

VOM ASCO IN DIE PRAXIS

Update zur anti-hormonellen Therapie des Mammakarzinoms

Steffen Wagner

Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology vom 30. Mai bis 3. Juni in Chicago wurden unter anderem wichtige Studiendaten zur anti-hormonellen Therapie vor allem der prämenopausalen Patientin diskutiert, die nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in die tägliche Praxis übernommen werden können.

Nachdem vor Kurzem die Vorteile einer 10-jährigen Tamoxifentherapie nachgewiesen werden konnten, stand auf dem diesjährigen ASCO die Aromatasehemmertherapie in der Prämenopause im Mittelpunkt.

Zehn Jahre Tamoxifen – für wen?

Die Hälfte der Rezidive beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom ereignet sich nach dem fünften postoperativen Jahr (1). Späte Rezidive treten außerdem häufiger bei hochrezeptorpositiven Tumoren auf (2). Die 2013 vorgestellten aTTOM- und ATLAS-Studien konnten nachweisen, dass eine zehnjährige Tamoxifentherapie (vs. fünf Jahre) zu einer Reduktion der Spätrezidive und der Mortalität führt (s. Tab. 1, (3)).

Obwohl die Subgruppenanalysen beider Studien keine Patientinnen mit einem besonders hohen Nutzen identifizieren konnten, wird seither eine Therapieverlängerung im klinischen Alltag nicht allen Patientinnen, son-

dern vor allem solchen mit einem hohen Metastasierungsrisiko empfohlen. Der nachsorgende Frauenarzt steht nun vor der anspruchsvollen Aufgabe, das Rezidivrisiko, das individuelle (internistisch/kardiovaskuläre) tamoxifenbedingte Risiko und die interindividuell stark variierende Einschränkung der Lebensqualität gegeneinander abzuwägen. Vor allem muss nach eingehender Aufklärung der Patientinnenwunsch berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der im Folgenden vorgestellten beiden Studien erleichtern im praktischen Alltag die Indikationsstellung für eine Verlängerung der Tamoxifentherapie:

Eine retrospektive Studie aus Taiwan (4) bestimmte anhand der klassischen Risikofaktoren (Alter, Tumorgroße, Grading, Nodalbefall, diskordanter Rezeptorstatus) bei 2.191 Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom das Risiko einer Spätmetastasierung. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die nach fünf Jahren Tamoxifen rezidivfrei geblieben waren. Ein signifikant erhöhtes Risiko (14,6%) für ein Spätrezidiv ergab sich nach der Multivarianzanalyse ausschließlich für junge Patientinnen unter 40 Jahren mit oder ohne befallene Lymphknoten.

Zunehmend können auch Genexpressionsanalysen – bislang vor allem eingesetzt zur Planung der zytostatischen Therapie bei HR-positiven Mammakarzinomen – bei der Kalkula-



Abb. 1: Die American Society of Clinical Oncology feierte ihr 50-jähriges Bestehen.

tion des Spätrezidivrisikos hilfreich sein. Es liegen positive Daten zu PAM50 (5), Endopredict (6) und nun auch zu Oncotype DX (s.u.) vor.

Eine weitere retrospektive Analyse (7) der 668 über fünf Jahre mit Tamoxifen behandelten hormonrezeptorpositiven Patientinnen der NSABP-B-14-Studie untersuchte diese Fragestellung unter Bestimmung des Recurrence-Scores (RS, Oncotype DX, medianes Follow-up: 14,2 Jahre). Während im Gesamtkollektiv der hormonrezeptorpositiven Patientinnen der RS keine Diskriminations-Aussage erlaubte, zeigte sich bei hochrezeptorpositiven Tumoren (PCR-Analyse, Cut-Off-Wert 9,1 CT) eine signifikante Korrelation zwischen RS und dem Risiko eines Spätrezidivs (s. Abb. 2 auf S. 795). Bemerkenswerterweise erwies sich das (klassisch pathologisch erhobene) Tumorgading als weiterer starker unabhängiger Prädiktor eines Spätrezidivs.

■ Fazit für die Praxis

Stellt sich nach fünf Jahren Tamoxifen in der Praxis die Frage nach einer

Brustkrebsbedingte Mortalität ATLAS + aTTom

5.-9. Jahr	0,97, n. s.
ab 10. Jahr	0,75, p=0,00004
insgesamt	0,85, p=0,001

Tab. 1: Kombinierte Analyse der brustkrebsbedingten Mortalität (RR), zehn Jahre versus fünf Jahre Tamoxifen

Spätmetastasierungsrisiko bei hochrezeptorpositiven Patientinnen nach RS (Recurrence Score)

