

# Neue Aspekte der antihormonellen Therapie

(Ist eine längere Therapie besser?)

K. Friedrichs

- Längere Therapie für alle Frauen mit hormon-abhängigem Brustkrebs?
- Ausschaltung der Eierstöcke für alle Frauen vor den Wechseljahren?

# Begriffe

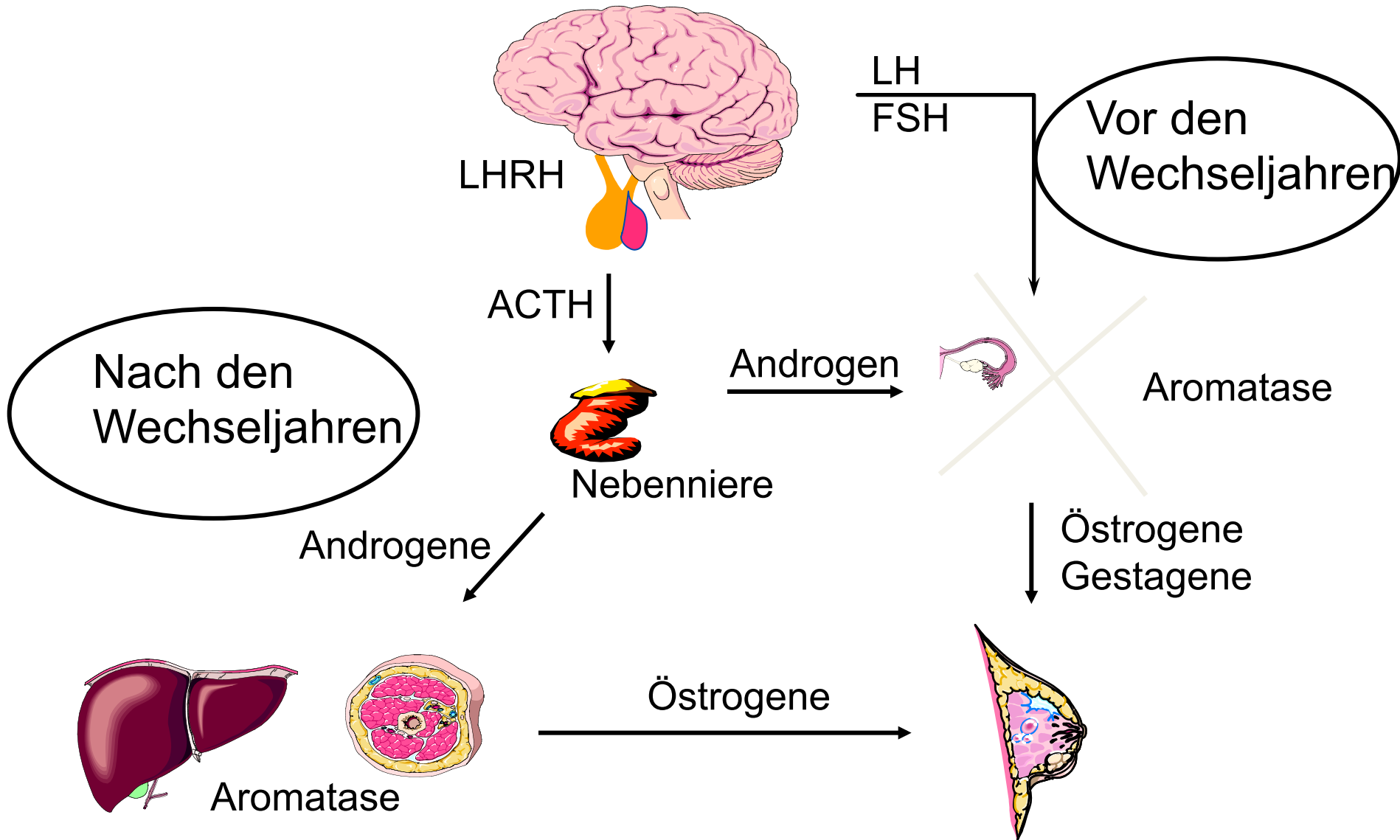
- Prämenopausal: Vor Eintritt der Wechseljahre
- Postmenopausal: Nach Eintritt in die Wechseljahre

