

Adjuvante endokrine Therapie beim Mammakarzinom

Aktuelle Standards

Mammakarzinome mit den Merkmalen ER-positiv (ER: Östrogenrezeptor) und HER2-negativ (HER2: human epidermal growth factor receptor 2) machen mit bis zu drei Vierteln den grössten Anteil aus. Diese Merkmale sind prädiktiv, sodass die endokrine Systemtherapie zum festen Bestandteil des Behandlungskonzepts gehört. Prognosefaktoren wie Alter, Tumorstadium und biologische Marker haben die endokrine Therapie individualisiert.

DENISE VORBURGER, KONSTANTIN J. DEDES



Denise Vorbürger



Konstantin J. Dedes

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsart der Frau. Bei stabiler Inzidenz ist die Sterblichkeit in den letzten 25 Jahren um 39% gesunken (1), insbesondere bedingt durch die Früherkennung in systematischen Screeningprogrammen, aber auch aufgrund der Verbesserung der Systemtherapien. Dabei hat die endokrine Therapie den bedeutendsten Anteil. Trotz gemeinsamen Merkmalen wie Tumorstadium und positivem Hormonexpressionsstatus gleicht kein Brustkrebs exakt dem anderen. Jeder ist heterogen in Bezug auf genetische Veränderungen auf DNA-Ebene und so auch entsprechend auf Genexpressionsebene (intrinsischer Subtyp) (2, 3). Dadurch lässt sich erklären, dass teilweise Tumoren mit höheren Stadien aufgrund einer besseren biologischen Signatur eine bessere Prognose haben als Tumoren mit niedrigeren Stadien. Das hat auch in der endokrinen Therapie in den letzten Jahren zu einer Personalisierung geführt.

Risikoeinschätzung zu Behandlungsbeginn

Nicht jedes Mammakarzinom muss bis auf die Grundmauern genetisch analysiert werden. Genexpressionsanalysen stehen zudem in vielen Ländern aus logistischen oder Kostengründen nicht zur Verfügung. In Anlehnung an die genomische Analyse wie den 21-Gen-Recurrence-Score (OncotypeDX), den 70-Gene-Assay (Mammaprint) und den 50-Gene-Intrinsic-Subtype (PAM50) bieten klinisch-pathologische Merkmale zur initialen Risikoeinschätzung annähernd ein Äquivalent (4) – auch wenn hier angemerkt werden muss, dass die Konkordanz zwischen klinisch-pathologischen Merkmalen und den genomischen Merkmalen teilweise unpräzise ist.

Der **Luminal-A-Subtyp** ist stark ER- und PR-positiv (PR: Progesteronrezeptor), eher gut differenziert (G1), und das Ki-67, ein Marker für Proliferation, ist niedrig. Die Prognose für Patientinnen mit diesem Subtyp ist besser als bei anderen Subtypen.

Der **Luminal-B-Subtyp** (HER2-negativ) hat eine niedrigere Expression von ER und PR, ist eher mittelgradig bis schlecht differenziert (G2–G3) und zeigt einen höheren Proliferationsindex (Ki-67 hoch). Das Rückfallrisiko dieser Patientinnen ist höher.

Eine Übersicht zur Einteilung bietet *Tabelle 1* (4–6, adaptiert). Diese individuelle Risikoeinschätzung – mit oder ohne Genexpressionsanalyse – bietet nicht nur Unterstützung betreffend Indikation zur Chemotherapie, sondern auch zur Individualisierung der endokrinen Therapie, worauf wir in diesem Artikel näher eingehen.

Die postmenopausale Patientin: Therapiekriterien

Aromatase-Inhibitoren (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) blockieren die Umwandlung von Androge-

Merkmale

- **Aromatase-Inhibitoren über 5 Jahre sind in der Postmenopause** der Therapiestandard. Bei frühen Tumorstadien mit günstiger biologischer Signatur kann auch Tamoxifen eingesetzt werden.
- **Tamoxifen über 5 Jahre ist in der Prämenopause** bei frühen Tumorstadien und günstiger biologischer Signatur weiterhin Standard.
- **Aromatase-Inhibitoren oder Tamoxifen mit ovarieller Funktionssuppression** müssen bei prämenopausalen Frauen mit höheren Tumorstadien und/oder prognostisch schlechter biologischer Signatur empfohlen werden.
- **Eine Therapieerweiterung von 5 auf 7 (bis 10) Jahre** kann insbesondere bei nodal-positiven Tumoren mit prognostisch schlechter biologischer Signatur empfohlen werden.
- **Einem guten Nebenwirkungsmanagement** sollte Beachtung zukommen, zumal es die Therapietreue erhöht, was prognostisch sehr bedeutsam ist.

