

SABCS 2017: Schwerpunkt erweiterte antihormonelle Therapie

Steffen Wagner

Auf dem 40. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) mit rund 7.000 Teilnehmern wurde die für die tägliche Frauenarztpraxis äußerst relevante ABCSG-16-Studie vorgestellt.

Die Entscheidung über die Art und Dauer der antihormonellen Therapie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wird überwiegend vom nachsorgenden Frauenarzt getroffen. In den letzten Jahren haben sich vielfältige Therapieoptionen mit verbesserten Heilungsaussichten entwickelt.

Im gleichen Maße haben sich die Art und Stärke vor allem der Östrogenprivation verändert, was bei der Therapieentscheidung aktiv berücksichtigt werden muss. Neben schädlichen Langzeiteffekten wie dem Knochenmasseverlust und der Schleimhautatrophie führen im Alltag häufig sehr belastende Symptome wie Arthralgien und Myalgien vor allem unter Aromatasehemmern zu vorzeitigen deletären Therapieabbrüchen, die mit der Therapiedauer häufiger werden.

Trotz antihormoneller Therapie tritt beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom etwa die Hälfte der Rezidive nach dem fünften postoperativen Jahr auf. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse (1) zeigte eindrucksvoll, dass auch noch viele Jahre nach der Primärdiagnose ein relevantes Rezidivrisiko besteht, das mit der Tumorgöße und vor allem dem Ausmaß des Nodalbefalls korreliert (Abb. 1).

Diese schon seit längerem bekannte Beobachtung führte zu verschiedenen Studien, die eine Verlängerung der antihormonellen Therapiedauer über fünf Jahre hinaus evaluierten (2).

Ältere Studien konnten Vorteile für eine Fortsetzung der antihormonellen Therapie mit AI (Aromatasehemmern) nachweisen: Eine „erweiterte“ AI-Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen (TAM) wird bereits seit vielen Jahren postmenopausalen Patientinnen mit hoher Rezidivgefahr angeboten und kann das Rezidivrisiko um etwa 40 % reduzieren (3, 4, 5).

Wie geht es weiter nach 5 Jahren Tamoxifen?

Die ATLAS/aTtom-Studien untersuchten eine auf zehn Jahre verlängerte Tamoxifen-Monotherapie mit posi-

ven Ergebnissen (30 % mehr Langzeit-Überlebende (6)). Diese hat sich im klinischen Alltag nach erfolgter Nutzen-Risiko-Abwägung vor allem in der Hochrisikosituation in der Prämenopause oder bei Vorliegen intolerabler Nebenwirkungen gegenüber AI in der Postmenopause etabliert (7).

Nutzen-Risiko-Analyse vor EAT

Bei der Entscheidung zur erweiterten antihormonellen Therapie (EAT) sollten die mögliche Einschränkung der Lebensqualität durch therapieassoziierte Nebenwirkungen trotz adäquaten Managements, das moderat erhöhte Risiko für ein Endometriumkarzinom und thromboembolische Ereignisse (Tamoxifen) und vor allem

Rezidivrisiko beim hormonrezeptorpositiven Mamma-Ca in Abhängigkeit von Tumorgöße und Nodalbefall