# Antihormonelle (Antiöstrogene) Therapie

## Grundlagen

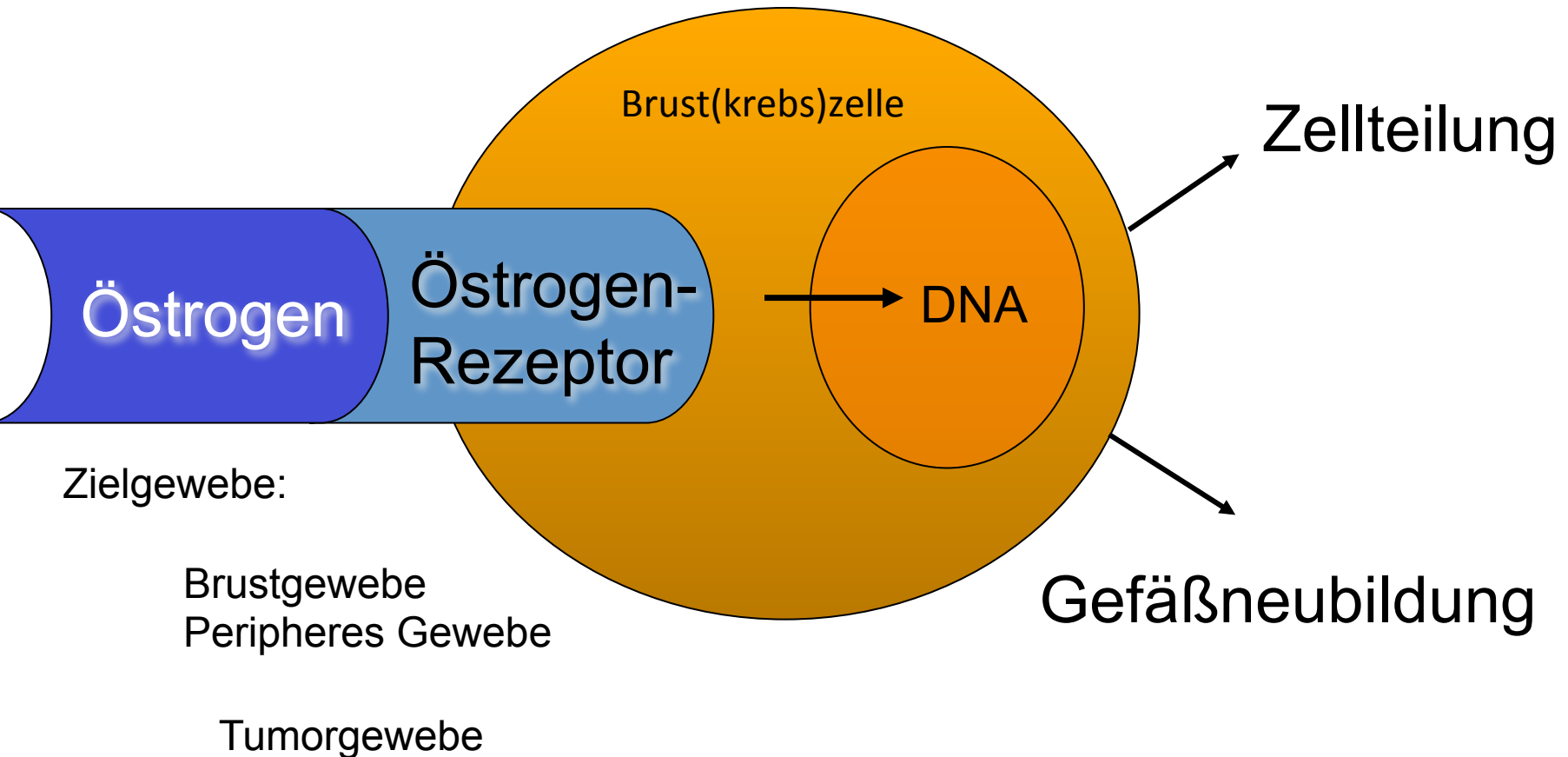
- Etwa 70% der Brustkrebsfälle sind hormonabhängig
- Östrogene fördern das Wachstum von Brust(krebs)zellen, die hormonabhängig sind.
- Die Wirkung wird durch den Östrogen-Rezeptor vermittelt
- Die Blockade des Rezeptors oder die Hemmung der Östrogenbildung bewirkt eine Zellteilungsblockade
- Auch mit/nach Eintritt der Wechseljahre werden im weiblichen Organismus Östrogene gebildet

# Wo werden die Östrogene im weiblichen Organismus gebildet?



# Östrogenwirkung

Tamoxifen (TAM) blockiert den Östrogenrezeptor, Aromatasehemmer (AI) die Bildung von Östrogenen



# Adjuvante (vorsorgliche) Therapie des frühen Brustkrebses

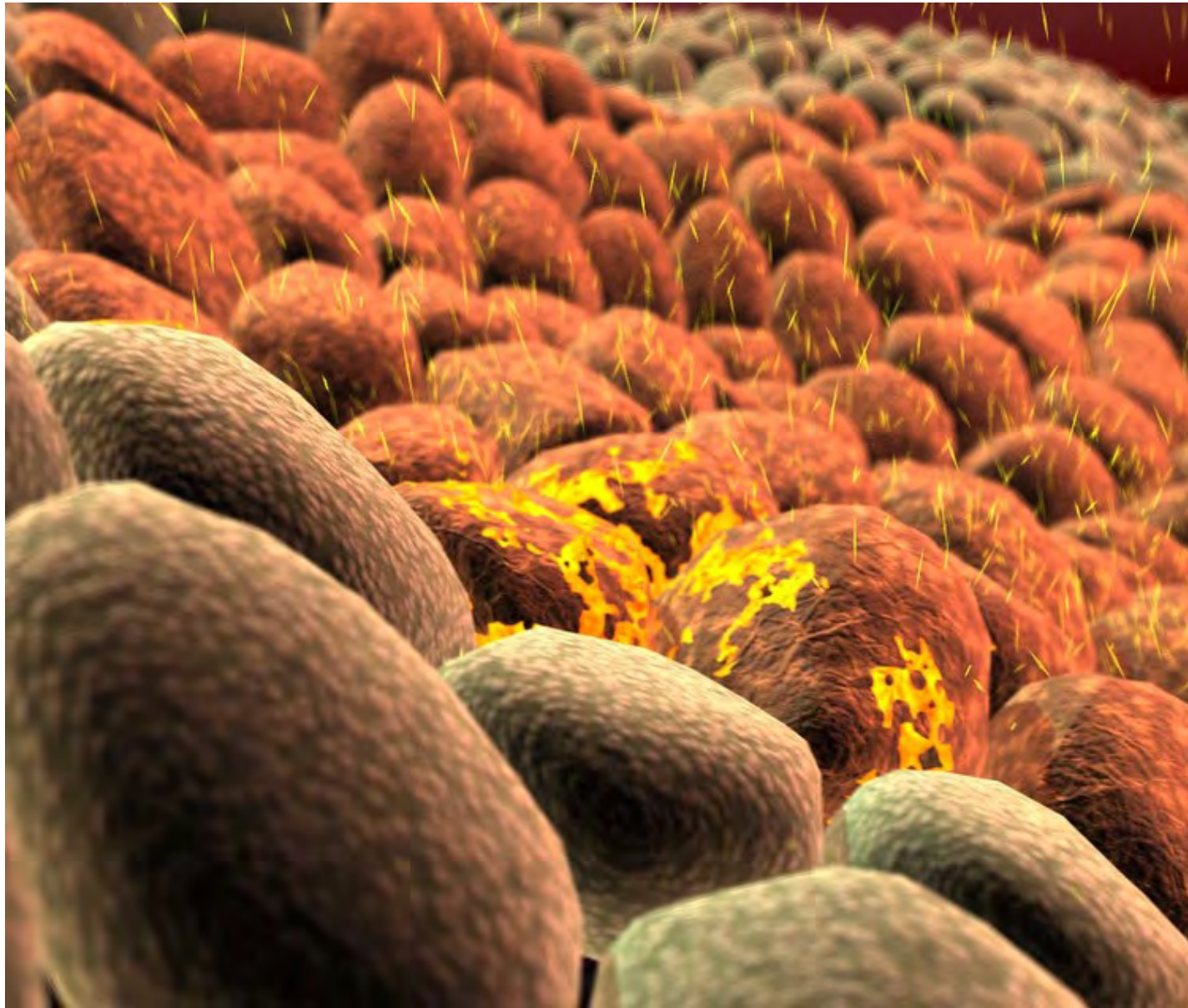
- Vor Eintritt der Wechseljahre ist Tamoxifen oder die Ausschaltung des Eierstocks eine Therapieoption
- Nach Eintritt in die Wechseljahre kommen Tamoxifen und/oder Aromatasehemmer zum Einsatz

# Antihormonelle=antiöstrogene Therapie des Mammakarzinoms

## Therapiegrundlagen

- Bremsen das Wachstum östrogenabhängiger Zellen
- Gezielt wirksam (Schonung der anderen Zellen)
- Langfristig wirksam (Effekt braucht Zeit!)





