

# 10 Jahre Tamoxifen – für welche Patientin?

Steffen Wagner

**Als Reaktion auf den Beitrag „SABCS 2012 und St. Gallen 2013: Was ist für die Praxis wichtig“ in FRAUENARZT 4/2013 gingen beim Autor zahlreiche Anfragen zur Verlängerung der Therapie mit Tamoxifen (ATLAS-Studie; 1) ein. Wegen der beträchtlichen Praxisrelevanz und der kürzlich auf dem Amerikanischen Krebskongress (ASCO) vorgestellten bestätigenden aT-Tom-Studie (2) scheint eine genauere Betrachtung angebracht.**

- Antihormonelle Therapie im „Real Life“: Die Entscheidung über Art und Dauer einer antihormonellen Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms wird in der Regel postoperativ in den Tumorkonferenzen der Brustzentren getroffen. In aller Regel übernimmt danach der niedergelassene Frauenarzt die Nachsorge der antihormonell therapierten Patientin mit allem, was dazugehört:
- häufig zahlreiche motivierende Gespräche über die Notwendigkeit/Effektivität der Therapie (immerhin brechen etwa 20% die Therapie ab; 3),
  - Einordnung und gegebenenfalls Therapie der häufig belastenden Nebenwirkungen (inklusive eventuellem Wechsel der Substanz oder Therapieabbruch),
  - planmäßige Umstellung der Substanzgruppen („Switch“) inklusive Wahl des richtigen Zeitpunkts gemeinsam mit der Patientin (z. B. „Bitte nicht im Sommer umsetzen“),
  - Erkennen einer wiederkehrenden Ovarialfunktion nach passagerer zytotoxisch bedingter Amenorrhoe mit Substanzwechsel von Aromatasehemmer auf Tamoxifen (häufiger, als man denkt!),
  - Überwachung des Knochenstoffwechsels und gegebenenfalls Einleitung einer antiresorptiven Therapie,
  - regelmäßige transvaginalsonografische Messung der Endome-

- triumdicke unter Tamoxifen und gegebenenfalls Indikationsstellung zu Hysteroskopie/Abrasio,
- Beratung bezüglich Fertilität, Verhütung und Sexualität (immer noch zu selten thematisiert!),
- Bewerten internistischer Risiken (z. B. Thrombosierisiko unter Tamoxifen),
- Beratung und Führung bei therapiebedingter Gewichtszunahme,
- Entscheidung über erweiterte adjuvante Therapie mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen.

## Studienlage

Die ATLAS-Studie (n=6.846) und die aT-Tom-Studie (n=6.953) untersuchten den Benefit einer 10-jährigen Tamoxifentherapie gegenüber dem Therapiestandard von 5 Jahren nach einem Follow-up von aktuell 15 Jahren. In ATLAS wurden lediglich hor-

monrezeptorpositive Patientinnen eingeschlossen. In aT-Tom war bei 4.198 Patientinnen der Rezeptorstatus unbekannt, was möglicherweise die Ergebnisse „zu schlecht“ erscheinen lässt, da auch erwartungsgemäß hormonrezeptornegative Patientinnen eingeschlossen wurden.

Entgegen den Ergebnissen älterer kleiner Studien (z. B. NSABP B-14; 4) zeigte sich bei beiden Studien ein signifikanter Vorteil für die längere Therapiedauer (s. Tab. 1.). War der Therapieeffekt im 5. bis 9. Jahr noch verhältnismäßig gering, ergab sich nach dem 10. Jahr (nach Absetzen von Tamoxifen) bei beiden Studien ein deutlicher Carry-over-Effekt (s. Tab. 2 auf S. 854).

In beiden Studien kam es (im Gegensatz zur NSABP B-14) nur zu einer moderaten Steigerung des Endometriumkarzinom-Risikos im 10-Jahres-Arm (ATLAS: 1,6 auf 3,1%, aT-Tom: von 1,3 auf 2,9%) mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um 0,2 bzw. 0,5%. Erwähnenswerte kardiovaskuläre Komplikationen wurden nicht beobachtet (minimale Erhöhung des Lungenembolie-Risikos, jedoch Verringerung des Myokardinfarkt-Risikos).

