

Die adjuvante endokrine Therapie bei Mammakarzinom

Aktuelle Fragen

Zwei Drittel der neu diagnostizierten Brustkrebserkrankungen sind hormonabhängige Tumoren. Als Standard bei prämenopausalen Patientinnen galt lange die 5-jährige adjuvante Therapie mit Tamoxifen und bei postmenopausalen Patientinnen eine solche mit einem Aromatasehemmer. Wichtige neue Erkenntnisse der letzten Jahre haben zu einer Personalisierung der endokrinen Therapie abhängig von Alter, Tumorbiologie und Stadium geführt.

KONSTANTIN DEDES, DANIEL FINK

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und gehört bei Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr zur Hauptursache der Todesfälle in den Industrieländern. 75% der neu diagnostizierten Brustkrebsformen weisen eine Positivität von Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf. Zielgerichtet gegen den Östrogenrezeptor kann bei diesen Tumoren mittels endokriner Therapie systemisch sehr wirksam behandelt werden. Die deutliche Verbesserung der Prognose von Brustkrebs, die in den letzten Jahren erreicht wurde, kann zu einem grossen Teil der endokrinen Therapie zugeschrieben werden.

Merkmale

- **Bei prämenopausalen Patientinnen mit niedrigem bis mittelgradigem Risiko** für ein Rezidiv bietet eine ovarielle Suppression keinen zusätzlichen klinischen Vorteil.
- **Prämenopausale Patientinnen mit hohem Risiko** oder in sehr jungem Erkrankungsalter (< 35 Jahren) profitieren von einer maximalen endokrinen Therapie mit Aromatasehemmer und ovarieller Suppression.
- **Eine verlängerte Tamoxifentherapie** über insgesamt 10 Jahre verbessert das Gesamtüberleben vorwiegend nach den 10 Behandlungsjahren und ist für Patientinnen mit hohem Risiko für ein Rezidiv und persistierendem prämenopausalem Status zu empfehlen.
- **Für postmenopausale Patientinnen** ist eine Aromatasehemmertherapie über 5 Jahre der Standard, wobei bei Tumoren mit besonders günstigen prognostischen Parametern auch eine Tamoxifentherapie eine Möglichkeit darstellt.
- **Eine verlängerte adjuvante endokrine Therapie** reduziert - nach abgeschlossenen 5 Jahren Tamoxifen oder Aromatasehemmer nach insgesamt 10 Jahren - das Rückfallrisiko und vor allem das Risiko eines Zweitkarzinoms. Die Indikation sollte aber nach gründlicher Abwägung der Vor- und Nachteile mit der Patientin gestellt werden.

Prämenopausale Patientinnen

Welche Patientin braucht eine ovarielle Suppression?

Als Therapiestandard bei der prämenopausalen Patientin galt lange Zeit eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre, sofern die Patientin über die ganze 5-Jahre-Periode prämenopausal war, dann der Switch auf einen Aromatasehemmer, sofern in der Zwischenzeit die Menopause eingetreten war (1). Gute Evidenz für eine zusätzliche ovarielle Suppression bestand noch nicht, und diese wurde in der Praxis höchstens bei sehr jungen Patientinnen oder solchen mit hohem Risiko für einen Rückfall über eine Zeitdauer von 3 Jahren angewandt. Grosse Bedenken hinsichtlich der Verabreichung einer ausgedehnten endokrinen Therapie in Kombination mit ovarieller Suppression bei prämenopausalen Patientinnen bestehen sowohl wegen starker Nebenwirkungen, welche mitunter die Lebensqualität beeinträchtigen, wie auch wegen Langzeitfolgen (Osteoporose, Diabetes, Störungen in Herz-Kreislauf- und kognitiver Funktion). Mit der Veröffentlichung der Zwischenergebnisse der SOFT/TEXT-Studien kann nun die Frage nach ovarieller Suppression wie folgt beantwortet werden (2, 3): Den grössten Nutzen einer ovariellen Suppression in Kombination mit endokriner Therapie für insgesamt 5 Jahre weisen die sehr jungen Mammakarzinompatientinnen (< 35 Jahre) und die prämenopausalen Patientinnen mit triple-positivem Mammakarzinom (ER+ und HER2+) auf.