Zellsterben durch Östrogenentzug

- Die richtige Dauer der Therapie
- Die optimale Therapie vor oder nach Eintritt der Wechseljahre
- Welche Rolle spielt die Therapietreue?

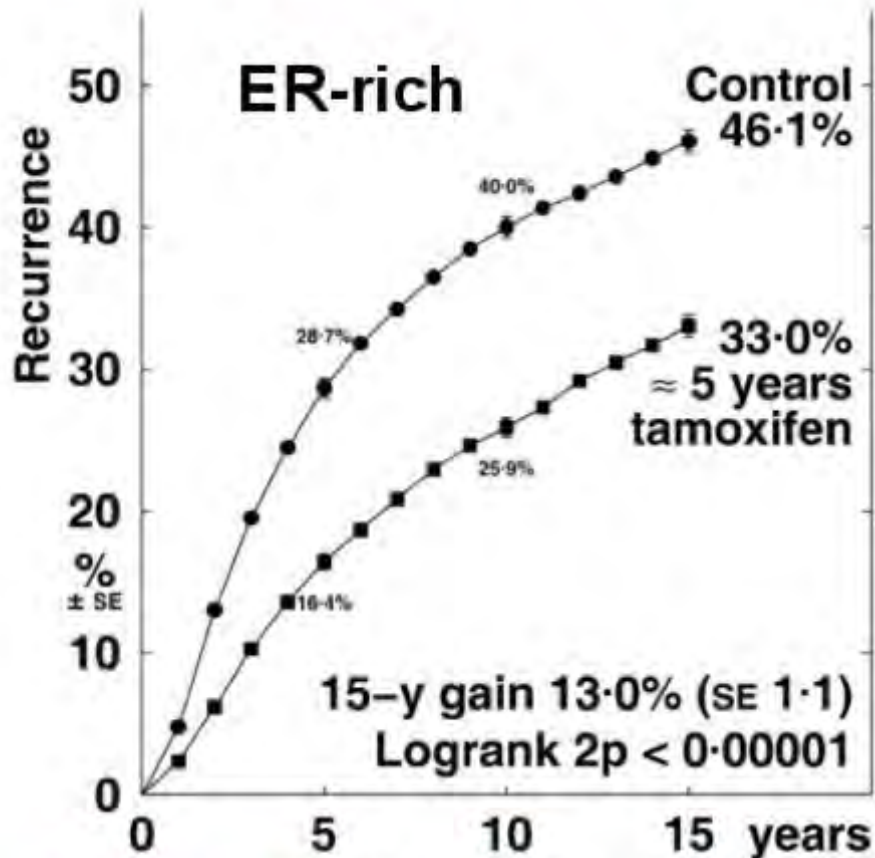
## Aktuelle Empfehlungen zur antiöstrogenen Therapie beim frühen Mammakarzinom

	<b>St Gallen 2013</b>	<b>ASCO 2014</b>
<b>Premenopausal</b>	<b>Tam X 5 yr</b>	<b>Tam X 5-10 yr</b>
<b>Postmenopausal</b>	<b>Tam X <math>\geq</math> 5 yr</b> <b>OR</b> <b>AI X 5 y</b> <b>OR</b> <b>Switch AI to Tam</b> <b>OR</b> <b>Switch Tam to AI</b>	<b>AI X 5 yr</b> <b>OR</b> <b>Tam X 5-10 yr</b> <b>OR</b> <b>Tam X 5 yr to AI X 5 yr</b>

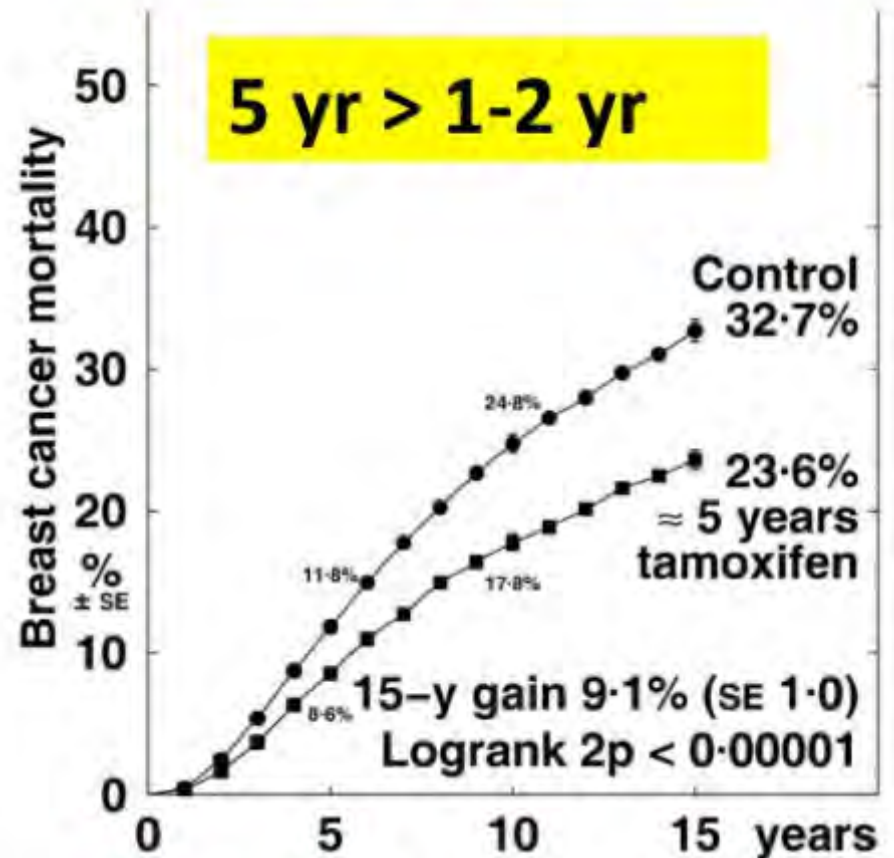
- Wie ist man zum Standard 5 Jahre Tamoxifen gekommen ?
- Welche Daten liegen für eine längere Therapie vor ?
- Wer ist Kandidatin für eine längere Therapie ?

