

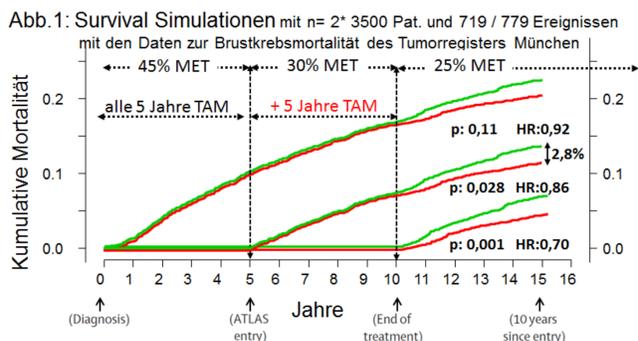
# Adjuvante endokrine Langzeittherapien bei Brustkrebs sind Übertherapien

D. Hölzel, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Tumorregister München (TRM), Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

## Einleitung

Leitlinien zum Brustkrebs (BC) empfehlen erweiterte adjuvante endokrine Therapien (EAT) mit Tamoxifen (TAM) und Aromataseinhibitoren (AI) für 10 und mehr Jahre. Die Begründung liefern randomisierte Studien wie die aTTom und ATLAS Studie. In letzterer wurde das Überleben nach 15 Jahren um 2,8% verbessert (HR  $\geq 10$  Jahre: 0,71). Die Hypothese lautet: Die Ergebnisse dieser Studien sind unzureichend aufbereitet und nicht richtig interpretiert worden! (Abb. 1)



Die Analyse ab dem 10. Jahr mit 30% Mortalitätsreduktion ist formal korrekt, sollte aber ergänzt werden: Patientinnen, die sofort mit für 10 Jahre geplanter EAT beginnen, haben zu erwarten: 16,7 % sterben tumorunabhängig + 25,3% sterben tumorbedingt = 42%  $\approx 20$  % werden durch kurze endokrine Therapien geheilt  
2,8 % werden geheilt nach 10 Jahren EAT wie in der ATLAS-Studie  
> 50 % werden übertherapiert  
mit z.T. gravierenden Nebenwirkungen durch TAM und AI wie Hitzewallungen, Übelkeit, Kopf-, Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen, Endometriumkarzinom, Thromboembolien, Osteoporose, Frakturen und deren aufwändiger Prophylaxe und Management.

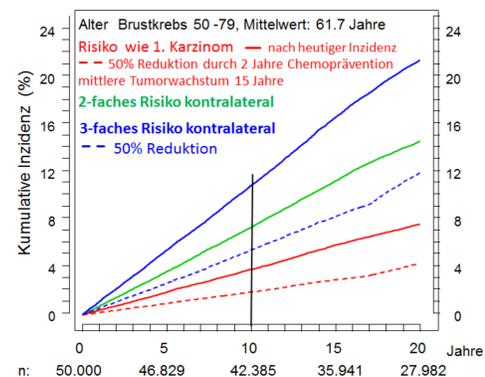
## Methodik

Die für die Interpretation der Studien relevanten Fakten sind zu recherchieren. Dies ist schwierig, weil das verfügbare Wissen unscharf und widersprüchlich ist und die Historie zur EAT mit sehr vielen Studien bis hin zum Tierversuch aufzurollen ist. Fünf Aspekte werden aufgezeigt.

## Ergebnisse

### 1. Inzidenz von Erst- und kontralateralen Zweitkarzinom (Abb. 2).

Abb.2: Simulation Kohorte n=50.000 + Risiko nach Sterbetafel



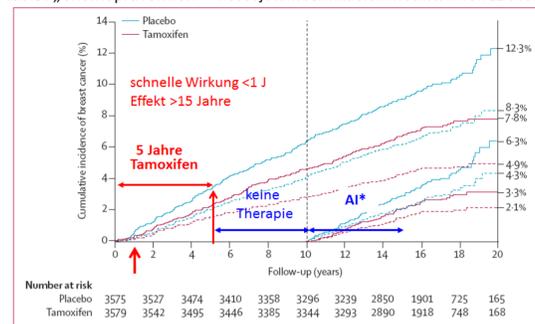
In einer Kohorte von BC-Patientinnen ist das Risiko für das kontralaterale BC sicher größer als für das 1. BC in der „Normalbevölkerung“, weil es viele nicht nachgewiesene Mutationen gibt, die bereits ein Risiko für das 1. BC waren und nach dem 1. BC das Risiko für das 2. BC erhöhen. Nach 10 Jahren sind bei nur 1-/2-/3-fachem Risiko 3,6/7,5/11,2% 2. BCs zu erwarten (Abb. 2).

