

Fünf Jahre Tamoxifen reduzieren 15-Jahres-Risiko für Rezidiv und Tod bei Brustkrebs

Eindrückliche Ergebnisse einer aufdatierten Metaanalyse

Die sichere Beurteilung therapeutischer Massnahmen bei Brustkrebs erfordert lange Zeiträume. Für die adjuvante Therapie mit Tamoxifen beim frühen Brustkrebs liegen entsprechende Daten zunehmend vor.

THE LANCET

Beim Östrogenrezeptor (ER)-positiven frühen Brustkrebs reduziert eine endokrine Therapie Rezidiv- und Mortalitätsraten. Bei Frauen mit erhaltener Ovarialfunktion ist adjuvantes Tamoxifen (Nolvadex® oder Generika) eine wichtige Option, da die Östrogenaktivität dann durch Aromatasehemmer nicht kontrolliert werden kann. Eine etablierte Strategie ist die Verabreichung von Tamoxifen während zirka 5 Jahren. Entsprechende klinische Studien haben mittlerweile sehr lange Nachbeobachtungszeiten, die zuverlässige Aussagen erlauben. Die vorliegende

Publikation bietet eine aufdatierte Metaanalyse.

Methodik

Die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) stützt sich auf die individuellen Daten von 21 457 Patientinnen mit frühem Brustkrebs, die für etwa 5 Jahre entweder Tamoxifen oder kein Tamoxifen erhalten hatten (dies bei einer Compliance von ca. 80%). Berechnet wurden die Rezidiv- und Sterblichkeitsraten-Ratios (RR) aufgrund der Therapieallokation.

Ergebnisse

Bei ER-positivem frühem Mammakarzinom (n = 10 645) reduzierten 5 Jahre Tamoxifen die Rezidivrate während der ersten 10 Jahre signifikant, und zwar um fast die Hälfte (RR 0,53 ± 0,03) während der Jahre 0 bis 4 und um knapp ein Drittel (RR 0,68 ± 0,06) während der Jahre 5 bis 9 (für beide: p < 0,00001). Während der Jahre 10 bis 15 betrug die RR jedoch 0,97 ± 0,03, was darauf hindeutet, dass es zu keinem weiteren Behandlungsgewinn, aber auch nicht zu einem Verlust des Behandlungsnutzens kam.

Selbst bei nur marginal ER-positiver Erkrankung (10–19 fmol/mg Zytosolprotein) war die Rezidivreduktion bedeutsam (RR 0,67 ± 0,08).

Bei ER-positivem Brustkrebs war die Risikoreduktion weitgehend unabhängig von Progesteronrezeptorstatus, Alter, nodalem Befall oder Einsatz von Chemotherapie.

Die Brustkrebsmortalität erfuhr durch die Tamoxifenbehandlung während der ersten 15 Jahre eine Reduktion um rund ein Drittel: RR 0,71 ± 0,05 während der Jahre 0 bis 4, RR 0,66 ± 0,05 während der Jahre 5 bis 9 sowie RR 0,68 ± 0,08 während der Jahre 10 bis 15.

Dies entspricht einem p-Wert für die Mortalitätsverminderung während jedes dieser gesonderten Zeitabschnitte von 0,0001.

Insgesamt blieb die Nicht-Brustkrebs-Mortalität wenig beeinflusst. Dies trotz geringfügiger absoluter Zunahmen bei der thromboembolischen und bei der Uteruskarzinommortalität bei Frauen über 55 Jahre. Daher reduzierte Tamoxifen die Gesamtmortalität der von Brustkrebs betroffenen Frauen substantiell.

Bei ER-negativer Erkrankung hatte Tamoxifen einen geringen oder gar keinen Effekt auf Rezidive und Mortalität.

Diskussion

«Das längere Follow-up der Studien mit 5-jähriger Tamoxifenbehandlung hat die Evidenz für die Fortdauer substantiell verminderter Mortalitätsraten über 10 Jahre hinaus deutlich gestärkt», schreiben die Autoren. Dies ist eine Folge der deutlich reduzierten Rezidivraten während der Jahre 0 bis 9. Zudem hat die längere Nachbeobachtungszeit auch eindeutige Evidenz für einen substantiellen Effekt der Tamoxifenbehandlung bei nur schwach ER-positiven (10–19 fmol/mg) Tumoren erbracht – nicht aber bei gänzlich ER-negativem Brustkrebs.