In der SOFT/TEXT-Studie führte die Kombination von ovarieller Suppression mit endokriner Therapie bei den sehr jungen Patientinnen (< 35 Jahre), fast alle davon nach adjuvanter Chemotherapie, zu einem 5 Jahre brustkrebsfreien Intervall von 75,9% mit

Tabelle:

Therapiealgorithmus für prämenopausale Patientinnen

Rezidivrisiko	Niedrig: G1: T1, NO	Mittel: G1: T2/3, N+	Hoch: G2/3: T2/3, N+, G2/3: T1, NO oder Alter < 35, HER2+
Adjuvante Chemotherapie	Nein	Nein	Ja
Ovarielle Suppression	Nein	Nein	Ja
Endokrine Therapie	Tamoxifen (5 Jahre)	Tamoxifen (5-10 Jahre)	Tamoxifen (5-10 Jahre) oder Exemestan (5 Jahre)
			Exemestan (5 Jahre)

Tamoxifen oder noch mehr mit einem Aromatasehemmer (83,2%) im Vergleich zu Patientinnen, welche nur Tamoxifen ohne ovarielle Suppression erhielten (67,1%) (4). Auch prämenopausale Patientinnen mit HER2-Amplifikation zeigten eine beträchtliche Risikoreduktion von zirka 60% (Hazard Ratio 0,42; 0,22–0,80) durch eine zusätzliche ovarielle Suppression.

Einen deutlich geringeren Vorteil, aber immer noch einen signifikanten Nutzen weist die ovarielle Suppression auf bei prämenopausalen Patientinnen in Intermediate- bis High-Risk-Situation, welche die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie erhielten – diese Option kann mit der Patientin diskutiert werden. Sicherlich keinen Vorteil bringt die ovarielle Suppression Frauen in Low-Risk-Situation, welche keine adjuvante Chemotherapie benötigen. Bei diesen Frauen bleibt Tamoxifen allein der Standard mit Ausnahme der sehr jungen Patientinnen (< 35 Jahre), bei welchen eine klare Low-Risk-Situation besteht und keine adjuvante Chemotherapie indiziert wird. Bis bessere Evidenz dazu besteht, sollte auch sie mit ovarieller Suppression behandelt werden (Tabelle).

Ovarielle Suppression mit Tamoxifen oder mit Aromatasehemmer kombinieren?

Sehr junge Patientinnen (< 35 Jahre) sollten einen Aromatasehemmer in Kombination mit endokriner Therapie erhalten, zumal sie einen deutlichen Vorteil gegenüber Tamoxifen in Kombination mit ovarieller Suppression aufweisen (83,2% vs. 75,9% brustkrebsfreies Intervall). Dabei sollte der steroidale Aromatasehemmer Exemestan verwendet werden, da dafür die beste Evidenz im Rahmen der SOFT/TEXT-Studie besteht. Vom Nebenwirkungsprofil her unterscheidet sich Exemestan mit initial deutlich mehr Gelenksbeschwerden und vaginaler Trockenheit, was sich aber im Verlauf der Therapie jenem von Tamoxifen angleicht. Was die Hitzewallung als Begleitwirkung betrifft, so ist sowohl die Kombination mit Tamoxifen oder Exemestan als gleichwertig zu beurteilen.

Wie lange sollen prämenopausale Patientinnen endokrin therapiert werden?

Die Möglichkeit einer verlängerten Gabe von Tamoxifen für die Dauer von 10 Jahren wurde gegenüber der Standarddauer von 5 Jahren in zwei gross angelegten Studien untersucht (5). Sowohl in ATLAS (n = 15 244) als auch in ATTOM (n = 6953) wurden die Patientinnen nach 5 Jahren abgeschlossener Tamoxifentherapie in 5 weitere Jahre Tamoxifen oder Stopp der endokrinen Therapie randomisiert (keine plazebokontrollierte Studien). Dabei wurden sowohl prä- als auch postmenopausale Patientinnen eingeschlossen. Beide Studien zeigten eine klare Reduktion der Rezidivrate, die auch nach den 10 Jahren Therapie anhielt. In der ATLAS-Studie zeigte sich eine Risikoreduktion der Rezidive um 25% nach 10 Jahren und eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 29% unabhängig vom Menopausenstatus. Ähnlich wie in den alten Studien zu Tamoxifen (für 5 Jahre versus kein Tamoxifen) fand sich auch hier eine Übertragung des Therapieeffektes über die 5-jährige Therapiedauer hinaus betreffend Rezidiv- und Mortalitätshäufigkeit. Eine verlängerte Tamoxifengabe bis zu 10 Jahre ergibt somit besonders Sinn für junge prämenopausale Patientinnen, welche eine Intermediate- bis High-Risk-Situation aufweisen und bereits 5 Jahre Tamoxifen erhalten haben. Zusätzlich bestehen bei prämenopausalen Frauen weniger Bedenken betreffend Endometriumkarzinomrisiko bei einer verlängerten Tamoxifengabe, da bei diesen das Risiko niedriger als bei postmenopausalen Patientinnen ist. Eine verlängerte Gabe von Tamoxifen ist jedoch nicht sinnvoll für Patientinnen, welche im Verlauf der endokrinen Therapie in die Menopause kommen. Bei diesen Patientinnen (in der Regel > 45-jährig bei Beginn der Tamoxifentherapie) ist nach Abschluss der 5-jährigen Tamoxifenbehandlung ein Wechsel auf einen Aromatasehemmer von grösserem Nutzen (6). Gemäss den neuen Therapieempfehlungen erhalten allerdings mehr und mehr prämenopausale Frauen eine ovarielle Suppression während 5 Jahren durch die Kombination mit Tamoxifen oder Exemestan. Nach Abschluss dieser 5-jährigen endokrinen Therapie ist es nicht klar, ob eine verlängerte Gabe für bis zu 10 Jahren sinnvoll ist respektive wo der Benefit für diese Patientinnen liegt.