### 2. Wachstum des Mammakarzinoms

Aus Screeningdaten wurden für die Volumenverdopplungszeiten bei Frauen im Alter von 60-69 Jahren und einem Tumordurchmesser von 15 mm für das 25%/50%/75%-Perzentil 65/143/308 Tage berechnet. Übertragen auf das Wachstum von 2,5 mm (pT1a) bis 28 mm (pT2) ergeben sich für die 10,5 Volumenverdopplungen 1,9/4,1/8,8 Jahre. Ab der 1. Tumorzelle würden BCs damit bis 20 mm rechnerisch etwa 5,9/12,9/27,8 Jahre wachsen (Weedon-Fekjaer, H. (2008), Breast Cancer Res 10(3): R41). Wachstumszeiten von BCs und deren Metastasen (MET) sind Basis für die Planung und Wirkung von Interventionen.

### 3. Chemoprävention mit 5 Jahren TAM (Abb.3)

Abb.3: „Chemoprävention“ = neoadjuvant bei mittlerem Wachstum von 12,5 Jahren

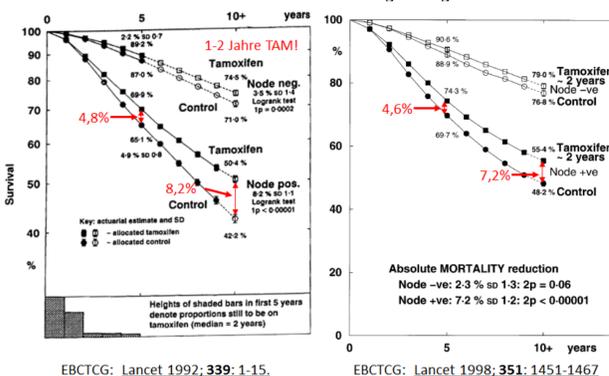


Eine Chemoprävention mit TAM oder AI kann ca. 50% der HR+ BCs eradizieren. Bemerkenswert 1. die Inzidenzkurven öffnen sich bereits im 1. Jahr, d.h., auch fast nachweisbare okkulte BCs werden vernichtet. 2. auch unter der Prävention neu entstehende BCs werden vernichtet. 3. die Inzidenzreduktion hält auch 15 Jahre nach Ende der Prävention an (eine Schätzung für das BC-Wachstum) 4. wird die Prävention nach einer Pause ab dem 10. Jahr fortgesetzt, sinkt die Inzidenz weiter. Der Effekt wird durch die in den 5 Jahren Pause neu initiierten BCs erreicht.

### 4. Zur Historie adjuvanter Tamoxifen-Therapien (Abb. 4)

Die erste Meta-Analyse der EBCTCG von 1992 zeigte den Nutzen von 1-jährigen adjuvanten TAM-Therapien. Die Verlängerung auf 2 Jahre ergab vergleichbare Ergebnisse nach 5 und 10 Jahren. Zur nächsten Verlängerung auf 5 Jahre gab es in Studien widersprüchliche Ergebnisse. Sicher konnte ein Effekt nach 15 Jahren Follow-up nachgewiesen werden (Lancet 2005;365:1687). Wird die TAM-Therapie nach 2 Jahren fortgesetzt, so zeigt das Überleben den gleichen Effekt wie die ATLAS Studie mit der Fortsetzung nach 5 Jahren, jeweils mit einer Verzögerung von fast 10 Jahren. Während viele Therapien ohne Nachteil verkürzt wurden, scheint der Nutzen beim HR+ BCs mit der Länge der Behandlungsdauer zu wachsen. Auch wenn nicht explizit erklärt, könnte die Begründung zur Verlängerung der Therapien aus Tierversuchen der 1970er Jahr abgeleitet und auf den Menschen übertragen worden sein. Auch nicht erklärt wird die fehlende Wirkung vom 5. bis 10. Jahr und die beginnende Wirkung ab dem 10. Jahr.

