

Verlängerte antihormonelle Therapie beim Mammakarzinom und wie können wir die Compliance unterstützen?





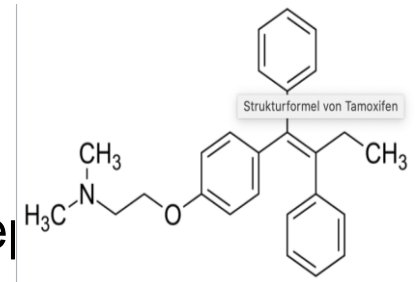
Konzept der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom

- Ca. 80 % der Mamma-Carcinome sind Hormonrezeptor positiv und werden daher antihormonell behandelt (North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), 2019. ©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research)
- Beginn als letzter Pfeiler in der Therapie des Mammakarzinoms nach Abschluss der operativen Behandlung, bei Bedarf radiotherapeutischen Therapie und bei Bedarf Chemotherapie
- Bisherige Empfehlungen zur Dauer der endokrinen Therapie: 5 Jahre
- Rational: Hormonrezeptorpositive Tumoren können spät rezidivieren und metastasieren.



In der adjuvanten endokrinen Therapie eingesetzt

- Tamoxifen:
 - 1970 erstmals bei Mammakarzinom eingesetzt
 - Estrogenrezeptormodulator
 - Wirkungsweise kompetitiv am Estrogenrezeptor



- Aromataseinhibitoren (AI)
 - Die Aromatase ist ein Enzym, welches die Umsetzung von Testosteron in Estradiol (E2) bzw von Androstendion zu Oestron (E1) katalysiert, wobei das Entstehen der aktiven Oestrogenform verhindert wird; es unterbindet nicht die aus den Ovarien stammenden Oestrogenwirkung



AI oder Tamoxifen?

■ **ATAC**

Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial

Lancet Oncol 2010 Dec;11(12):1135-41.doi: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.Epub 2010 Nov 17.

Jack Cuzick, Ivana Sestak, Michael Baum, Aman Buzdar, Anthony Howell, Mitsch Dowsett, J. ,
Atac/latte investigators et al

■ **SOFT/TEXT**

Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT

Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1293-1303.doi: 10.1200/JCO.18.01967. Epub 2019 Oct 16.



Hauptproblem der endokrinen Therapie: Compliance

- 20 % der Frauen brechen die Hormontherapie nach weniger als 4 Jahren ab, wobei Frauen unter 40 Jahren signifikant häufiger abbrechen. (Yanez B, Gray RJ, Sparano J et al: Early discontinuation to adjuvant endocrine therapy in the ECOG-ACRIN TAILORxTrial. ASCO20Virtual 2020; Abstract 7004)
- Nach 10 Jahren leben noch 81.7 % der Frauen, die 5 Jahre lang regelmässig antihormonell behandelt haben, vs. 73.6 % der Frauen, die die Therapie vorzeitig ganz abbrechen und 77.8 %, welche die Therapie unregelmässig einnahmen (Early Discontinuation and Non-Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy are Associated with Increased Mortality in Women with Breast Cancer, Dawn L. Hershman, Breast Ca Research and Treatment 126, 529-537 (2011))



Compliance bei prämenopausalen Patientinnen

- 35 % der Frauen prämenopausal bei ED Mammakarzinom (seit 1990 jährlich ca. 0.2 % mehr) (NAACCR, 2019. Data for American Indians/Alaska Natives are based on Purchased/Referred Care Delivery Area (PRCDA) counties. ©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research)
- 1/6 prämenopausalen Frauen 1 J. nach Beginn Tam unter 60 ng/ml im Serum, Risikofaktoren: schwerere Erkrankung, Partnerlosigkeit, Patientinnen mit schwereren Symptomen, und Patientinnen, die vorher keine Chemotherapie erhalten haben. (Pistilli B et al: Serum detection of nonadherence to adjuvant tamoxifen and breast cancer recurrence risk. J Clin Oncol. June 22,2020)
- Nach 3 J. 95.4 % ohne Rückfall von den Patientinnen, die nach 1 Jahr gute Tamoxifenserumlevel hatten, gegenüber 89.5 %, welche unter den 60 ng/ml lagen (adjusted hazard ratio=2.31; 95 % CI, p=0.036)