## Umsetzung in der Praxis

### ■ Prä-/perimenopausale Patientin

Die Therapieoption einer 10-jährigen Tamoxifentherapie stellt sich in der Praxis insbesondere für prä- und perimenopausale Patientinnen, die nach

Ergebnisse der ATLAS- und aT-Tom-Studie		
	5 Jahre Tamoxifen (Patientinnen/Rate)	10 Jahre Tamoxifen (Patientinnen/Rate)
<b>ATLAS</b>		
Rezidive	711/25,1%	617/21,4%
krebsbedingter Tod	397/15,0%	331/12,2%
<b>aT-Tom</b>		
Rezidive	672/19,2%	580/16,7%
krebsbedingter Tod	452/13,0%	404/11,6%

Tab. 1: Bei beiden Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die längere Therapiedauer.

### 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. 2: Kombinierte Analyse der brustkrebsbedingten Mortalität (RR), 10 Jahre versus 5 Jahre Tamoxifen (2)**

Abschluss von 5 Jahren Tamoxifen noch eine Ovarialfunktion aufweisen. Bekanntermaßen ist eine erweiterte Therapie mit Aromatasehemmern hier obsolet.

Obwohl die Subgruppenanalyse der ATLAS-Studie für Nodalbefall und große Tumoren dies nicht deutlich zeigen konnte, bieten die klassischen Prognosefaktoren (zusätzlich GIII und hohe Proliferation) eine Möglichkeit zur Risikostratifizierung. Die Hinzuziehung einer Genexpressionsanalyse (*EndoPredict*) zur Voraussage eines Spätrezidivs ist prinzipiell möglich und kann in Einzelfällen zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden (5). Bei hohem Rezidivrisiko sollte der Patientin eine Fortsetzung der Therapie angeboten werden.

Eva Schumacher-Wulf, Chefredakteurin des Brustkrebsmagazins *MamaMia!*, mahnte auf dem diesjährigen Senologiekongress in München treffenderweise bei den anwesenden Frauenärzten an, die Lebensqualität unter der antihormonellen Therapie als wichtiges Entscheidungskriterium für eine Therapieerweiterung hinzuzuziehen: „Die meisten der jüngeren Patientinnen sehnen das Ende der antihormonellen Therapie verständlicherweise regelrecht herbei. Neben ausgeprägten klimakterischen Syndromen, Gelenkbeschwerden, Gewichtsproblemen, Schlafstörungen und Libidobeeinträchtigung liegt nicht selten noch Kinderwunsch vor.“

Die Erfahrung zeigt jedoch auch, dass einige gut informierte Patientinnen Spätrezidive fürchten und die Fortsetzung der Tamoxifentherapie trotz

der Nebenwirkungen gerne auf sich nehmen, ja sogar aktiv einfordern. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung erfordert viel Fingerspitzengefühl und Empathie und sollte erfahrungsgemäß über mehrere Gesprächstermine erfolgen.

Die zu erwartende Inzidenz an Korpuskarzinomen unter einer erweiterten Tamoxifentherapie ist in dieser Patientengruppe als gering einzuschätzen, während individuelle Risiken (z. B. Thromboserisiko) zu beachten sind (s. Abb. 1).

#### ■ Postmenopausale Patientin

Im Falle einer alleinigen initialen 5-jährigen Tamoxifentherapie hat sich bei hohem Rezidivrisiko (besonders N+) in der Postmenopause die erweiterte adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer (6) bewährt.

Für bereits mit Aromatasehemmer behandelte postmenopausale Patientinnen (Upfront oder Switch) bedeuten ATLAS und aTTom streng genommen keine Studienevidenzen für eine erweiterte adjuvante Therapie über 5 Jahre hinaus.

Für die im absoluten Einzelfall bei besonders hohem Rezidivrisiko gängige Verlängerung (Off-Label-Use) nach 5 Jahren Aromatasehemmer-beinhalten Therapie kann nun Tamoxifen im vorsichtigen Analogschluss eingesetzt werden.

