

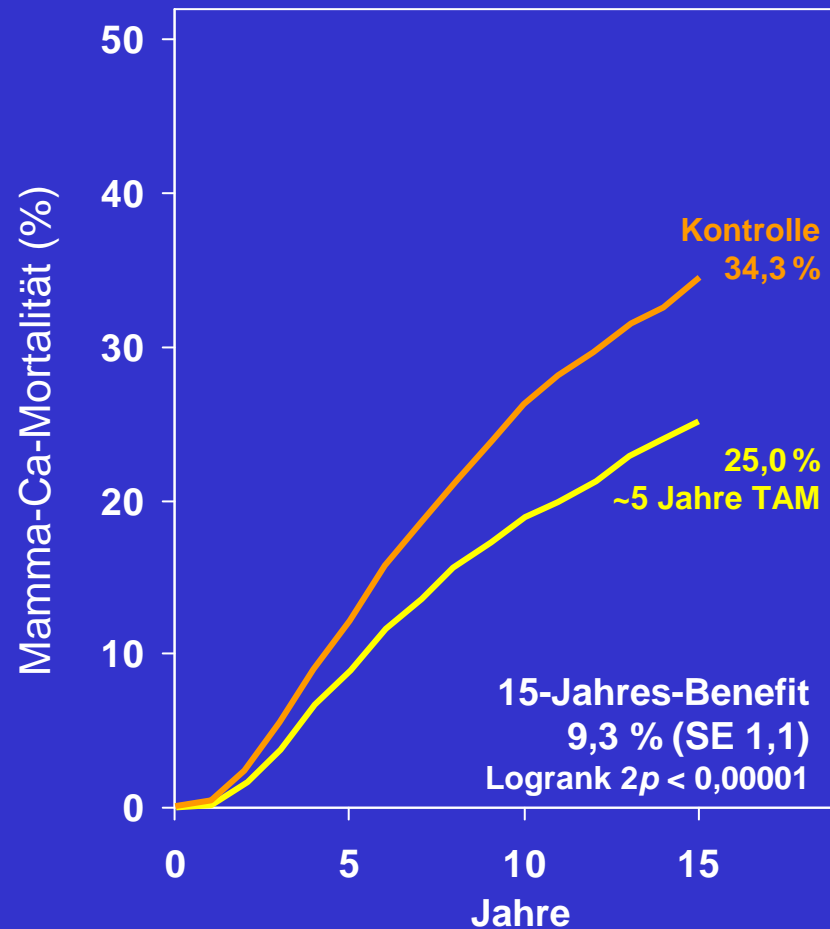
Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms – Fakten und offene Fragen