20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years

N Engl J Med 2017; 377:1836-46, Hongshao Pan, Richard Gray, Jeremy Braybrooke, et al

- Metaanalyse aus 88 Studien mit 62'923 Frauen mit ER-positivem Brustkrebs, welche nach 5 J. rezidivfrei waren
- Absolutes Risiko für Metastasierung innerhalb 20 Jahren bei T 1 N 0 Tumoren immer noch 10 % bei G 1, 13 % bei G 2 und 17 % bei G 3
- Absolutes Risiko irgendein Rezidiv oder 2. Karzinom zu entwickeln 17 % bei G 1, 22 % bei G 2 und 26 % bei G 3



Studien zur prolongierten adjuvanten antihormonellen Therapie in der Menopause

- 9/2018 Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO (Harold J. Burstein, MD, PhD¹; Christina Lacchetti, MHSc²; Holly Anderson, RN³; Thomas A. Buchholz, MD⁴; Nancy E. Davidson, MD⁵; Karen A. Gelmon, MD⁶; Sharon H. Giordano, MD⁴; Clifford A. Hudis, MD⁷; Alexander J. Solky, MD⁸; Vered Stearns, MD⁹; Eric P. Winer, MD¹; and Jennifer J. Griggs, MD¹⁰)

Trial	Treatments											De Facto Comparisons (years)	HR for DFS	Exposed to AI Years 0-5, %
Year after diagnosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15			
Studies of tamoxifen after 5 years of tamoxifen														
ATLAS					*							5 v 10	0.75-0.99†	0
ATTOM					*							5 v 10	0.75-0.99†	0
Studies of AI after 5 years of tamoxifen														
MA.17					*							5 v 10	0.57	0
NSAPB B-33					*							5 v 10	0.68	0
ABCSG 6a†					*							5 v 8	0.62	0
Studies of extended AI after 5 years therapy that included AI														
DATA			*									6 v 9	0.79	100
NSABP B-42					*							5 v 10	0.85	100
MA.17R										§		10 v 15	0.66	100



Studien zur prolongierten adjuvanten antihormonellen Therapie, wie lange AI nach AI in den ersten 5 Jahren

Studies of optimal duration or dosing in years 5 to 10															
BOOG 2006-05 IDEAL					*								7.5 v 10	0.92	88
ABCSG 16					*								7 v 10	1.007	49
SOLE					*								Continuous v intermittent	1.08	81