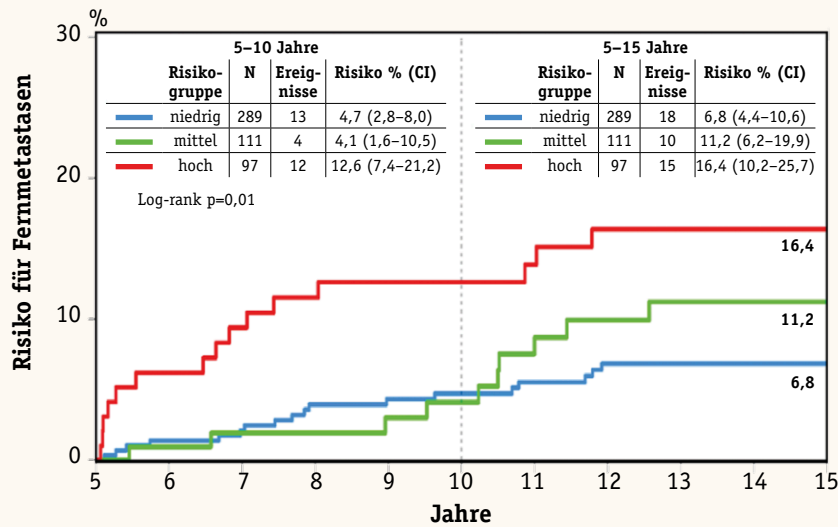


Abb. 2: Bei hochrezeptorpositiven Tumoren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen RS und dem Risiko eines Spätrezidivs.

Therapieverlängerung, lohnt ein Blick auf die initialen Tumorbefunde: Niedriges Lebensalter, positiver Nodalstatus und Grading sind die wichtigsten Gründe für eine Therapieverlängerung, insbesondere bei zusätzlichem hochpositivem Rezeptorstatus. Genexpressionsanalysen erlauben zusätzlich unabhängige Informationen und können im Einzelfall als Entscheidungshilfe eingesetzt werden. Bei postmenopausalen Patientinnen besteht neben einer auf zehn Jahre verlängerten Tamoxifengabe zusätzlich die bekannte Option einer erweiterten adjuvanten Therapie (EAT) mit einem Aromatasehemmer.

Positive Daten zum Ovarschutz

Einen wichtigen Beitrag zur Fertilitäts-erhaltung ergab die POEMS-Studie (8). Die zuletzt kontroversen Daten zur Wirksamkeit der medikamentösen ovariellen Ablation zum Zweck des Fertilitäts-erhalts bei prämenopausalen Patientinnen während einer Chemotherapie wurden durch neue positive Daten untermauert.

257 prämenopausale Patientinnen (mittleres Alter 38 Jahre) mit hor-

monrezeptornegativem Mammakarzinom wurden während einer geplanten cyclophosphamidhaltigen Chemotherapie randomisiert mit dem GnRH-Analogon Goserelin behandelt. In der Goserelin-Gruppe traten innerhalb von zwei Jahren 8% Amenorrhöen auf, in der Kontrollgruppe 22% ($p=0,04$). Weiterhin ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 25% (aktuell 18 Neugeborene) in der Goserelin-Gruppe gegenüber 16% (12 Neugeborene). Erstaunlicherweise zeigten sich im Goserelin-Arm signifikant weniger Rezidive (11 vs. 22%; $p=0,04$) und weniger Todesfälle (8 vs. 18% ($p=0,05$).

Fazit für die Praxis

Der Einsatz von GnRH-Analoga ist onkologisch sicher und kann insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch der – hormonrezeptornegativen! – Patientin angeboten werden. Eine Beratung im Rahmen des etablierten FertiPROTECT-Netzwerks ist in jedem Fall ratsam.

Aromatasehemmer – neue Option für prämenopausale Patientinnen?

Die Ergebnisse der Studien SOFT und TEXT (9) wurden lange erwartet und

erwartungsgemäß kontrovers diskutiert.

In einer ersten Auswertung von 4.690 HR-positiven, prämenopausalen Patientinnen wurde die Wirksamkeit einer fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen vs. Exemestan verglichen. Beide Gruppen erhielten für die gesamte Dauer ein GnRH-Analogon, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,7 Jahre, etwa die Hälfte erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Der Einsatz von Exemestan + GnRH führte zu einer Reduktion des Rezidivrisikos um 3,8% bei unerwartet niedrigen Rezidivraten in beiden Gruppen (rezidivfreies Überleben 91,1% vs. 87,3% für Tamoxifen + GnRH, s. Abb. 3 auf S. 796). Der positive Effekt war unabhängig von einer vorhergehenden adjuvanten Chemotherapie oder dem Nodalstatus.

Von den Patientinnen mit vorwiegend niedrigem Risikoprofil, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren nach fünf Jahren erfreulicherweise etwa 98% rezidivfrei geblieben (etwa 95% unter Tamoxifen).