Postmenopausale Patientinnen Braucht jede postmenopausale Patientin einen Aromatasehemmer?

Bei der postmenopausalen Patientin sind neben Tamoxifen drei Aromatasehemmer zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms zugelassen: Anastrozol, Exemestan und Letrozol. Eine Aromatasehemmertherapie für die Dauer von 5 Jahren zeigt in gross angelegten Studien mit jeweils langem Follow-up eine deutliche Überlegenheit betreffend krankheitsfreien

Überlebens und fernrezidivfreien Überlebens gegenüber der 5-jährigen Tamoxifentherapie. Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens beträgt rund 20% unter der Aromatasehemmertherapie im Vergleich zur Tamoxifentherapie (7–9). Diese Unterschiede verwässern sich jedoch bei Betrachtung des Gesamtüberlebens aufgrund des Cross-over-Effekts. Unter Berücksichtigung dieses Effekts kann jedoch auch für das Gesamtüberleben von einem 20%igen Vorteil unter Letrozol ausgegangen werden (8).

Eine alleinige Tamoxifentherapie bei der postmenopausalen Patientin wird trotz höherem klinischem Nutzen der Aromatasehemmer nicht als obsolet betrachtet (10). Bei Patientinnen mit niedrigem Risiko für ein Rezidiv aufgrund der Biologie des Karzinoms (z.B. gut differenziert, nodal-negativ, tubuläre Histologie etc.) kann unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile durchaus auch eine alleinige Tamoxifenbehandlung als sinnvoll erachtet werden. Zu den prädiktiven Faktoren, welche auf einen besonderen Benefit der Aromatasehemmertherapie gegenüber Tamoxifen allein hinweisen, gehören sicherlich die Anzahl der befallenen Lymphknoten, die hohe Proliferationsrate, das höhere Grading, aber auch die lobuläre Histologie (11).

Was tun bei starker Unverträglichkeit eines Aromatasehemmers?

Bei starken Nebenwirkungen des Aromatasehemmers, welche in der Regel Polyarthrit, Hitzewallungen oder vaginale Trockenheit umfassen, sollten diese primär gezielt mittels supportiver Therapie angegangen werden. Als nächste Stufe sollte versucht werden, von einem nicht steroidalen auf einen steroidalen Aromatasehemmer oder umgekehrt zu wechseln. Sollten die Nebenwirkungen immer noch bestehen, ist in jeder Situation der Wechsel auf Tamoxifen anstelle der kompletten Sistierung mit Nachdruck empfohlen. Eine Sequenz von 2 bis 3 Jahren Aromatasehemmer und dann ein Wechsel auf 2 bis 3 Jahre Tamoxifen oder umgekehrt führt sicherlich zu besseren Risikoreduktionen als eine Tamoxifentherapie über 5 Jahre (12, 13). Ob eine sequenzielle Tamoxifen-/Aromatasehemmer-Therapie der 5-jährigen alleinigen Aromatasehemmertherapie ebenbürtig ist, kann jedoch nicht mit Sicherheit bestätigt werden. Die Datenlage respektive -qualität für die 5-jährige Aromatasehemmertherapie ist deutlich robuster, sodass sicherlich kein therapeutischer Nutzen einer Tamoxifen-/Aromatasehemmer-Sequenz besteht. Vergleichbare Daten bestehen für die umgekehrte Sequenz, Aromatasehemmer/Tamoxifen, für insgesamt 5 Jahre (8).