Verlängerte Gabe von Tamoxifen über 10 Jahre-ATLAS

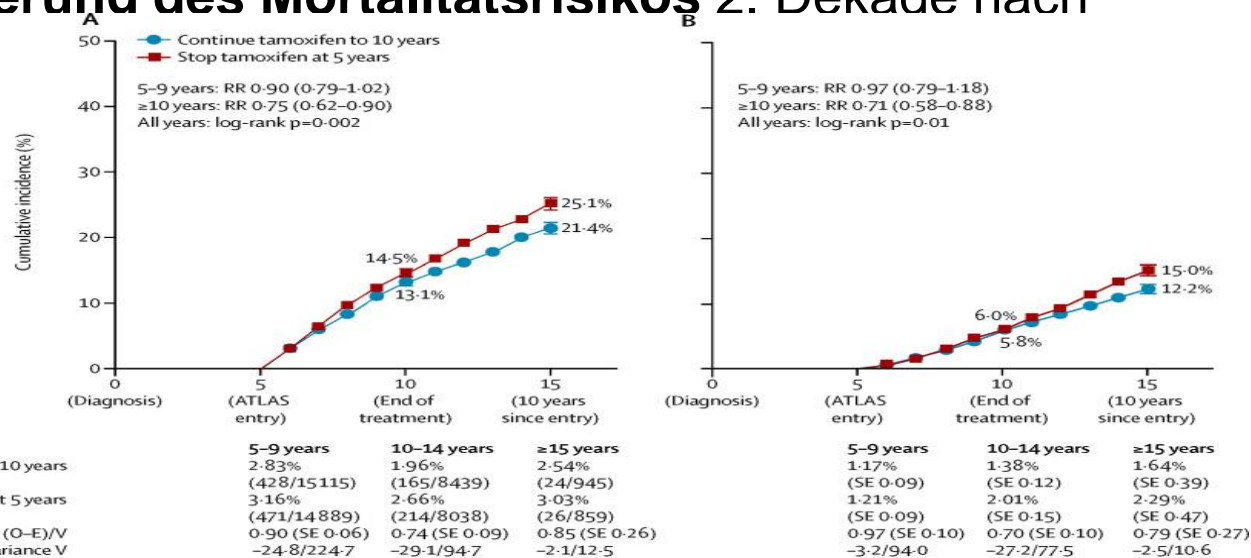
Reduktion **Rückfallrisiko** RR .075 (nach > 9Jahren) absolut 21 vs 25%

(15 Jahre nach Therapiebeginn)

Reduktion Brustkrebs- und Overall- **Mortalität** RR 0.71 absolut 12 vs 15%

–Halbierung des Mortalitätsrisikos 2. Dekade nach

C.Davies et al. The Lancet Vol 381, 2013, p805-816





Was heisst ‚höheres Risiko‘ für Spätrezidive?

- Dr. Rikka N. Pedersen: „The risk of late breast cancer recurrence in Denmark during 17 years of follow-up“ ESMO Breast Cancer Virtual Meeting 2020, 23. Mai 2020:
 - Hauptfaktoren Tumorgösse und Nodalstatus!
 - Grading/Her2-Status/Ki-67/Progesteron geringeren oder gar keinen Einfluss
- www.cts5-calculator.com: kostenlos, auf Daten aus ATAC aufbauend
- Für Multigentests als ‚Risikoparameter‘ für verlängerte endokrine Therapie bisher keine sicheren Daten



Postmenopausale Patientinnen, welche vorher 5 Jahre Tamoxifen erhalten haben:

Allen sollte eine Verlängerung der antihormonellen Therapie angeboten werden, bei höheren Risiken **klar empfohlen** werden, da nicht nur das DFS sondern auch das OS verbessert wird, ein Wechsel zu einem AI für 5 Jahre ist einer Verlängerung von Tamoxifen über 10 Jahre nochmals überlegen.



Postmenopausale Patientinnen, welche in den ersten 5 Jahren schon (teilweise) AI hatten

Eine Verlängerung der antihormonellen Therapie sollte mit der Patientin diskutiert werden, wobei aber (bisher) noch keine Verbesserung des OS gezeigt werden konnte.

Patientinnen mit höherem Risiko, v.a. nodal positive, profitieren aber klar bzgl. DFS und auch bzgl. Zweitkarzinomen (50 % Reduktion) von einer Verlängerung auf max. 8 Jahre, auf 10 Jahre kann aktuell nur eine marginale zusätzliche Verbesserung des DSF gezeigt werden.

Besonders bei niedrigem Risiko (pT1a/pT1b oder pT1c G1/G2) sind daher die möglichen Risiken, namentlich das Risiko der Osteoporose und ihren Folgen, das Risiko für arterielle Thrombosen und Hypercholesterinämie und Auswirkungen auf die Lebensqualität intensiv zu diskutieren.



Prämenopausale Patientinnen

Leider gibt es (noch) keine Daten zur verlängerten antihormonellen Therapie bei - im Moment der Erstdiagnose- prämenopausalen Patientinnen

In der ATLAS Studie waren aber 10 % prämenopausale Patientinnen dabei.