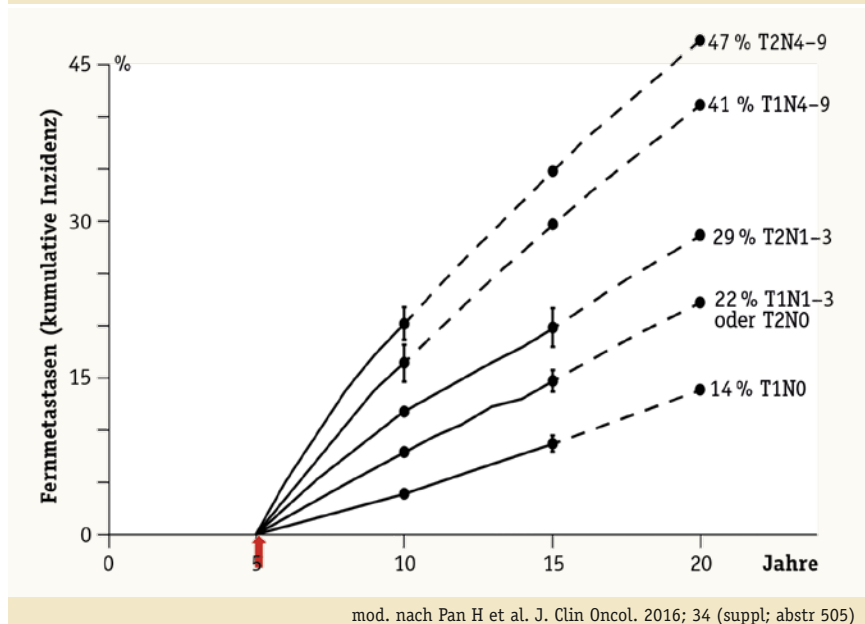


Abb. 1: Noch viele Jahre nach der Primärdiagnose der Brustkreberkrankung besteht ein relevantes Rezidivrisiko, welches mit der Tumorgöße und vor allem mit dem Ausmaß des Nodalbefalls korreliert.

eine eventuell vorhandene Osteopenie/-porose (AI) einfließen. Dies sollte immer im Rahmen einer partizipierenden Entscheidungsfindung im dokumentierten Patientengespräch berücksichtigt werden.

Wann liegt ein hohes Rezidivrisiko vor?

Die Kriterien zur Bestimmung des Rezidivrisikos sind in den Subgruppenanalysen der zugrundeliegenden Studien zur EAT nicht stringent ableitbar. In der Praxis sind Tumorgöße, der Nodalbefall und der Prämenopausenstatus am relevantesten. Auch Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, trifft ein hohes Rückfallrisiko. Ein hohes Grading (G3) und eine hohe Teilungsrate sprechen eher für einen antihormonell schlechter beeinflussbaren Luminal-B-Tumor, während Patientinnen mit einem hohen Rezeptorstatus (ER und PR) mehr von einer EAT zu profitieren scheinen. Genexpressionsanalysen im Hochrisikobereich können ein Hinweis auf ein hohes Spätrezidivrisiko sein, werden aber aktuell bezüglich einer prädiktiven Aussage validiert.

Wie geht es weiter nach 5 Jahren Sequenztherapie (AI/TAM, TAM/AI)?

Am häufigsten wird der nachsorgende Frauenarzt mit folgender Therapiesequenz konfrontiert: Die postmenopausale Patientin hat die Standardtherapie aus einer sequenziellen 5-jährigen Therapie mit 2–3 Jahren Aromatasehemmer (AI) im Wechsel mit Tamoxifen (TAM) oder umgekehrt abgeschlossen.

Für diese Patientinnen zeigen die vorliegenden Studiendaten der letzten beiden Jahre einen marginalen, nichtsignifikanten Vorteil für eine EAT mit AI (Übersicht bei (2)). In Subgruppenanalysen ergaben sich jedoch Signale, die im klinischen Alltag bedeutsam sein können. Deshalb sollte eine Therapieverlängerung

sorgfältig und ausschließlich bei hohem Rückfallrisiko (s.o.) erwogen werden. Auf keinen Fall ist eine reflexartige Empfehlung für alle Patientinnen gerechtfertigt („auf Nummer sicher gehen“), was nicht selten von unseren Patientinnen selbst eingefordert wird.

Auf dem ASCO 2017 wurden die Ergebnisse der SOLE-Studie (7,5 Jahre Letrozol nach 4–6 Jahren endokriner Therapie) vorgestellt. Die verlängerte intermittierende Therapie (9 Monate Einnahme gefolgt von 3 Monaten Pause) ergab keine negativen onkologischen Effekte, was für einige

durch Nebenwirkungen stark beeinträchtigte Patientinnen eine erleichternde Option darstellen kann.