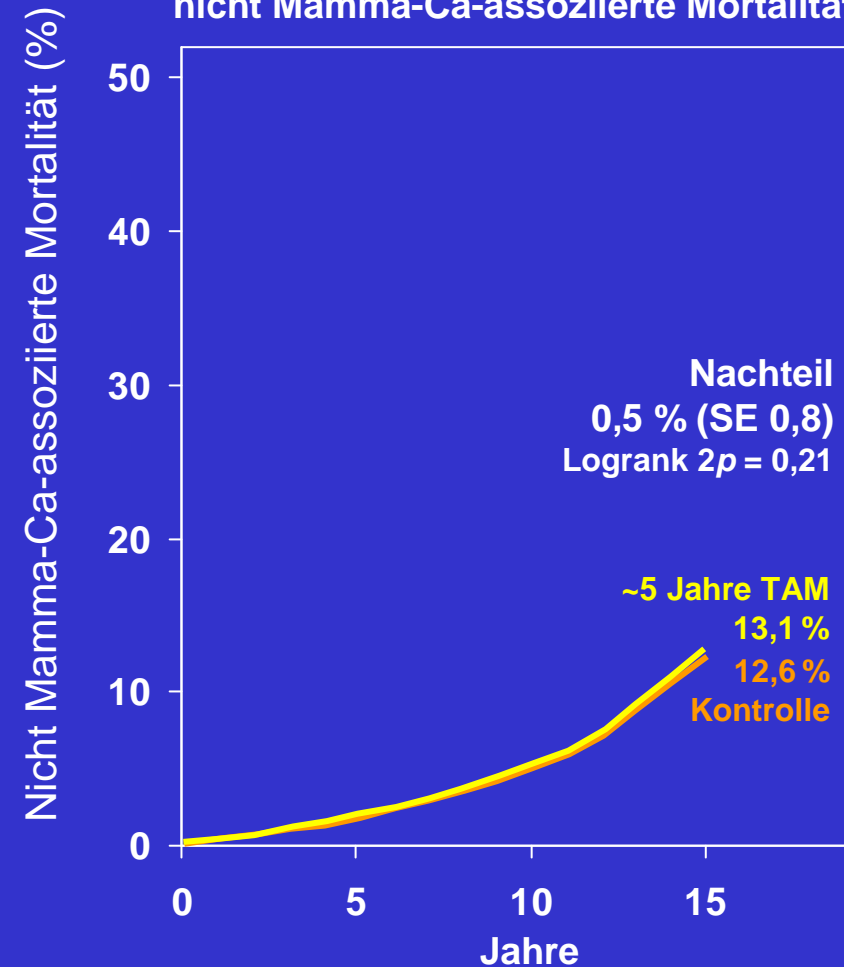
Hans-Christian Kolberg
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Brustzentrum
Marienhospital Bottrop