Nach Abschluss der ersten 5 Jahre muss die verlängerte antihormonelle Therapie eingehend mit den Patientinnen besprochen werden

Cave Verlängerung mit AI bei nach Chemotherapie und ersten 5 Jahren postmenopausal erscheinenden Patientinnen: sehr aufmerksame Hormonkontrolle, oft Erholung der ovariellen Funktion!



TABELLE 1

Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil von Aromatasehemmern und Tamoxifen.

Nebenwirkung	Aromatasehemmer	Tamoxifen
Arthralgie/Myalgie	+++	+
Osteoporose	++	
Wechseljahresbeschwerden	+	+++
Endometriumkarzinom		+
Thromboembolische Komplikationen		++
Sehstörungen		+
Hypercholesterinämie	+	



Risiken der (prolongierten) antihormonellen Therapien

- 1. **Tamoxifen verlängert > 5 J (ATLAS):**
 - **Lungenembolie** RR 1,87; $p=0.01$ (Mortalität 0,2% beide Gruppen)
 - **Endometriumcarcinom** RR 1.74, $p=0.002$ (Mortalität 1,6 vs 3,2%)
 - Stroke RR 1.06, Ischämische HK RR 0.75
- 2. **AI verlängert > 5 J**
 - **Knochendichteverlust/Frakturen** (Metaanalyse: OR 1.34; $p<0.001$, number needed to harm: 72)
 - **Arterielle Thrombosen** (Metaanalyse OR 1.18; $p<0.05$, number needed to harm: 122)
 - Keine Erhöhung der Nicht Brustkrebsbezogenen Todesfälle



Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie

- ➔ Häufigste Symptome-**Hitzewallungen, Gelenksbeschwerden, Schlafstörungen**– entsprechen oft nicht den am meisten belastenden Beschwerden
- ➔ Belastend: **Depressionen, Libidomangel, Gewichtszunahme, Affektstörungen, Verdauungsbeschwerden**
- ➔ Unterschiedl. Nebenwirkungen bei prae- und postmenopausalen Frauen und
Höherer **Distress-Level** bei praemenopausalen Frauen
- ➔ **Compliance-Sicherung: Anamnese!** Erfragen der belastenden Beschwerden



Differences Between Premenopausal and Postmenopausal Women in Rankings of Symptoms With the Highest Occurrence, Severity, and Distress Ratings 12 Months After Breast Cancer Surgery

Occurrence Rates				
Rank	Premenopausal	Women (%)	Postmenopausal	Women (%)
	Symptom		Symptom	
1	Wake during the night	61.7	Wake during the night	63.7
2	Hot flashes	58.3	Joint pain or stiffness	51.9
3	Fatigue or tiredness	54.8	Fatigue or tiredness	50.0
4	Difficulty falling asleep	44.3	Hot flashes	45.3
5	Night sweats	44.3	Waking too early	42.9
6	Impatience	43.5	Difficulty falling asleep	42.0
7	Irritability	41.7	Backache or neckache	35.8
8	Waking too early	41.7	Impatience	34.4
9	Anxiety	40.9	Night sweats	32.5
10	Backache or neckache	40.9	Anxiety	31.6

Severity Rating ^a				
Rank	Symptom	Mean (SD)	Symptom	Mean (SD)
1	Cramps	5.1 (2.5)	Lost sexual interest	6.2 (2.6)
2	Diarrhea	5.0 (3.0)	Cramps	4.6 (2.8)
3	Lost sexual interest	4.7 (2.6)	Abdominal bloating	4.6 (2.7)
4	Fatigue or tiredness	4.7 (2.6)	Vaginal dryness	4.6 (2.9)
5	Mood swings	4.5 (2.8)	Hot flashes	4.4 (2.1)
6	Hot flashes	4.4 (2.5)	Night sweats	4.3 (2.0)
7	Headache	4.4 (2.6)	Joint pain or stiffness	4.2 (2.3)
8	Backache or neckache	4.3 (2.9)	Difficulty falling asleep	4.2 (2.6)
9	Daytime sweats	4.3 (2.4)	Daytime sweats	4.2 (1.8)
10	Joint pain or stiffness	4.3 (2.3)	Wake during the night	4.1 (2.5)