ABCSG-16: 7 Jahre sind genug

Neue Daten zur Dauer einer EAT nach früher Sequenztherapie ergab die auf dem SABCS von Michael Gnant (Wien) vorgestellte ABCSG-16-Studie. Sie untersuchte mit einem mittleren Follow-Up von 14 Jahren 3.469 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Diese hatten in den ersten fünf Therapiejahren entweder Tam oder AI als Mono-

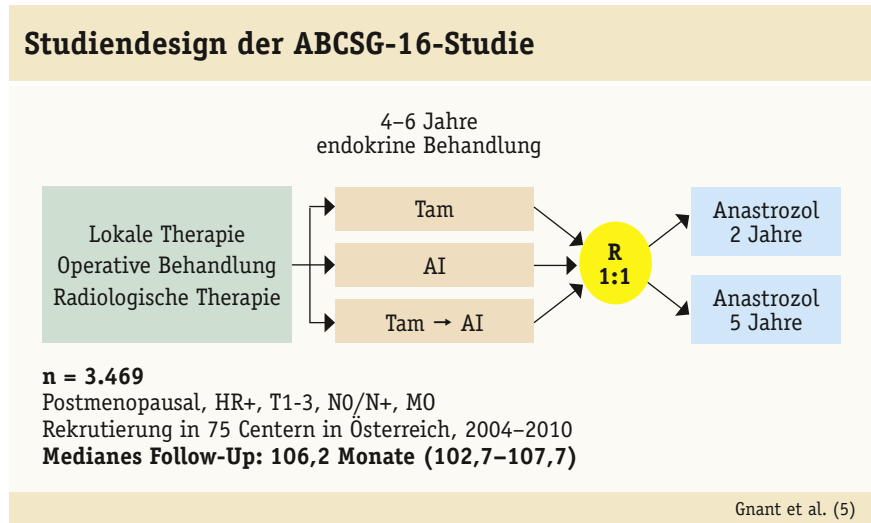


Abb. 2: In der ABCSG-16-Studie wurden die Patientinnen randomisiert in eine Gruppe mit 2 Jahren erweiterter adjuvanter Therapie versus 5 Jahre.

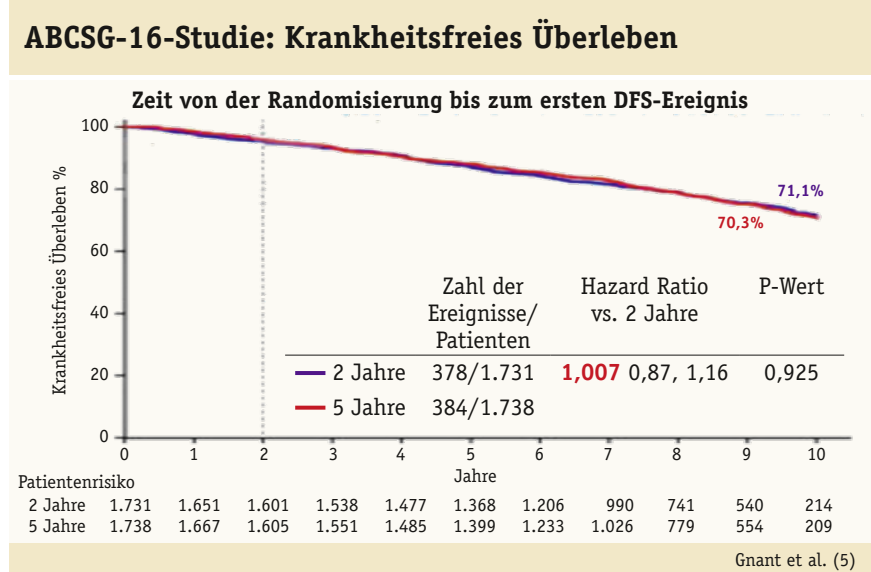


Abb.3: Positive Studie mit negativem Ergebnis. Kein Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen 2 und 5 Jahren EAT.