Tabelle 1:

Zusammenhang von intrinsischem Subtyp, klinisch-pathologischen Faktoren, Genexpressionsprofil (z. B. 21-Gen-Recurrence-Score, OncotypeDX®), Therapieansprechen und Rückfallrisiko beim ER-positiven Mammakarzinom (adaptiert nach 4–6)

Klinisch-pathologische Faktoren	Intrinsischer Subtyp		
	Luminal A	Luminal A–B	Luminal B
ER-Expression	+++	++ bis +++	+ bis ++
PR-Expression	++ bis +++	0 bis +++	0 bis ++
Grading	gut differenziert (G1)	mässig differenziert (G2)	niedrig differenziert (G3)
Ki-67-Proliferationsindex (%)	< 10	10–20	> 20
21-Gen-Recurrence-Score	< 11	12–25	> 25
Rückfallrisiko	niedriger	niedriger bis höher	höher
Wirkung der endokrinen Therapie	+++	++ bis +++	++ bis +++
Wirkung der Chemotherapie	0	0 bis +	+++

21-Gen-Recurrence-Score: < 11 = low risk, 12–25 = intermediate risk, > 25 = high risk

nen zu Östrogen und unterdrücken bei postmenopausalen Patientinnen die Östrogenspiegel um mehr als 90% (6). Ihre Einnahme über 5 Jahre führt zu einer grösseren Risikoreduktion als eine 5-jährige Einnahme von Tamoxifen. Deshalb sollten Frauen in der Postmenopause entweder 5 Jahre lang Aromatase-Inhibitoren einnehmen oder nach 2- bis 3-jähriger Einnahme von Tamoxifen auf einen Aromatase-Inhibitor wechseln (7). Beim Niedrigrisiko-Luminal-A-Karzinom (frühes Tumorstadium, hoch differenziert [G1], niedriger Proliferationsindex [Ki-67] oder Low Risk bei genomischen Signaturen) ist der Vorteil des Aromatase-Inhibitors gegenüber Tamoxifen nur gering bis klinisch nicht signifikant. Je höher das Rückfallrisiko klinisch-pathologisch oder anhand biologischer Signatur eingeschätzt wird, desto wichtiger wird der Aromatase-Inhibitor (8). Zusätzlich scheint er speziell beim lobulären histologischen Subtyp einen gewissen zusätzlichen Vorteil gegenüber Tamoxifen aufzuweisen (9).

Die prämenopausale Patientin: Therapiekriterien

Tamoxifen ist ein selektiver Modulator der ER-Funktion (SERM) und verhindert somit die Östrogen-stimulierte Signalübermittlung, was wiederum Tumorzellwachstum und Proliferation hemmt (6). Tamoxifen als adjuvante endokrine Therapie galt sowohl für die prä- als auch die postmenopausale Patientin lange Zeit als Standard. Bei ER-positivem Mammakarzinom vermindert die 5- bis 10-jährige adjuvante Therapie mit Tamoxifen das lokale Rückfallrisiko, das Risiko für einen Brustkrebs auf der Gegenseite und das Metastasierungsrisiko. Eine 5-jährige Tamoxifen-Einnahme reduziert die Lokal- und Fernrezidivrate um rund einen Drittel mit einem Effekt, der für weitere 15 Jahre anhält (Carryover-Benefit) (10).

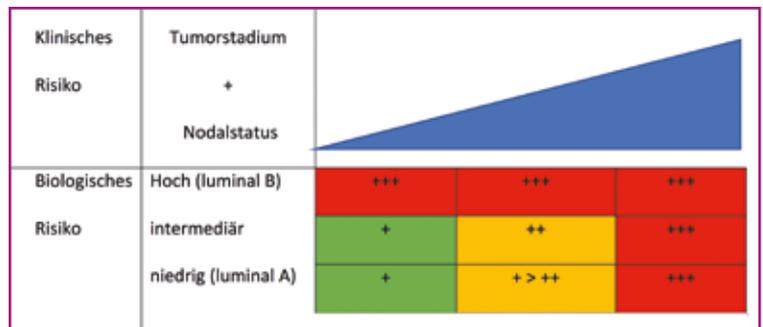


Abbildung 1: Adjuvante endokrine Therapie – risikoadaptierter Entscheid (adaptiert nach [6]).