# 5 Jahre Tamoxifentherapie verglichen mit Placebo

## RECURRENCE



## BREAST CANCER MORTALITY



Recurrence Reduction	Yrs 0-4	Yrs 5-9	Yrs 9-14
	47%	31%	4%
	p<0.0001	p<0.0001	p=0.7

BrCaMort. Reduction	Yrs 0-4	Yrs 5-9	Yrs 9-14
	29%	33%	34%
	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

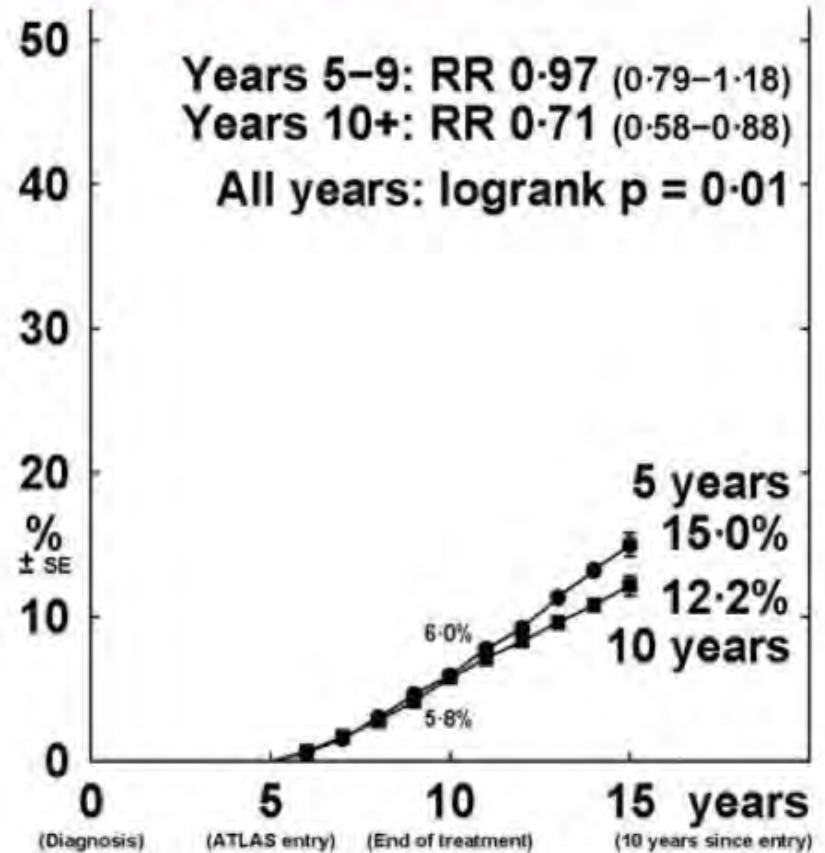
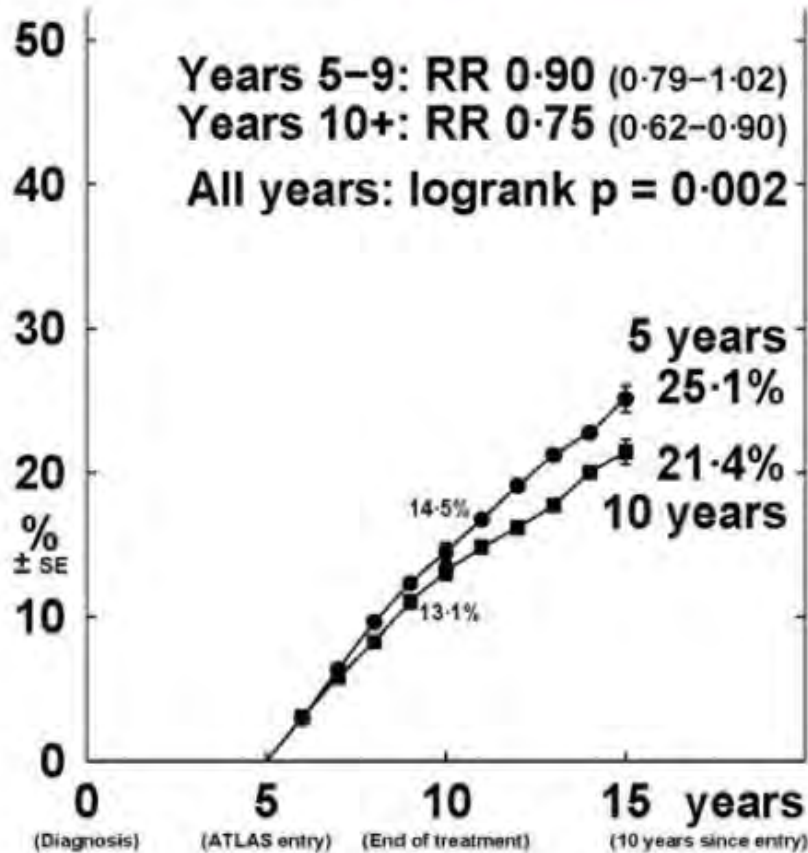
5 Jahre oder 10 Jahre Tamoxifentherapie  
Aktuelle Studien

<b>Trial</b>	<b>Patient Number</b>
<b>ECOG, Scottish, NSABP B-14</b>	<b>1588</b>
<b>ATLAS</b>	<b>11646</b>
<b>aTTom</b>	<b>6953</b>
<b>Total</b>	<b>20187</b>