Nach 5 Jahren Tamoxifen

- Bei hohem Risiko prämenopausal: 5 Jahre EAT mit Tamoxifen
- Bei hohem Risiko postmenopausal: 2 Jahre EAT mit AI oder 5 Jahre EAT mit Tamoxifen*

Nach 5 Jahren Sequenz TAM/AI oder AI

- Bei hohem Risiko (postmenopausal): 2 Jahre EAT mit AI

* bei AI-Unverträglichkeit/NW

therapie oder eine Sequenz aus beiden eingenommen.

Randomisiert wurde in eine 2 Jahre vs. 5 Jahre EAT mit Anastrozol (Abb. 2, S. 141). Bezüglich des primären Studienendpunkts rezidivfreies Überleben (rund 70 %) und des sekundären Studienendpunkts Gesamtüberleben (rund 85 %) ergab sich kein – auch nur tendenzieller – Unterschied (Abb. 3, S. 141). Die Subgruppenanalyse ergab keinerlei Besonderheiten, weder für Risikomerkmale bei Art der Substanzwahl der

„frühen“ antihormonellen Therapie noch für eine erneute statistische Auswertung nach Ausschluss der Therapieabbrecher, die nach zwei Jahren Therapie bei 20 %, nach fünf Jahren sogar bei 40 % lagen. Allerdings ergab sich erwartungsgemäß durch die 5-jährige Therapie eine grenzwertig signifikant höhere Frakturrate von 6,3 vs. 4,7 %.

Die Daten der ABCSG-16-Studie unterstützen somit die Ergebnisse der vor einem Jahr vorgestellten IDEAL-Studie, die ebenfalls keinen signifikanten Vorteil einer langen EAT mit AI nachweisen konnte.

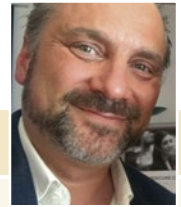
Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse der antihormonellen adjuvanten Therapiestudien führten in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Eskalation von Substanzen und Therapieintervallen – vorwiegend für Hochrisikopatientinnen – wie etwa die erweiterte adjuvante Antihormontherapie mit Aromatasehemmern. Die Daten der ABCSG-16-Studie be-

deuten für unsere häufig geplagten postmenopausalen Patientinnen nun eine deutliche Erleichterung: Bei erhöhtem Rezidivrisiko reichen zwei zusätzliche Jahre EAT mit AI aus, während die Empfehlungen für die prämenopausale Patientin unverändert weiterbestehen.

Literatur

beim Autor oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de



Autor

Dr. med. Steffen Wagner
Vorstandsmitglied BNGO e. V. und NATUM e. V.
Frauenärzte Saarbrücken West
Lebacher Str. 78
66113 Saarbrücken
kontakt@frauenarzt-saar.de

Literatur

1. Pan H, et al. : 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017 Nov 9; 377:1836-1846 DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
2. Wagner, S.: SABCS 2016: Was ist wichtig für die Praxis? *FRAUENARZT* 58 (2017) Nr. 3, S. 204-209
3. Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R: Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2005 Aug 15; 11(16): 5671-7
4. Mamounas EP et al.: Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20; 26(12): 1965- 71. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0228
5. Gnant M, et al.: The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *Br J Cancer* 2013 Aug 6; 109(3): 589-96. doi: 10.1038/bjc.2013.367
6. Davies C: 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 Mar 9; 381(9869): 805-16
7. Colleoni M et al.: SOLE (Study of Letrozole Extension): A phase III randomized clinical trial of continuous vs intermittent letrozole in postmenopausal women who have received 4-6 years of adjuvant endocrine therapy for lymph node-positive, early breast cancer (BC). *J of Clin Oncol* 2017 35:15_suppl (May 2017), 503-503