+ = Standard endokrine Therapie
 +++ = erweiterte endokrine Therapie (ovarielle Funktionssuppression [OFS], Therapie-dauer > 5 Jahre)

Risikoadaptierte Abweichung vom Therapiestandard

Das Alter als Risikofaktor muss bei Diagnosestellung einberechnet werden. Frauen unter 40 Jahren haben häufig eine niedrigere Expression von ER, eine schlechtere Differenzierung (G3), einen höheren Proliferationsindex (Ki-67), und die genomische Signatur weist eher ein High Risk auf als bei Frauen in der Postmenopause. Diese klinisch-pathologischen Hochrisikofaktoren zusammen mit höherem Tumorstadium und persistierender Ovarialfunktion haben einen negativen Einfluss auf die Prognose (11). Anhand retrospektiver Analysen konnte gezeigt werden, dass Frauen im Alter von 40 Jahren oder älter durch die Chemotherapie prä-matur postmenopausal werden, was deren Prognose verbesserte. Der prognostisch günstige Effekt der Chemotherapie bei jungen Frauen ist womöglich nicht so hoch einzuschätzen, sondern wesentlich mitverursacht durch die prä-mature Ovarialinsuffizienz (12, 13). Das stellte die Grundlage für prospektive Studien. Durch die Hinzugabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH-Ago-

Tabelle 2:

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie, adaptiert nach (6)

Nebenwirkung der endokrinen Therapie	Aromatase-Inhibitoren (AI)	Tamoxifen	Empfehlung
Knochengesundheit Osteoporose	+++	+++ (prämenopausal) – (postmenopausal)	Überwachung der Knochendichte (Osteodensitometrie), Substitution mit Kalzium, Vitamin D, ggf. mit Bisphosphonaten oder Denosumab
Arthralgien	+++	–	Bewegung, Akupunktur, Wechsel von einem AI auf einen anderen, Wechsel auf Tamoxifen
Hitzewallungen	++	+++	SSRI, Oxybutynin, Gabapentin
Urogynäkologische Nebenwirkungen und sexuelle Gesundheit	+++ (vaginale Trockenheit) +++ (Libidoverlust)	– (vaginale Trockenheit) + (Endometriumkarzinom)	Hormonfreie Feuchtigkeitscremes, kurzzeitige Estriol-haltige Lokalthérapien, Vaginallaserbehandlung
Kognitive Funktion	++	++	Verbessert sich mit der Zeit selbst, neuropsychiatrische Untersuchung bei ausgeprägten Symptomen
Kardiovaskuläre Nebenwirkung	+ (zerebrale, Ischämien)	+ (venöse Thrombosen)	Anamnese kardiovaskulärer Risikofaktoren

+++ starker Einfluss, ++ mässiger Einfluss, +minimaler Einfluss, – kein Einfluss
SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

nisten) im Sinne einer ovariellen Funktionssuppression (OFS) entweder in Kombination mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren konnte das Rückfallrisiko reduziert werden. Insbesondere bei jüngeren Frauen mit Hochrisikokarzinomen (Luminal B) und schlechterer Prognose ist die Kombination eines Aromatase-Inhibitors mit einer OFS der Kombination mit Tamoxifen oder Tamoxifen allein deutlich überlegen und gilt heutzutage als Standard (14, 15).

Bei Frauen mit Niedrigrisikokarzinomen (Luminal A) hat die zusätzliche OFS einen limitierten Vorteil in Bezug auf das Rückfallrisiko im Vergleich zu Tamoxifen und kann somit nicht empfohlen werden. Die Ovarialfunktion kann sich nach der Chemotherapie erholen, oder die OFS durch GnRH-Agonisten ist unzureichend. Das führt beim Einsatz von Aromatase-Inhibitoren in der Prämenopause zu einer unzureichenden Suppression der Östrogenspiegel und wirkt kontraproduktiv. Dadurch werden die Östrogenspiegel kompensatorisch erhöht (16). Deshalb wird empfohlen, bei vermuteter unzureichender OFS die GnRH-Agonisten entweder mit Tamoxifen anstatt mit einem Aromatase-Inhibitor zu kombinieren oder ein Monitoring von Estradiol im Blut durchzuführen und die Dosierung bzw. die Intervalle der GnRH-Applikation anzupassen. Das ist insbesondere bei einem Erkrankungsalter unter 40 Jahren wichtig.