ATLAS, Lancet, 2013

aTTom, ASCO, 2013

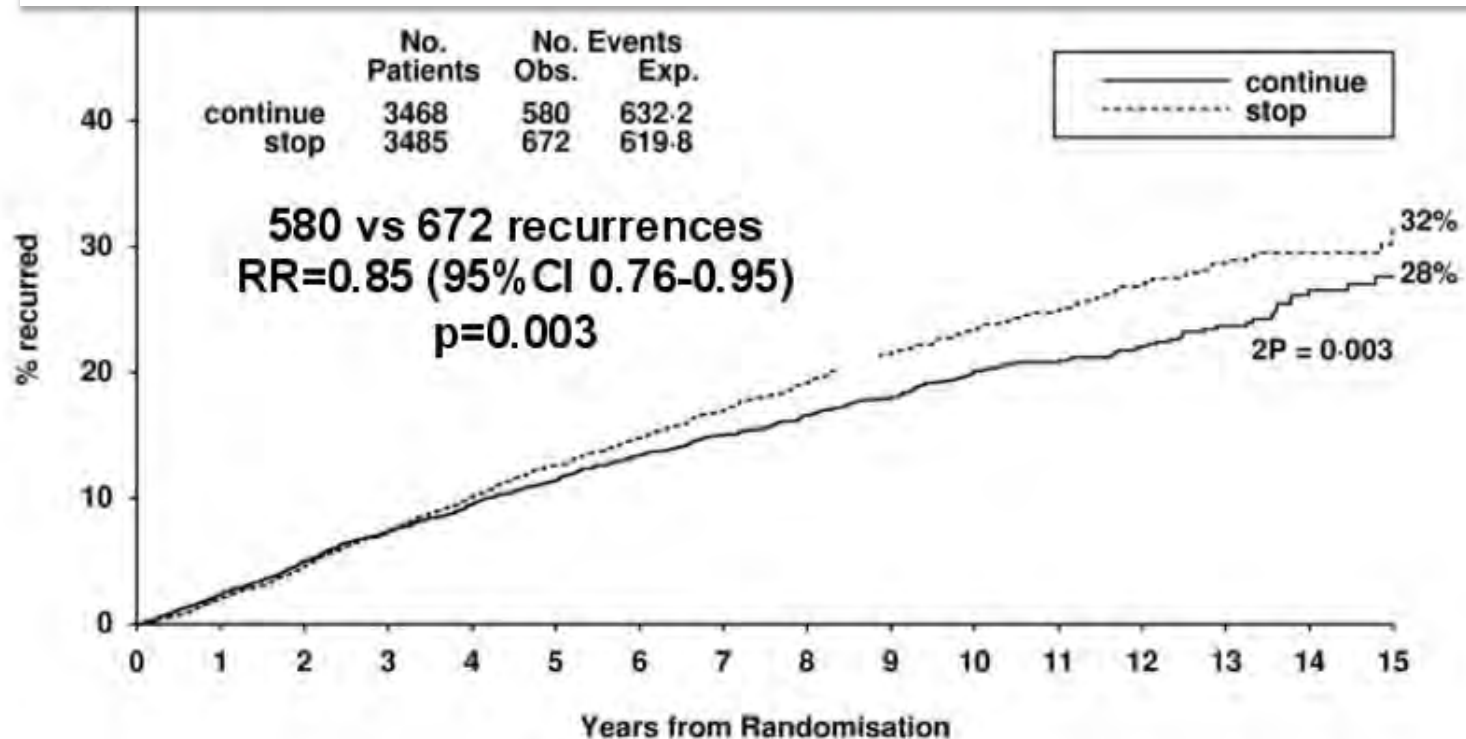
# 5 Jahre verglichen mit 10 Jahren Tamoxifentherapie



ATLAS, Lancet, 2013

# Brustkrebsrückfälle

## 5 Jahre oder 10 Jahre Tamoxifentherapie



At risk:

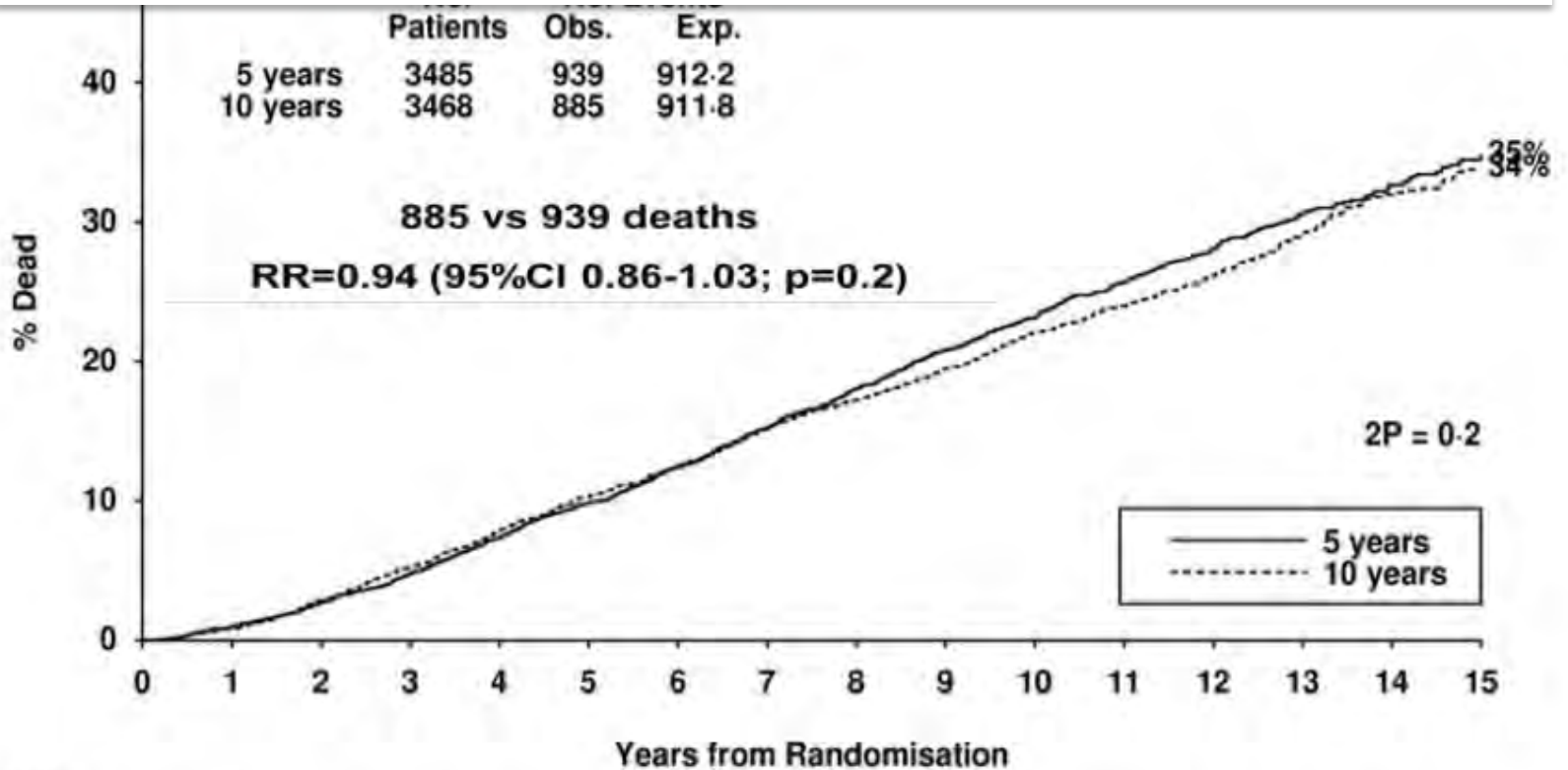
continue	3468	3283	3113	2933	2754	2513	2210	1959	1576	1239	924	682	463	314	190	101
stop	3485	3305	3139	2928	2714	2453	2180	1908	1527	1143	843	618	429	275	164	87