Wahrscheinlich wäre der Nutzen noch grösser ausgefallen, wenn alle Frauen in den gepoolten Studien tatsächlich genau 5 Jahre Tamoxifen erhalten hätten. Dies war jedoch nicht der Fall, etwa ein Sechstel wurden seinerzeit nur zu 2 bis 3 Jahren Tamoxifen randomisiert, und überdies brachen etwa 18 Prozent derjenigen, für die eine 5-jährige Tamoxifenbehandlung vorgesehen war, die Therapie schon innerhalb von 2 Jahren ab. Auch wenn sich solche gegenläufigen Störfaktoren nicht wirklich quantifizieren lassen, darf man für eine 5-jährige Tamoxifenbehandlung bei ER-positiven Tumoren und voller Compliance von einer Senkung der Sterblichkeit um ein Drittel, wahrscheinlich sogar mehr, ausgehen. Der quantitativ gemessene Status der Östrogenrezeptoren im primären Tumor war das einzige Patienten- oder Tumorcharakteristikum, welches ein Ansprechen auf Tamoxifen eindeutig vorhersagte. Bei Frauen mit gering ER-positiver Erkrankung verminderte Tamoxifen die Gesamtrezidivrate nicht

Merksätze

- ❖ Bei Östrogenrezeptor (ER-positivem) frühem Mammakarzinom reduzierten 5 Jahre Tamoxifen die Rezidivrate während der ersten 10 Jahre signifikant um fast die Hälfte.
- ❖ Selbst bei nur marginal ER-positiver Erkrankung war die Rezidivreduktion bedeutsam.
- ❖ Bei ER-positivem Brustkrebs war die Risikoreduktion weitgehend unabhängig von Progesteronrezeptorstatus, Alter, nodalem Befall oder Einsatz von Chemotherapie.
- ❖ Die Brustkrebsmortalität erfuhr durch die Tamoxifenbehandlung während der ersten 15 Jahre eine Reduktion um rund ein Drittel.

signifikant und schien auch die Entstehung kontralateraler Geschwülste nicht zu beeinflussen (vermutlich weil diese Tumoren dann nur zu einem Teil ebenfalls ER-positiv sind).

Heute erfolgt die Bestimmung des Östrogenrezeptorstatus bei Brustkrebs generell mit immunhistochemischen Methoden (Prozentsatz der mit Anti-ER-Antikörpern angefärbten Tumorzellen). Auch im Hinblick auf die Vorteile der hormonellen adjuvanten Therapie ist eine sehr tiefe Schwelle für den Status ER-negativ sinnvoll, um keine falsch ER-negativen Befunde zu riskieren. In Zweifelsfällen können zukünftig auch neue Methoden (Nachweis der

ER-Genexpression) weiterhelfen. Innerhalb der ER-positiven Tumoren scheint der Grad der ER-Konzentration hingegen nicht gleich wichtig wie die Unterscheidung ER-negativ/ER-positiv.

Das Patientinnenalter an sich korreliert nicht stark und unabhängig mit Fernmetastasenentwicklung und Tamoxifenwirksamkeit. Jüngere Patientinnen erfahren jedoch einen grösseren Zuwachs an Lebenserwartung durch eine Abnahme von Rezidiven mit Metastasen.

Die heutigen Richtlinien empfehlen auch bei nur schwach ER-positivem Brustkrebs eine endokrine Therapie.

Diese Metaanalyse stützt diese Auffassung und spricht für einen substanziellen Schutzeffekt selbst bei geringer Östrogenrezeptorpositivität. ❖

Halid Bas

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, published Online July 29, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

Interessenlage: Die Autoren der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group erklären, dass ihre allfälligen Interessenbindungen auf die Metaanalysen keinen Einfluss hatten. Die Finanzierung erfolgte durch Cancer Research UK, British Heart Foundation und Medical Research Council.

msrun® 2011 mit Rekordergebnis – das msrun®-Team erläuft über 20 000 Franken für die Multiple Sklerose Gesellschaft

Nicht nur die Organisatoren des Lucerne Marathon freuten sich über Rekorde, erreichten sie doch mit 9096 Finishern eine Rekordteilnehmer/innen-Anzahl.

Auch das msrun® Team der Firma Biogen-Dompé AG, welches bereits zum fünften Mal zugunsten der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft am Lucerne Marathon lief, erzielte ein Rekordergebnis. Von 71 angemeldeten Läuferinnen und Läufern erreichten 59 das Ziel. 20 davon waren Ärztinnen und Ärzte, elf Mitarbeiter/innen der Schweizerischen MS-Gesellschaft, die anderen Mitarbeiter/innen von Biogen-Dompé und deren Angehörige. Team-interner Gewinner waren die Neurologen des Inselspitals Bern, welche drei volle Marathonstrecken liefen.

Unter der sportlichen Leitung und motiviert von Claudia Lässer, der bekannten TV-Moderatorin und Programmleiterin des Schweizer Sportfernsehens, lief das Team mit vereinten Kräften insgesamt 1037 Kilometer. Dank dieser grossartigen sportlichen Leistung aller Läuferinnen und



Läufer kann Biogen-Dompé der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft nun den Rekordbetrag von über 20 000 Franken überweisen.

Weitere Informationen:

Dr. Roman Zwicky

Senior Brand Manager

Biogen-Dompé AG, Bundesplatz 9, 6300 Zug

Tel. 041-728 74 51