Wer profitiert von einer Therapieverlängerung?

Das Fernrezidivrisiko des ER-positiven Mammakarzinoms verteilt sich relativ konstant über viele Jahre. Die Hälfte der Rückfälle wird innerhalb von 5 Jahren

nach Diagnose verzeichnet, die andere Hälfte danach und über eine lange Zeit (auch > 10 Jahre) (17, 18). Deshalb stellt sich die Frage, ob eine Verlängerung der endokrinen Therapie auf mehr als 5 Jahre die Rückfallrate senkt und das Überleben verbessert. Durch die Verlängerung der Einnahme von Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren von 5 auf 7 oder 10 Jahre konnte das Rückfallrisiko reduziert werden (19–21). Beim Entscheid über eine Therapie von mehr als 5 Jahren sollten jedoch die Tumorbiologie, die Komorbiditäten und die Verträglichkeit der endokrinen Therapie in den ersten 5 Jahren miteinflussen. Patientinnen mit einer biologischen Hochrisikosignatur oder positivem Nodalstatus haben sicher den grössten Vorteil von einer verlängerten Therapie (21). Was die optimale Dauer der verlängerten endokrinen Therapie betrifft, zeigen 7 versus 10 Jahre annähernd vernachlässigbare Unterschiede beim Nutzen (22).

Die *Abbildung* liefert eine Hilfe für den risikoadaptierten Entscheid in Bezug auf die Dauer und die Art der adjuvanten endokrinen Therapie.

Zielgerichtete Therapien

Die zyklinabhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) sind im Zellzyklus wichtige Regulatoren der Zellzyklusprogression. CDK-4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib) stellen in Kombination mit einer endokrinen Therapie in der Metastasierung eine Standardbehandlung dar. Ihr Vorteil hinsichtlich des Rückfallrisikos wurde bei Hochrisikomammakarzinomen in grossen randomisierten Studien in der Adjuvanz untersucht. Die Resultate waren bisher jedoch

diskordant. Abemaciclib, nicht aber Palbociclib, hat das Rückfallrisiko während der Jahre 1 bis 2 des Follow-ups bei hoch nodalpositiven Patientinnen reduziert. Fast alle dieser Patientinnen haben auch eine Chemotherapie erhalten (23).

Bei zu kurzem Follow-up und diskordanten Studienergebnissen sind CDK 4/6-Inhibitoren bisher kein Standard in der adjuvanten endokrinen Therapie, können aber in ausgeprägten Hochrisikosituationen in Erwägung gezogen werden.

Nebenwirkungen der endokrinen Therapie

Im Vergleich zu zytotoxischen Chemotherapien hat die endokrine Therapie bei hervorragender Wirksamkeit ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil. Die Nebenwirkungen sind jedoch vielfältig und verbreitet, was die Therapietreue beeinträchtigt. Wie oben beschrieben, haben Frauen in der Prämenopause häufiger aggressivere biologische Subtypen, was die Therapietreue umso wichtiger macht. Dennoch ist die Compliance dieser Patientinnengruppe schlechter (24). *Table 2* bietet eine Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Empfehlung, diesen entgegenzuwirken. ■

Dr. med. Denise Vorburger
(Erstautorin; Korrespondenzadresse)
E-Mail: denise.vorburger@usz.ch

PD Dr. med. Konstantin Dedes

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. National Cancer Institute NIH SD. 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
3. Cancer Genome Atlas N.: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al.: Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
5. 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. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
6. Burstein HJ.: Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2557-70.
7. (EBCTCG)* EBCTCG.: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
8. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB, et al.: Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2201-7.
9. 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):2772-9.
10. (EBCTCG) EBCTCG.: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
11. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al.: Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-14.
12. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al.: Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2053-65.
13. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al.: Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2395-405.
14. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al.: Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
15. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al.: Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1293-303.
16. Dowsett M, Lønning PE, Davidson NE.: Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1580-3.
17. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al.: Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):105-14.
18. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al.: 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-46.
19. 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. *The Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
20. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al.: Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016;375(3):209-19.
21. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer CE, Jr., Rastogi P, et al.: Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):88-99.
22. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al.: Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1).
23. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al.: Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
24. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al.: Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8.