Distress Rating ^b				
Rank	Symptom	Mean (SD)	Symptom	Mean (SD)
1	Weight gain	5.1 (3.3)	Lost sexual interest	5.6 (3.4)
2	Diarrhea	5.1 (3.8)	Cramps	5.3 (3.3)
3	Swollen hands/feet	4.9 (2.9)	Abdominal bloating	4.8 (3.7)
4	Hostility	4.8 (3.2)	Weight gain	4.4 (3.4)
5	Tearful/crying spells	4.5 (2.9)	Eating more than usual	4.2 (3.1)
6	Anger	4.5 (3.0)	Joint pain or stiffness	4.0 (2.7)
7	Mood swings	4.5 (3.2)	Panic feelings	4.0 (2.3)
8	Anxiety	4.3 (3.0)	Difficulty falling asleep	4.0 (2.8)
9	Headache	4.2 (3.0)	Depression	3.9 (2.9)
10	Nausea/upset stomach	4.2 (3.0)	Vaginal dryness	3.9 (2.9)

^aSymptom severity scores ranged from 0 (none) to 10 (intolerable).

^bSymptom distress scores ranged from 0 (not at all distressing) to 10 (very distressing).



Management der muskuloskelettalen Beschwerden unter Aromataseinhibitoren

- ➔ **Häufigkeit:** ca 50%, assoz. Faktoren: Dauer nach MP, St.n.Taxan-CT, St.n.Tamoxifen
Symptome: Tendosynovitis, Schnappfinger, CTS, Myalgie, Arthralgie/Arthritis
Mechanismus: IL-6 und TNF-alpha erhöht, Nociception verstärkt (Neuronen)
Wirksamkeit AI bei muskuloskelettalen Beschwerden unverändert
- ➔ **Körperliche Aktivität:** Yoga, Walking, Krafttraining (2x/Wo)
Akupunktur
Omega3 FS bei adipöser Pat.
Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure Präparate
- ➔ **Duloxetine** (Antidepressivum SNRI): 30mg-60mg/d
- ➔ **Pausieren** einige Wochen bis 1 Monat
Wechsel AI (nicht-steroidale vs steroidale AI(Aromasin), ggf Tamoxifen



Management der Hitzewallungen (va nach Tamoxifen)

- ➔ **Bekleidung, nächtliche Massnahmen, Reduktion Kaffee, Alkohol, Rauchen, Hypnose**
- ➔ **-Antidepressiva (SSRI/ SNRI):** Venlafaxine 37,5-75mg/d –zB Effexor
-Oxybutinin (Anticholinergikum) zB Kentera (3,9mg/24h), Ditropan
-Gabapentin (Antiepileptikum, neuropath. Sz): 100mg 3x/d initial- mind 4 Wochen
- ➔ **Wechsel antihormolle Therapie auf AI**
- ➔ **KI für SERMS (Raloxifen) RR 1.4 für Rezidive und Metastasen (LIBERATE)**
KI Hormontherapie RR 3.5 für Rezidive und Metastasen (HABITS)



Management der Schlafstörungen

- ➔ **Verhaltenstherapie langfristig effizienter als medikamentöse Therapie**
- ➔ **Melatonin 4-5mg abends**
- ➔ **Ggf Lichttherapie Wintermonate 10'000Lux 30-40 min/d bis 14 Uhr**
- ➔ **Medikamentös:**
 - Antihistaminica** (Doxylamin 5-8mg, zB Sanalepsi N)
 - Benzodiazepine** (nur kurzfristiger Einsatz empfehlenswert)
 - Alternativ:** -Antidepressiva: Surmontil , Trittico 25-50mg
 - atyp. Neuroleptika: Risperidon 0,5mg, Quetiapin

L. Fiorentino, Sleep Med Rev, 2006



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