Zusammenfassend sollte somit der postmenopausalen Patientin eine Aromatasehemmertherapie über 5 Jahre empfohlen und eine solche angestrebt werden (10). Beginnt eine Patientin die endokrine Thera-

pie mit einem Aromatasehemmer und bestehen signifikante Nebenwirkungen, so kann nach 2 bis 3 Jahren auf Tamoxifen gewechselt werden, ohne dass ein signifikanter therapeutischer Nachteil resultiert (8, 10). Befindet sich die Patientin bei Therapiebeginn noch in der Perimenopause, so ist sicherlich die Sequenz einer Tamoxifen-/Aromatasehemmer-Therapie anzustreben (6).

Welche Patientin braucht eine verlängerte endokrine Therapie?

Eine verlängerte endokrine Therapie nach 5-jähriger Tamoxifentherapie kann das Gesamtüberleben auch bei der postmenopausalen Patientin weiter verbessern (5). Sowohl für die verlängerte Tamoxifengabe während weiterer 5 Jahre wie auch für einen Wechsel auf Letrozol nach 4 bis 6 Jahren Tamoxifen besteht gute Evidenz hinsichtlich des Nutzens einer verlängerten endokrinen adjuvanten Behandlung. Was die Risikoreduktion betrifft, zeigt sich der Vorteil schon relativ früh und ist betreffend Gesamtüberleben potenter als bei der 10-jährigen Tamoxifentherapie, wo sich der Nutzen grösstenteils nach der 10-jährigen Therapie zeigt.

Kürzlich wurden mehrere Studien mit Patientinnen nach 5 Jahren Aromatasehemmeranwendung veröffentlicht, die die Frage nach dem Vorteil von 10 versus 5 Jahren Aromatasehemmergabe untersuchten. Eine der grössten Studien zeigte eine signifikante Verbesserung des brustkrebsfreien Überlebens und vor allem auch eine deutliche Verminderung von kontralateralen Zweitkarzinomen im Sinne einer Chemoprophylaxe (14). Allerdings wurde keine Verbesserung des Gesamtüberlebens gesehen. Das krankheitsfreie Überleben konnte von 91% auf 95% verbessert werden, jedoch mit einer Verdoppelung der Osteoporoserate bei den Teilnehmerinnen. Auch Zwischenergebnisse einer weiteren Studie (NSABP-B42) konnten nur einen minimalen Vorteil der erweiterten Aromatasehemmertherapie zeigen; der Benefit der Prävention von Zweitkarzinomen war grösser als jener der Reduktion von Fernmetastasen.

Insgesamt sollte man einen gewissen Vorteil einer verlängerten endokrinen Therapie mit jeder Patientin besprechen und sich je nach Wunsch und bestehenden Nebenwirkungen der endokrinen Therapie für oder gegen eine verlängerte Gabe entscheiden. Fälle, bei denen man der Patientin das Fortführen der Therapie für bis zu 10 Jahre nahelegen sollte, wären Patientinnen mit hohem Risiko (mehr als 3 positive Lymphknoten) für ein Fernrezidiv.

Zur Diskussion steht und noch in klinischer Validierung befindet sich auch die Möglichkeit des Einsatzes von Multigenexpressions-Assays zur Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein Spätrezidiv. Die Evidenz dafür ist jedoch noch nicht

robust genug, um sie in der alltäglichen Praxis einzusetzen. ■



Dr. med. Konstantin J. Dedes
(Erstautor; Korrespondenzadresse)
E-Mail: konstantin.dedes@usz.ch

und



Prof. Dr. med. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8061 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol (Offic. Journal of ESMO)* 2013; 24(9): 2206–2223.
2. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al.: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5): 436–446.
3. Pagani O, Regan MM, Francis PA (Investigators S, Intern Breast Cancer Study G): Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1358–1359.

4. Saha P, Regan MM, Pagani O, Francis PA, et al.: Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol (Offic. Journ ASCO)* 2017; JCO2016720946.
5. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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(9869): 805–816.
6. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, et al.: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1948–1955.
7. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, et al.: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1135–1141.
8. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al.: Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12(12): 1101–1108.
9. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, et al.: Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9762): 321–331.
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al.: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals Oncol*. 2015; 26(8): 1533–1546.
11. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al.: Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(25): 2772–2779.
12. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, et al.: Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *Europ J Cancer* 2013; 49(7): 1546–1554.
13. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, et al.: Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 722–728.
14. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, et al.: Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl. J Med*. 2016; 375(3): 209–219.