~5 Jahre Tamoxifen vs. kein TAM: MORTALITÄT

~5 Jahre Tamoxifen vs. kein TAM; nur ER+
Mamma-Ca-Mortalität

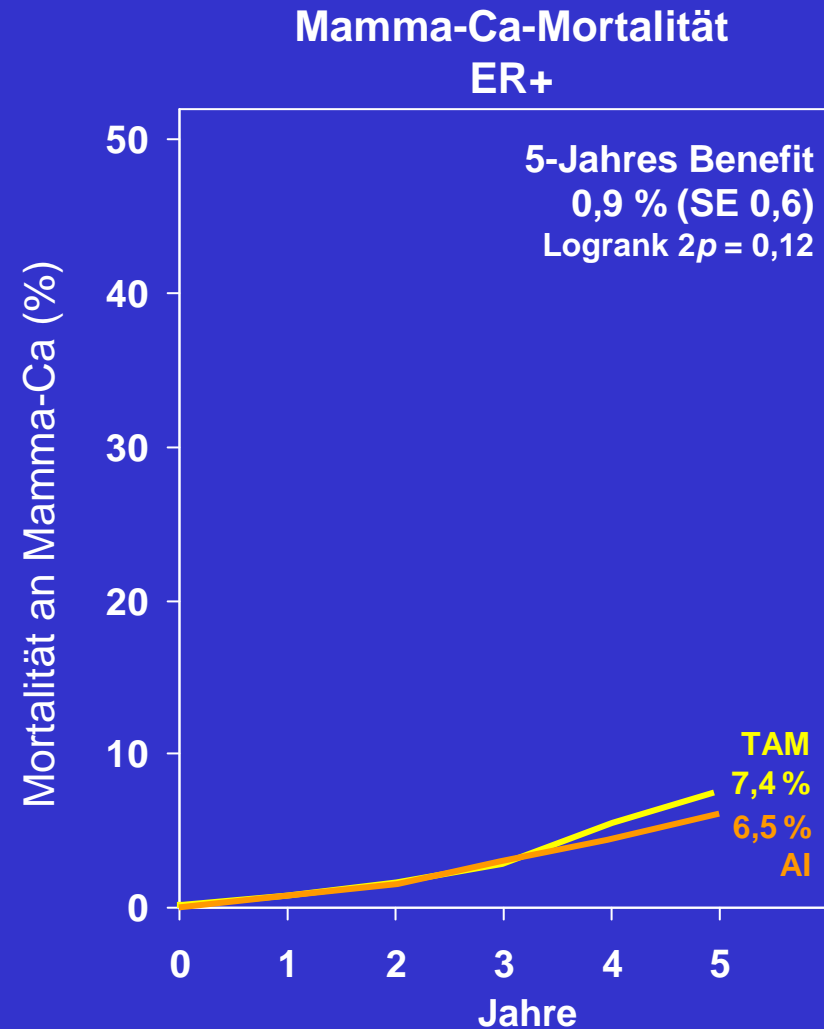
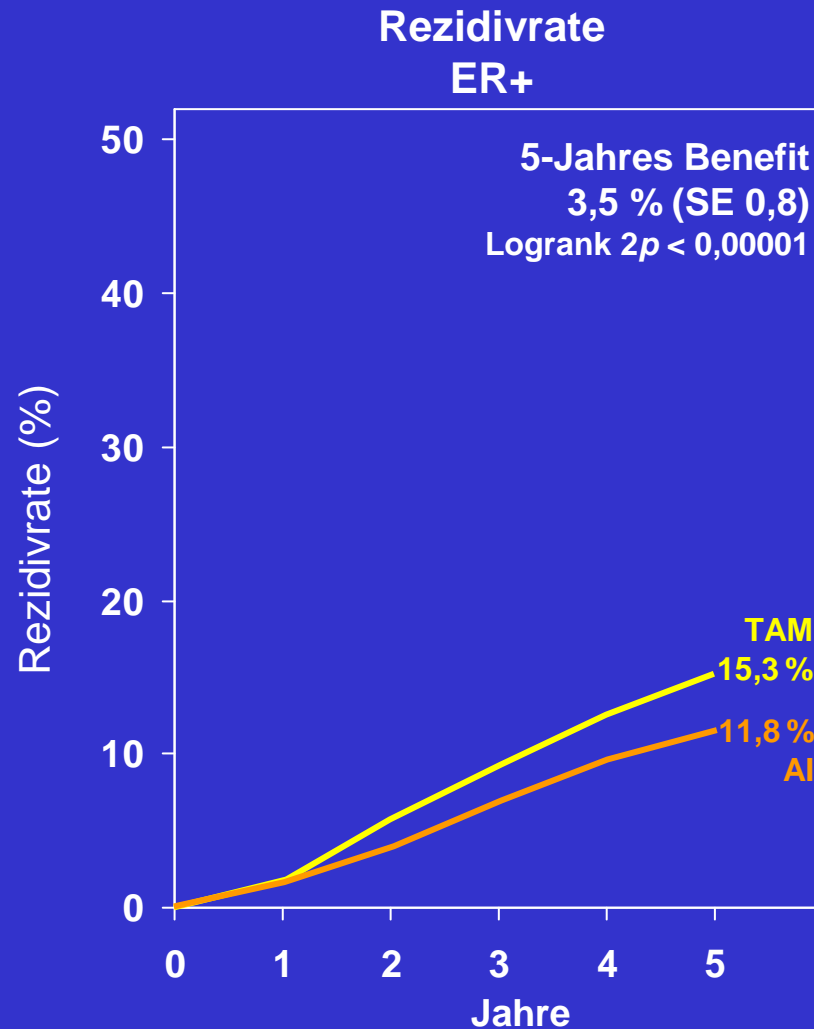


