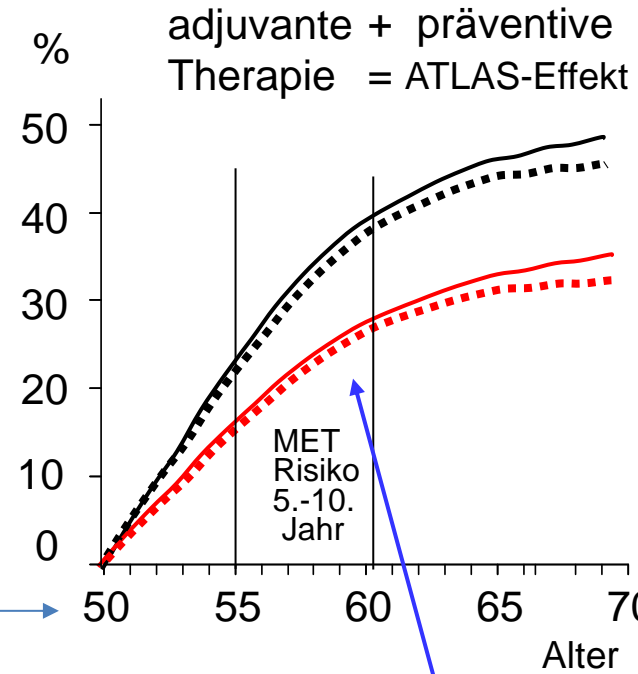
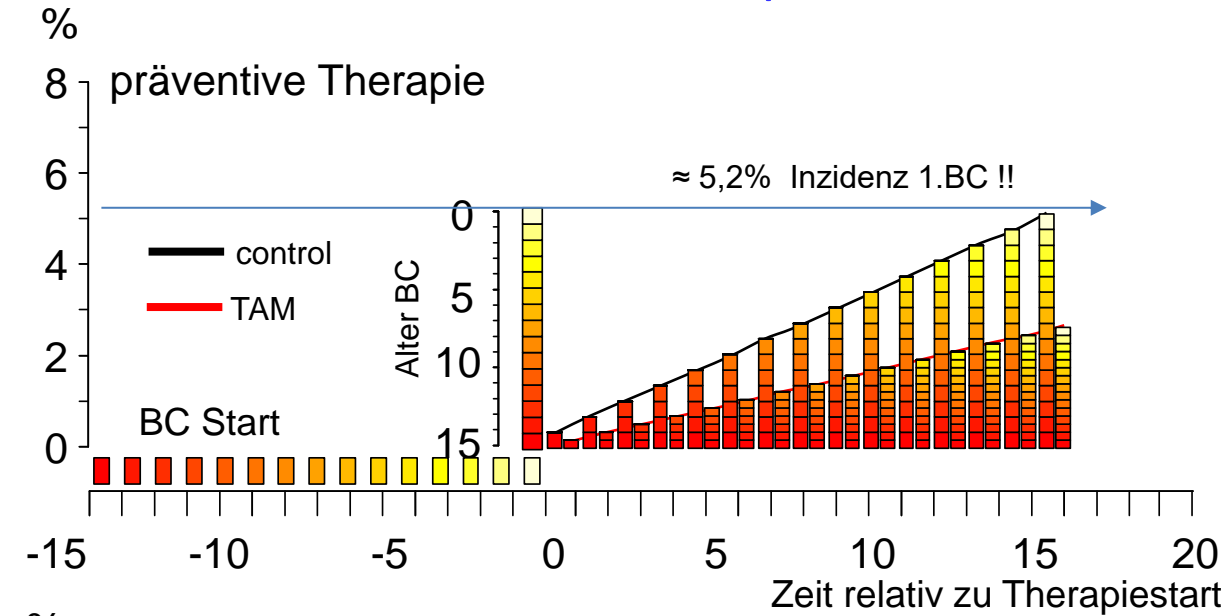
Outcome Kriterium: Recurrence was defined as first recurrence after ATLAS entry of any breast cancer (new or same tumor, distant [including unspecified or multiple sites], locoregional, or contralateral = STEEP criteria).

Outcomekriterium ist bei Analyse auf MET zu beschränken, um Interpretationsfehler zu vermeiden.