Gray, ASCO 2013



# Brustkrebstodesfälle

## 5 Jahre oder 10 Jahre Tamoxifentherapie



	Patients	Obs.	Exp.
5 years	3485	939	912.2
10 years	3468	885	911.8

At risk:

5 years	3485	3451	3391	3319	3231	3142	3053	2956	2762	2226	1713	1297	976	690	471	303
10 years	3468	3440	3370	3285	3197	3112	3038	2944	2777	2256	1737	1347	996	685	455	294

Gray, ASCO 2013

Welche Patientinnen sind Kandidatinnen für eine verlängerte antiöstrogene Therapie (5 Jahre+ X)?

- Stadium
- Fehlende/geringe Nebenwirkungen
- Abwesenheit relevanter Begleiterkrankungen
- Patientinnenwunsch

Behandlung der Patientin vor den Wechseljahren

2 neue Studien (SOFT/TEXT) für Frauen  
mit hormonabhängigem Brustkrebs  
vor den Wechseljahren

Tamoxifen (bisheriger Standard über 5 Jahre)

oder

Ausschaltung des Eierstocks und Tamoxifen

oder

Ausschaltung des Eierstocks und Aromatasehemmer

# SOFT: SUPPRESSION of OVARIAN FUNCTION TRIAL

## Premenopausal ER+ve and/or PR+ve Breast Cancer

3047 Patients Randomized in ITT, Dec 2003 - Jan 2011

Primary Analysis (n= 2033)

### Two Patient Cohorts

#### **No Chemotherapy (47%)**

Premenopausal, within 12 weeks of surgery  
(Median time since surgery = **1.8 months**)

#### **Prior Chemotherapy (53%)**

Premenopausal\* after completing chemotherapy;  
Randomization within 8 months of completion  
(Median time since surgery = **8.0 months**)

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

Tamoxifen x 5y (n=1018)

Tamoxifen+OFS x 5y (n=1015)

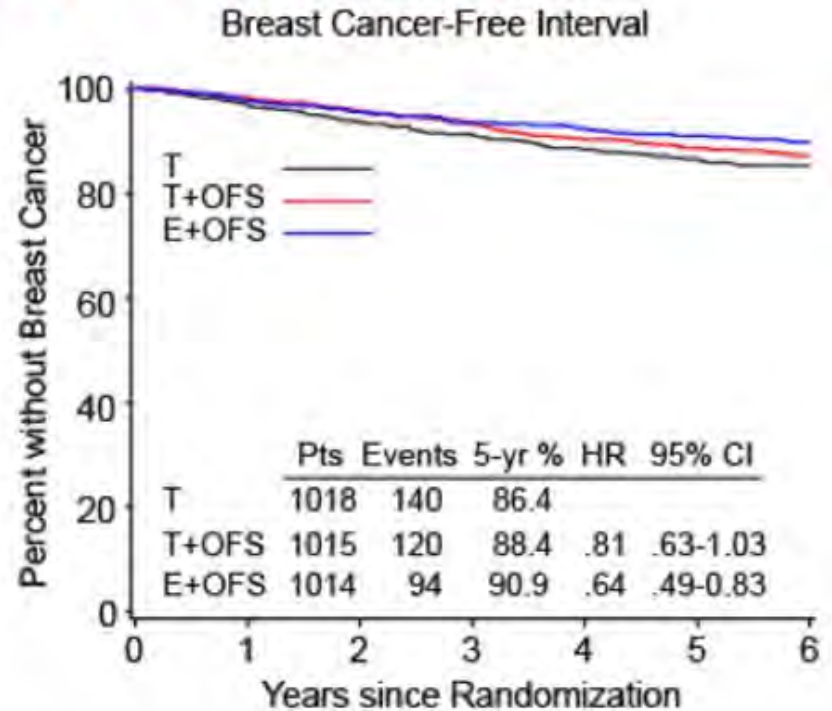
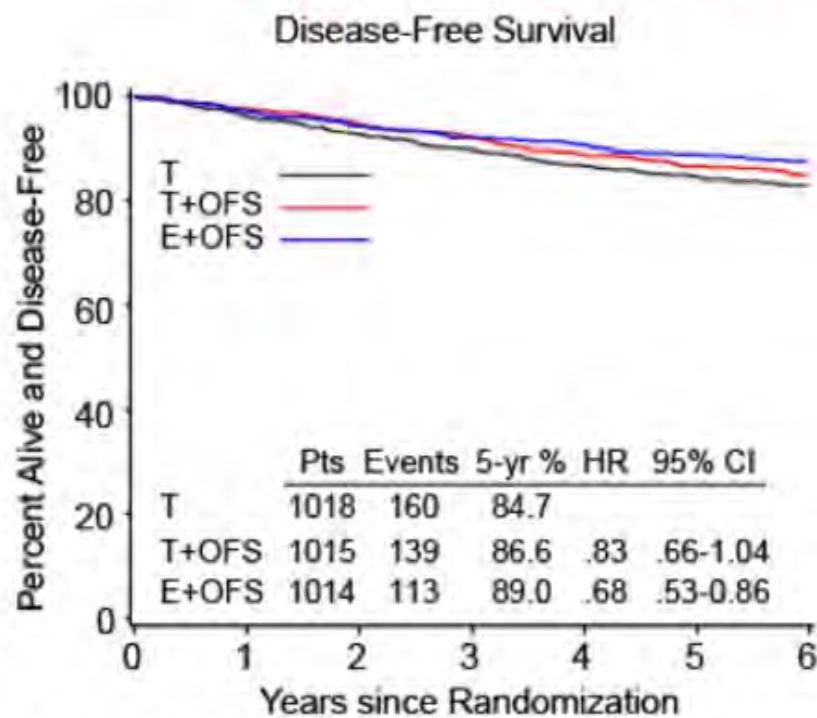
Exemestane+OFS x 5y (n=1014)