Aufgrund ihres höheren Risikoprofils chemotherapeutisch behandelte Patientinnen profitierten besonders stark von der Aromatasehemmer-Therapie (5,5% weniger Rezidive in TEXT, 3,9% in SOFT). Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit konnte innerhalb des relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraums kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die Nebenwirkungsrate in beiden chemisch ovarabladierten Gruppen war beträchtlich. So entwickelten über 90% der Patientinnen Hitzewallungen, 50% Depressionen und Scheidentrockenheit, etwa 45% Libidoverlust, etwa 30% Dyspareunie und etwa 15% Harninkontinenz. Eine Osteoporose (T-Score $<-2,5$) trat erwartungsgemäß mit 39% vs. 25% häufiger in der Exemestan-Gruppe auf. Eine studienbegleitende Untersuchung der Lebensqualität (10) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Rezidivfreies Überleben im Vergleich

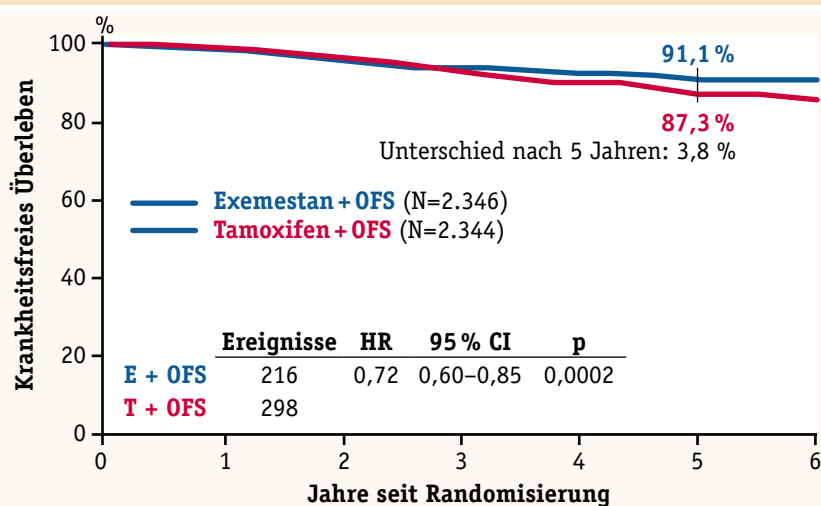


Abb. 3: SOFT-/Text-Studien: Der Einsatz von Exemestan + GnRH führte zu einer Reduktion des Rezidivrisikos um 3,8 % bei unerwartet niedrigen Rezidivraten in beiden Gruppen.

Ein Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard Tamoxifen (Monotherapie) kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht vorgenommen werden. Ein solcher Vergleich wird voraussichtlich erst Ende des Jahres möglich sein.

■ Fazit für die Praxis

Die ersten Ergebnisse der SOFT- und TEXT-Studien entsprechen etwa dem seit Langem bekannten Benefit einer Aromatasehemmer-Therapie in der Postmenopause (ATAC-, BIG1-98-Studie). Aufgrund des (v. a. ovarablativ bedingten) nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofils und nicht vorhandener Langzeitdaten (z. B. zum kardiovaskulären Risiko) ist von einer generellen Therapie mit Aromatasehemmern in der Prämenopause abzuraten.

Im Falle eines hohen Rezidivrisikos bietet die Aromatasehemmer-Therapie in der Prämenopause jedoch eine wirksame Therapieoption und sollte allen betroffenen Patientinnen angeboten werden.

Bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen ist der nachsorgende Frauenarzt nun abgesichert und kann bedenkenlos eine Aromatasehemmer-Therapie

unter medikamentöser bzw. operativer Adnexektomie beginnen. Bei toxizitätsbedingtem Therapieabbruch besteht die gut untersuchte Option einer alleinigen GnRH-Therapie über fünf Jahre.

Einen besonderen Stellenwert hierbei nimmt die Aufklärung über die zu erwartenden Nebenwirkungen und eine frühzeitige, gegebenenfalls auch komplementärmedizinische Intervention ein.

Insgesamt wird damit die Planung der antihormonellen Therapie nicht einfacher, aber den unterschiedlichen Risikosituationen im Sinne einer „personalisierten Therapie“ besser gerecht.

Literatur

- Saphner T, Tormey DC, Gray R: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14 (1996) 2738–2746.
- Bianchini G et al.: Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 15 (2013) R86.
- Wagner S: 10 Jahre Tamoxifen – für welche Patientin? *Frauenarzt* 54 (2013) 853–855.
- Wu CE, Chen SC, Chang HK et al.: Identification of patients with hormone recep-

tor-positive breast cancer who need adjuvant tamoxifen therapy for more than 5 years. *ER+* 539. *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr 539).

- Filipits M et al.: The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 20 (2014) 1298–1305. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1845
- Dubsky P, Brase JC, Jakesz R: The Endo-Predict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2– breast cancer patients. *Br J Cancer* 109 (2013) 2959–2964. doi: 10.1038/bjc.2013.671.
- Wolmark N: Recurrence score and quantitative ER expression to predict in late distant recurrence risk in ER+ BC after 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr 11024).
- Moore HCF et al.: Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr LBA505).
- Pagani O: Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr LBA1).
- Bernhard J: Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: Adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). Abstract Number: 557, Poster presentation ASCO 2014.



Autor

Dr. med. Steffen Wagner
 Frauenärzte Saarbrücken West
 Onkologischer und operativer
 Schwerpunkt
 Lebacher Straße 78
 66113 Saarbrücken
 kontakt@frauenaerzt-saar.de