Davies c et al.: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: **ATLAS**, a randomised trial. Lancet 2013, 381: 805-16 (L7105) + (I7559)

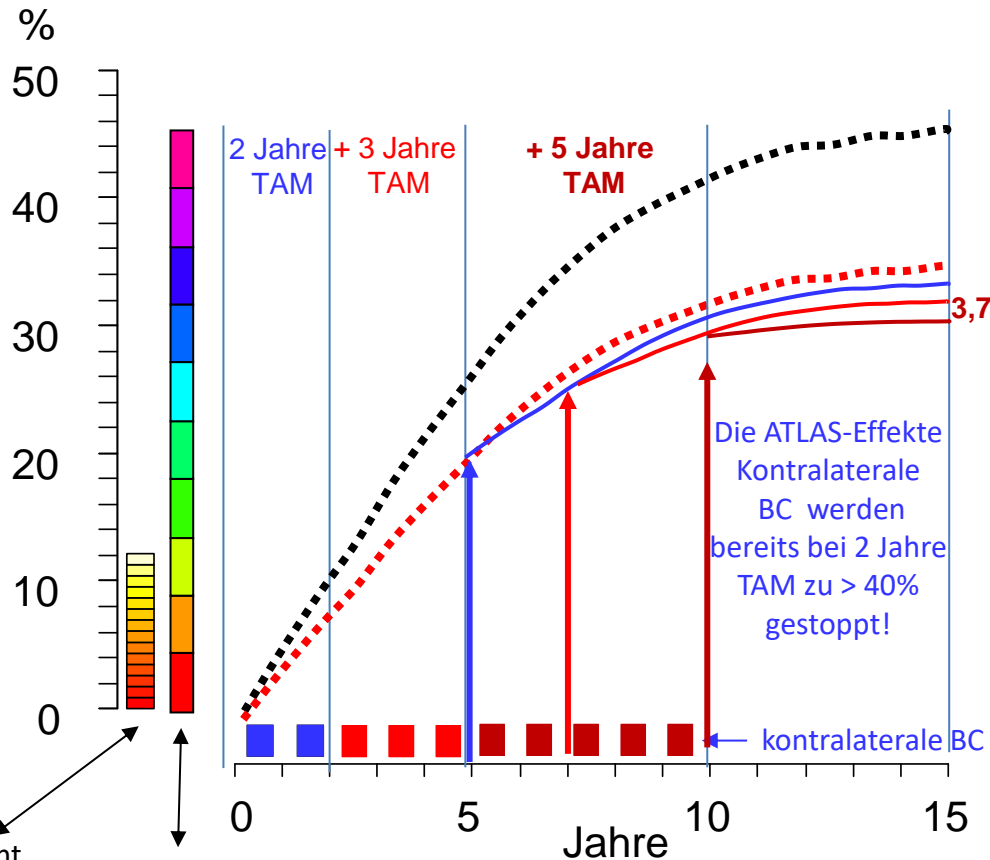
Hudis CA et al: Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007;25: 2127 **31**

# Zusammenwirken von präventiver und adjuvanter Therapie



Onkologische Anomalie: 5 + 5 Jahre TAM, d.h. 10 Jahre MET und 2.BC exponieren aber kein Effekt vom 5.-10. Jahr – erst ab 10. Jahr

# Overtreatment Bias - die Schritte zur onkologischen Anomalie: 10 und mehr Jahre adjuvante endokrine Therapie



Ziel der EAT: prävalente MET, die bis zu 10 und mehr Jahre wachsen werden, partiell zu eradizieren.

2 J. TAM: Effekt > 10 Jahre + Prävention CBC ab 5, J. (EBCTCG 1998)

2.-5. J. TAM: Effekt > 10 Jahre + Prävention CBC ab 7, J

5.-10. J. TAM: ATLAS - Effekt > 10 Jahre + 3,7%  
Durch Prävention CBC ab 10, J

**Fehler:** komplexes Outcomekriterium mit Lokalrezidiven, Zweitmalignomen  
Effekt der CP des CBC wird als Effekt der adjuvante Therapie interpretiert  
hier ist die Standardisierung von events and endpoints (STEEP) kontroproduktiv.  
**Korrektur:** Analyse auf Erstumore beschränken mit Outcomekriterium Metastase wie es EBCTCG erstmalig 2024 angewendet hat

EBCTCG: Reductions in recurrence in women with early breast cancer entering clinical trials between 1990 and 2009: a pooled analysis of 155 746 women in 151 trials. Lancet 2024, 404: 1407-1418 (L9036) - Hudis CA et al.: Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007, 25: 2127 (L7559)