Median follow-up 5.6 years

OFS=ovarian function suppression

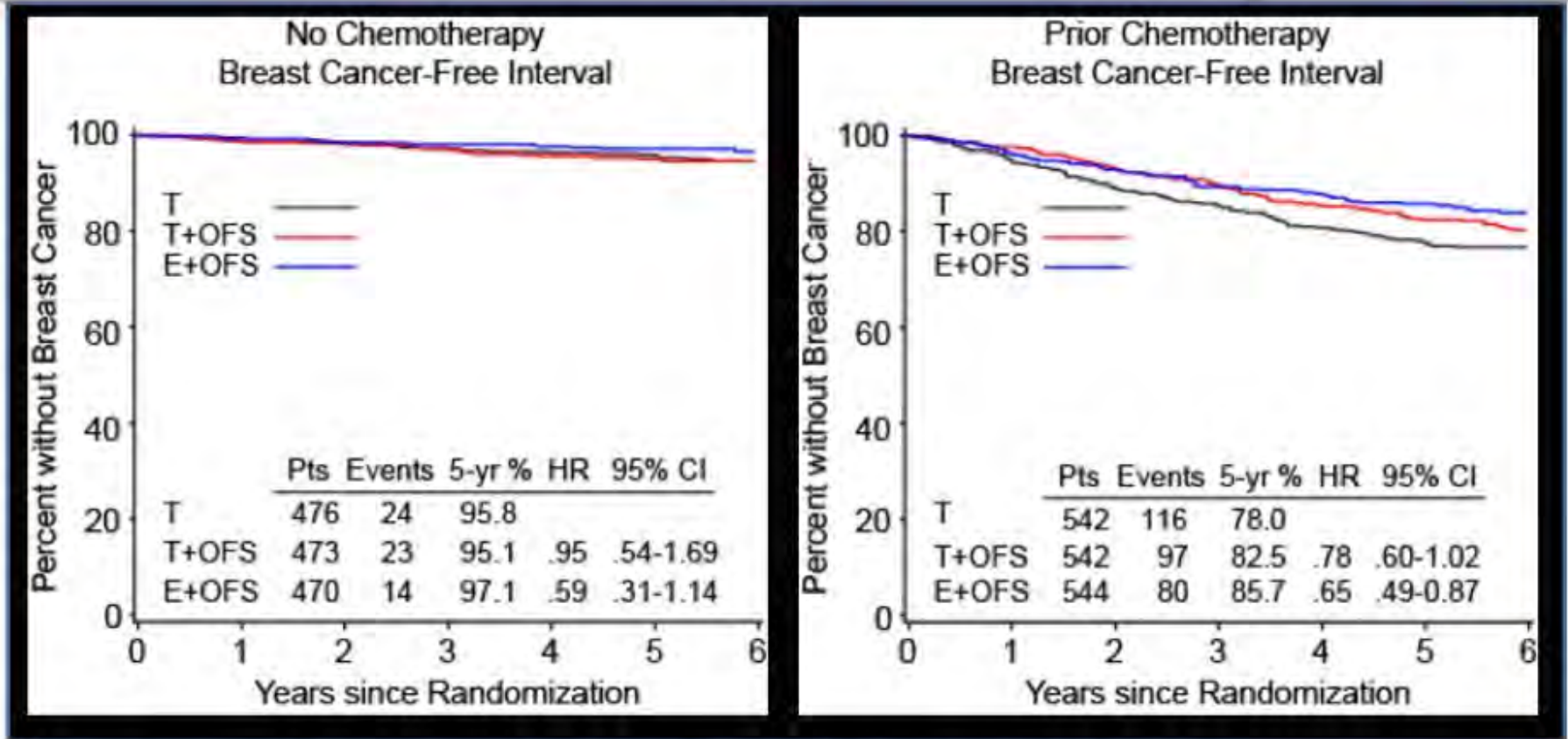
\*According to locally-determined E<sub>2</sub> level in premenopausal range

## Ergebnisse ...



**T+OFS v T: 19% relative reduction in recurrence, p=0.09**  
**E+OFS v T: 36% relative reduction in recurrence with**  
**5-yr BCFI >90%**

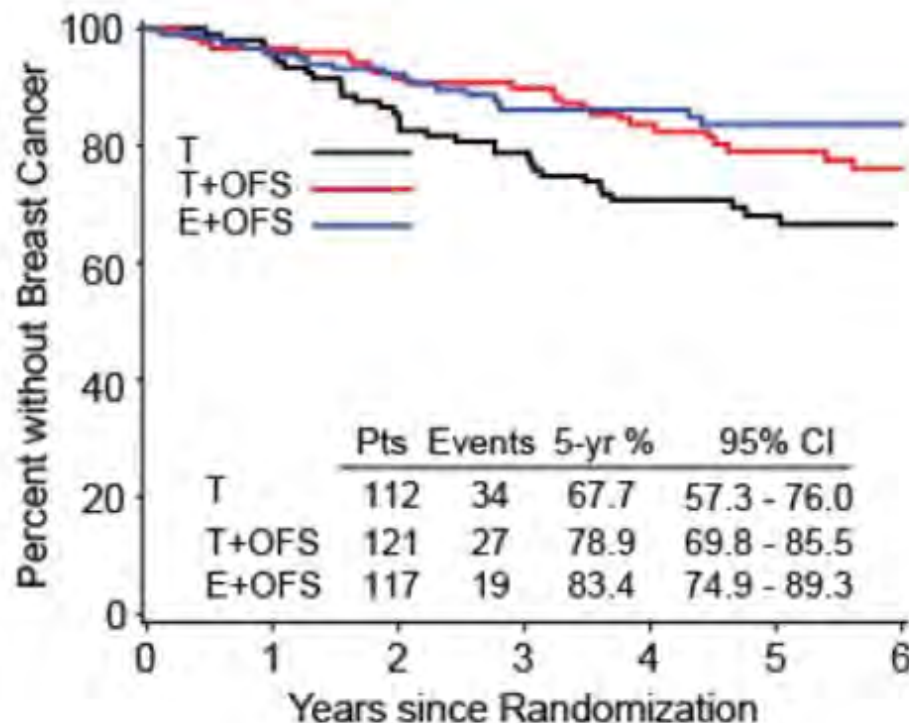
Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, erlitten seltener Rückfälle unter der Kombination Aromatasehemmer/Eierstocksausschaltung



**No chemotherapy cohort selected for low risk features:  
90% ≥ age 40yr, 91% node negative, 85% tumor ≤ 2cm, 41% grade 1**

Francis et al, N Engl J Med, 2014

Patientinnen unter 35 Jahren scheinen am ehesten von der Unterdrückung der Eierstocksfunktion zu profitieren...



