

# Mammakarzinom: Verlängerung der endokrinen Therapie erhöht Zahl der Knochenbrüche, ohne vor Krebs zu schützen

Wien – Die Verlängerung der 5-jährigen Antihormontherapie um weitere 5 Jahre gegenüber einer Verlängerung um lediglich 2 Jahre hat in einer randomisierten Studie Frauen nach der Behandlung eines postmenopausalen Mammakarzinoms nicht häufiger vor einem erneuten Krebswachstum oder den Tod bewahrt.

Die verlängerte Behandlung war nach den jetzt im *New England Journal of Medicine* (NEJM 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2104162](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104162)) vorgestellten Ergebnissen jedoch mit einem Anstieg von Knochenbrüchen verbunden, was insgesamt zu einer negativen Nutzen-Risiko-Bilanz führt.

Postmenopausale Patientinnen mit einem rezeptorpositiven Mammakarzinom erhalten nach der Operation (und eventueller adjuvanter Chemo- und/oder Radiotherapie) in der Regel eine 5-jährige endokrine Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer. Dadurch soll die Produktion von Östrogen, dem wichtigsten Wachstumsfaktor für das Brustkrebswachstum, gestoppt werden.

Die Behandlung, die durch Studien gut belegt ist und von den Leitlinien empfohlen wird, kann Tumorrezidiven vorbeugen und damit die Überlebenschancen verbessern. Die Gefahr eines erneuten Tumorwachstums ist nach 5 Jahren jedoch nicht vorüber – etwa die Hälfte der Rezidive treten später auf – weshalb in klinischen Studien eine Verlängerung der Antihormontherapie erprobt wird.

In der SALSA-Studie („Secondary Adjuvant Long Term Study With Arimidex“) der „[Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group](#)“ wurden an 75 Zentren in Österreich 3.884 Patientinnen auf eine 2-jährige oder 5-jährige Verlängerung der endokrinen Therapie randomisiert. Bei den meisten Patientinnen war ein Tumor im Stadium T1 oder T2 (97,8 %) entfernt worden, etwa 30 % hatten eine Chemotherapie und 80 % eine Radiotherapie erhalten. Die initiale 5-jährige endokrine Behandlung war in der Regel mit Tamoxifen erfolgt (eventuell mit Wechsel auf einen Aromatasehemmer).

In der SALSA-Studie wurde die endokrine Behandlung über 2 oder 5 weitere Jahre fortgesetzt. Zum Einsatz kam der Aromatasehemmer des Sponsors Anastrozol. Die Studie war randomisiert, aber offen. Placebos kamen nicht zum Einsatz. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, wobei alle Rezidive und Todesfälle gezählt wurden, die nach dem Ende des 2. Jahres der Verlängerung auftraten (also in der Phase, in der nur noch eine Gruppe die endokrine Therapie fortsetzte).

Wie das Team um Prof. Michael Gnant von der [Medizinischen Universität Wien](#) berichtet, gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen. In beiden Gruppen kam es bei 335 Patientinnen (20,9 %) zu einem erneuten Tumorwachstum oder zum Tod. Insgesamt erlitten 87 von 670 betroffenen Patientinnen (2,7 %) ein lokales Rezidiv und 160 Patientinnen (5,0 %) ein Fernrezidiv.

Bei 68 Patientinnen (2,1 %) kam es zu einem kontralateralen Brustkrebs und bei 208 Frauen (6,5 %) zu einem sekundären Karzinom. Diese Krebserkrankungen stehen nicht sicher mit dem Primärtumor im Zusammenhang. Die übrigen 151 Patientinnen (4,7 %) starben im Alter von median 64 Jahren aus anderen Ursachen. Diese Todesfälle, ein sekundärer Endpunkt der Studie, verteilten sich gleichmäßig auf beide Gruppen: Nach 2-jähriger zusätzlicher endokriner Therapie starben 70 Patientinnen (4,4 %) nach 5-jähriger zusätzlicher endokriner Therapie waren es 81 Patientinnen (5,0 %).

Die Verlängerung der endokrinen Therapie verschlechterte die Verträglichkeit. Der Anteil der Patientinnen mit wenigstens einer Nebenwirkung erhöhte sich vom 26,5 % auf 40,2 %. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die nach Ansicht des Prüfarztes mit Anastrozol in Zusammenhang standen, stieg von 2,3 % auf 4,0 %. Die häufigste Nebenwirkung war eine Osteoarthritis mit 1,7 % in der 2-Jahres-Gruppe und 4,3 % in der 5-Jahres-Gruppe.

Der wichtigste Nachteil waren Knochenfrakturen, deren Häufigkeit von 4,7 % auf 6,3 % anstieg. Die Hazard Ratio von 1,35 war mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,00 bis 1,84 signifikant. Die „Number Needed to Harm“ betrug 63 Patientinnen, von denen eine infolge der 3 zusätzlichen Behandlungsjahre einen Knochenbruch erleidet.

Das erhöhte Knochenbruchrisiko lässt sich plausibel auf die Behandlung zurückführen. Aromatasehemmer blockieren die Östrogensynthese. Das Hormon steigert über eine Aktivierung der Osteoblasten den Knochenaufbau. Ein Mangel führt zur Osteoporose.

Die Ergebnisse sprechen auch nach Ansicht der Editorialistin Pamela Goodwin von der Universität Toronto gegen eine verlängerte Aromatasehemmertherapie – zumindest bei Patientinnen mit niedrigem oder durchschnittlichem Risiko wie bei den Teilnehmerinnen der Studie.

Es bleibe allerdings dabei, dass Rezidive und Zweittumore ein ungelöstes Problem in der Behandlung des rezeptorpositiven Mammakarzinoms sind. Als Ausgangspunkt werden „schlafende“ Krebszellen vermutet, die aus unbekanntem Gründen später wieder reaktiviert werden. Diese Reaktivierung frühzeitig zu erkennen, könnte der Schlüssel zu einer gezielteren Therapie sein. Goodwin hofft hier auf neue Methoden zum Nachweis von im Blut zirkulierenden Tumorzellen.

Eine vor 3 Jahren in *JAMA Oncology* (2018; DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.2574](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2574)) publizierte Studie hatte gezeigt, dass mit dem Nachweis dieser Zellen im Blut das Risiko auf ein baldiges Rezidiv um den Faktor 13,1 steigt. Bis zum erneuten klinischen Tumorwachstum vergingen 2,8 Jahre. Diese Zeit könnte laut Goodwin genutzt werden, um das Rezidiv durch eine Behandlung zu verhindern. Wie dies geschehen könnte, ist allerdings unklar.

Klar ist allerdings, dass viele Patientinnen an anderen Erkrankungen starben. Viele Lebensstilfaktoren, die zum Brustkrebs führen, etwa Übergewicht und Bewegungsmangel nach den Wechseljahren sowie Alkohol, erhöhen auch das Risiko auf Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die für den Tod der Patientinnen verantwortlich sind, die ihre Krebserkrankungen überwunden hatten. © [rme/aerzteblatt.de](http://rme/aerzteblatt.de)