## Randomisierte Studien : 5 weitere Jahre Therapie mit TAM oder AI können gekürzt werden!

- \* Blok EJ: 5+ 2.5 Jahre AI nicht 5+5 unterlegen. J Natl Cancer Inst 2018, 110: 40-48
- \* Colleoni M: Sole Studie continuous AI or intermittent: 9 months and 3-month break in yrs 1-4 after 5 ys Lancet Oncol 2018, 19: 127
- Gnant M: 5+ 2 Jahre AI nicht 5+5 unterlegen. N Engl J Med 2021, **385**: 395-405.

-> **S3-Leitlinie** (Dez. 2025): .. die AI-haltige endokrine Therapien sollen mindestens 5 Jahre und bei einem erhöhten Rezidivrisiko bis zu 7-8 Jahre betragen. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende AT ist lediglich mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines CBC assoziiert.

Partridge AH et al.: **Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer**. N Engl J Med 2023, 388:1645-1656

### METHODS

We conducted a **single-group trial** in which we evaluated the temporary **interruption of adjuvant endocrine therapy** to attempt pregnancy in young women with previous breast cancer. Eligible women were 42 years of age or younger; had had stage I, II, or III disease; **had received adjuvant endocrine therapy for 18 to 30 months; and desired pregnancy.**

### RESULTS

Among **516 women**, the median age was 37 years, the median time from breast cancer diagnosis to enrollment was 29 months, and 93.4% had stage I or II disease. Among 497 women who were followed for pregnancy status, 368 (74.0%) had at least one pregnancy and 317 (63.8%) had at least one live birth. In total, **365 babies were born.**

### CONCLUSIONS

Among select women with previous hormone receptor–positive early breast cancer, temporary interruption of endocrine therapy to attempt pregnancy **did not confer a greater short-term risk of breast cancer events, including distant recurrence, than that in the external control cohort.**

Wenn jede Patientin ein 2 jährige Unterbrechung nach 18 Monaten wünscht, gibt es dann vergleichbare Ergebnisse ohne erhöhtes MET-Risiko?

# Brustkrebs: es gibt handlungrelevante Evidenz

## zur Verbesserung der Versorgung und Weiterentwicklung der Leitlinien

**Hormonersatztherapie (HT)** erhöht kurzfristig die Inzidenz durch Wachstumsbeschleunigung prävalenter BCs. Es gibt keine neu initiierte BCs in den ersten Jahren. Das BC Risiko wird etwa 14 Jahre nach Beginn der HT nachweisbar sein.

(Widerspruch zu Chlebowski .. the Women's Health Initiative Randomized Trial. Jama 2003; 289: 3243-53 and Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 2019, 394: 1159-1168)

**Early und delayed Detection** sind zwei Seiten einer Medaille, Nutzen und Risiko sind berechenbar. Wenn täglich viele Tumorzellen gestreut werden, gilt für die Zeit zur Primärbehandlung: „Jeder Tag weniger zählt“, er reduziert das MET Risiko und senkt die Mortalität“.

(Widerspruch zu Wiener. Reexamining Time ...to Primary Breast Surgery. JAMA surgery 2023; 158(5): 485-92)

**Endokrine Chemoprävention** von etwa 12-18 Monaten (AI-TAM) und 5 Jahren Pause sind logisch und durch die Reduktion des kontralateralen BCs und eine Chance, die bei der Übertragung vom Tiermodell nicht beachtet wurde.

(Widerspruch und Optimierung von Cuzick Tamoxifen for prevention of breast cancer The Lancet Oncology 2015; 16: 67)

**Endokrine adjuvante Therapien (EAT)** Die verschränkte präventive und adjuvante Wirkung endokriner Therapien, ein Overtreatment Bias und nicht geeignete Endpoints haben 10 Jahre EAT begründet. Eine intermittierende Therapie mit etwa 18 Monaten und einer Wiederholung nach 5 Jahren Pause ist wirkungsgleich zu 10 und 10+ Jahren EAT.

(Widerspruch zu Davies Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years (ATLAS)Lancet 2013; 381: 805)

**Wann haben leicht nachvollziehbare logische Folgerungen aus Daten und Studien (= Evidenzlevel 1c) Handlungsrelevanz für die Versorgung?**