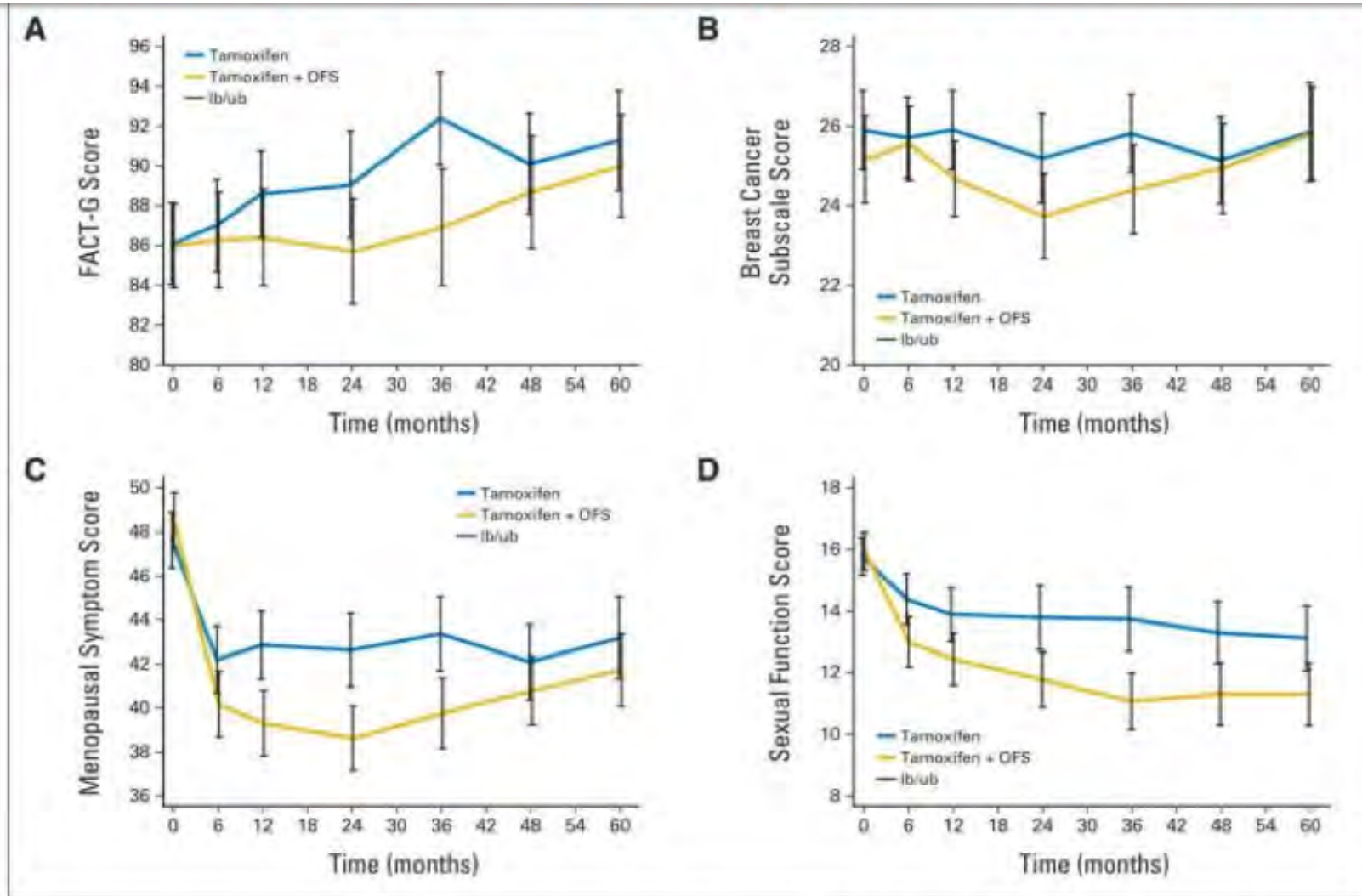
- **350 patients (11.5%) under age 35**
- **94% received chemotherapy in this age group**

Francis et al, N Engl J Med, 2014



# Thema Lebensqualität

# Lebensqualität im Vergleich Tamoxifen +/- Ausschaltung der Eierstöcke



# Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie beim Prostatakrebs

## Nebenwirkungen: Was ist häufig, was selten, wer ist betroffen?

Nebenwirkungen GnRH-Analoga, Orchiectomie:

Die Entfernung der Hoden wie die Behandlung mit Depot-GnRH-Analoga als Injektion führen bei fast allen Männern zu einer deutlichen Reduktion des sexuellen Interesses, zum Nachlassen der Libido. Trotz intensiver Forschung gibt es bisher dagegen keine Abhilfe. Da dies eine Partnerschaft belasten kann, sollten betroffene Paare rechtzeitig und möglichst offen über das Thema sprechen. Die rein körperliche Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr ist zwar ebenfalls bei den meisten Patienten stark eingeschränkt, lässt sich aber durch Medikamente zur Verstärkung einer Erektion oder andere Maßnahmen teilweise wiederherstellen, [mehr dazu hier](#).

Nach einer Hodenentfernung geht bei allen Patienten, unter medikamentöser Kastration bei fast allen Patienten die Fähigkeit verloren, ein Kind zu zeugen. Männer, die mit ihrer Partnerin noch [Kinderwunsch](#) haben, sollten ihre Ärzte auf die Möglichkeit ansprechen, Spermien vor Behandlungsbeginn einzufrieren. Werden die GnRH-Analoga abgesetzt, kann es innerhalb einiger Monate zu einer Erholung der Samenproduktion kommen.

### Zum Weiterlesen

» [Abhilfe bei Nebenwirkungen](#)

Eine Therapie, die nicht eingenommen wird,  
weil die Nebenwirkungen unverhältnismäßig  
sind, ist unwirksam

Drei Dinge muss der Mensch wissen,  
um gut auf dieser Welt zu leben:  
Was für ihn zu viel ist,  
was für ihn zu wenig  
und was für ihn genau richtig ist.