Weitere Therapieoption: Bei ausgeprägten, im Einzelfall intolerablen, persistierenden Nebenwirkungen der Aromatasehemmertherapie zeigt die Erfahrung, dass solche Patientinnen trotz symptomatischer Therapie dazu neigen, die antihormonelle Therapie vollständig abzusetzen. Hier ist die Option einer 10-jährigen „primären“ Tamoxifentherapie eine Alternative für Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, die sonst mit einem Aromatasehemmer behandelt würden. Dies ermöglicht eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei nun belegter Effektivität.

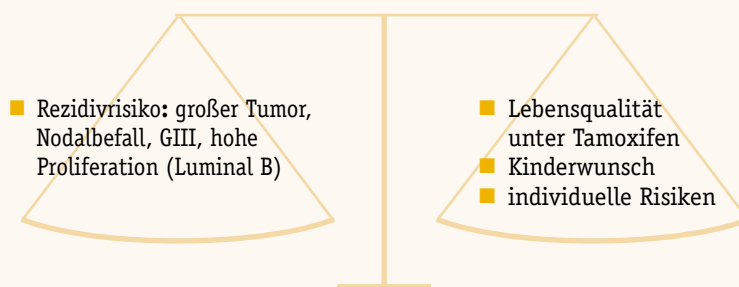
#### Fazit für die Praxis

Beide Studien belegen zweifellos eine signifikante Reduktion von Spätrezidiven (immerhin 50% aller Rezidive ereignen sich nach dem 5. Jahr!; 7) und Mortalitätsrisiko. Das Risiko für Endometriumkarzinome und thrombembolische Ereignisse ist geringer als der zu erwartende Benefit.

Vor allem für die Gruppe der prä- und perimenopausalen Patientinnen existiert nun eine neue Therapieoption mit verbesserter Heilungsprognose.

Für den verantwortungsvoll nachsorgenden Frauenarzt ergibt sich dadurch eine anspruchsvolle Aufgabe: Das Rezidivrisiko, individuelle Risiken und vor allem die Lebensqualität müssen sorgsam gegeneinander abgewogen werden. Die Berücksichti-

### Nutzen-Risiko-Abwägung im Beratungsgespräch



**Abb. 1: Bei der Therapieentscheidung müssen Rezidivrisiko, individuelle Risiken und die Lebensqualität sorgsam gegeneinander abgewogen werden.**

gung des Patientenwunsches nach eingehender Aufklärung ist unerlässlich.

Wünschenswert für die Zukunft sind bezüglich einer drohenden Spätmetastasierung valide Prognose- und Prädiktionsparameter. Möglicherweise sind Genexpressionanalysen (EP-Score/*EndoPredict*; 5), aber auch neue Erkenntnisse zur „Tumor Cell Dormancy“ („schlafende Tumorzellen“) erste Schritte in diese Richtung.

## Literatur

1. 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* 381 (2013) 805–816.
2. Gray C et al.: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31 (2013) (suppl; abstr 5).
3. Danilak M, Chambers CRJ: Adherence to adjuvant endocrine therapy in women with breast cancer. *Oncol Pharm Pract* 19 (2013) 105–110. Epub 2012 Aug 15.
4. Fisher B et al.: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 527–537.
5. Dubsy P, Brase JC, Fisch K: The Endo-Predict score identifies late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Vortrag auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 6.12.2012.
6. Goss PE: Extending the benefits of adjuvant therapy in early HR+ breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 112 (2008) Suppl 1, 45–52. doi: 10.1007/s10549-008-0129-8. Epub 2008 Sep 11.
7. Cuzick J et al.: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11 (2010) 1135–1141. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6. Epub 2010 Nov 17.



**Autor**

**Dr. med.**

**Steffen Wagner**

Frauenärzte Saarbrücken West  
Onkologischer und Operativer  
Schwerpunkt  
Lebacher Straße 78  
66113 Saarbrücken  
Kooperation mit Brustzentrum  
SAAR MITTE  
kontakt@frauenarzt-saar.de