Abb. 4: Historische Daten zur Verlängerung endokriner Therapien



Die Überlebenskurven zeigen, dass bereits eine einjährige Therapie METs vernichtet, die in der Kontrollgruppe erst nach 5 und bei längerem Follow-up nach 10 Jahren auftreten. Wie Abb. 1 zeigt, wird dagegen mit Verlängerung von TAM von 5 auf 10 Jahre trotz 30% METs keine Verbesserung vom 5. bis zum 10. Jahr erreicht.

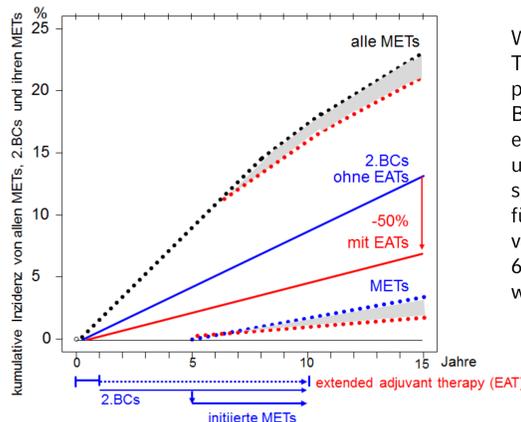
### 5. Adjuvante endokrine Therapie wirkt auf 2 verschiedene Tumorstadiumsprozesse:

- adjuvant: auch große okkulte MET des 1. BCs werden vernichtet
- chemopräventiv: auch große okkulte kontralaterale BCs werden vernichtet und damit deren zukünftige MET, deren Anteil bis zu 30% betragen und die Mortalität so senken könnte

2 weitere Fakten sind zu beachten: wenn adjuvante, endokrine Therapien ....

- 5 Jahre verzögert beginnen, wird der gleiche Effekt wie zu Beginn erzielt, weil noch 55% der zu erwartenden MET prävalent und herangewachsen sind,
- nach 5 Jahren fortgesetzt werden, zeigt sich 5 Jahre lang keine Effekt trotz der 55% MET, weil alle eradizierbaren MET bereits zu Beginn der Therapie vernichtet wurden

Abb.5: Mortalitätsreduktion durch Prävention von 2. BCs



Wegen der großen Variabilität des Tumorstadiums auch bei HR-positiven BCs ist es möglich, dass BCs, die nach 1- oder 2-jähriger endokriner Therapie neu auftreten und METs initiieren, bereits 10 Jahre später zum tumorbedingten Tod führen. Die Größe des Effektes hängt vom Risiko des 2. BCs ab, für das 2-6-fache Erhöhungen angegeben werden.

## Diskussion

Die verfügbare Evidenz aus vielen Studien, dem Wachstum von Primärtumor und MET und deren logische Verknüpfung legen folgende Interpretation der ATLAS-Studie nahe: Endokrine Therapien wirken am Anfang (1-2 Jahre) adjuvant und präventiv, sie vernichten alle vernichtbaren METs der 1. BCs und alle vernichtbaren kontralateralen BCs. Nach 1-2 Jahren wirken sie nur präventiv, vernichten alle vernichtbaren neu entstehenden 2. BCs. Weil die meisten HR+ BCs länger als 5 Jahre wachsen und die Chemoprävention auch auf große BCs wirkt, sind therapiefreie Phasen von 3-4 Jahren möglich. Die bekannte Frage zu TAM „Wie lang ist lang genug?“ ist abzuwandeln: „Wie kurz ist kurz genug?“, um wie bei der Chemotherapie, bei Trastuzumab oder den AIs zu kürzeren Behandlungsdauern ohne Nachteil für Patientinnen zu kommen. Das Erkenntnisproblem: jede Verlängerung wird einen Effekt zeigen, aber es ist eine Übertherapie, die funktional äquivalent zur 70-80% reduzierten intermittierenden Therapie ist. Diese Therapiestrategie legt die ATLAS-Studie mit den Ergebnisse nahe.

## Schlussfolgerung

Die endokrine Langzeittherapie wirkt adjuvant und präventiv. Aus vielen Fakten folgt, dass EATs durch funktional äquivalente intermittierende endokrine Therapien mit vielleicht 1,5 Jahren Therapie und 3,5 Jahren therapiefreier Zeit abgelöst werden können. Die Aufgabe: Wie kann das Interesse geweckt werden, die Übertherapie, die viele Patientinnen sehr belastet, wissenschaftlich kontrolliert abzubauen?