~5 Jahre Tamoxifen vs. kein TAM
nicht Mamma-Ca-assoziierte Mortalität



~5 Jahre Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

9.856 Patientinnen in 2 großen Studien: ATAC (Anastrozol vs. TAM)
und BIG01-98/IBCSG18-98 (Letrozol vs. TAM)

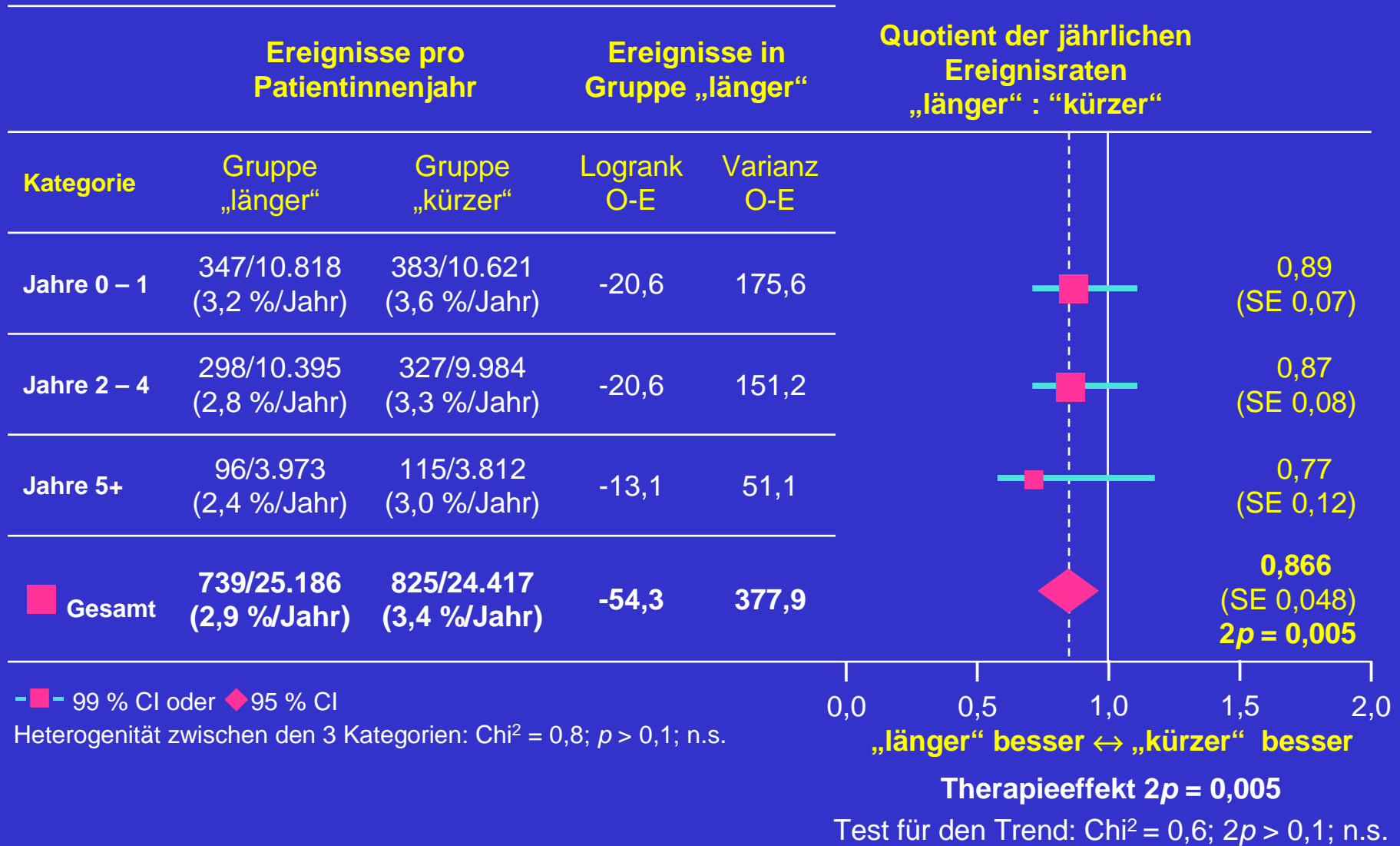


Studien zu 10 vs. 5 Jahren Tamoxifen

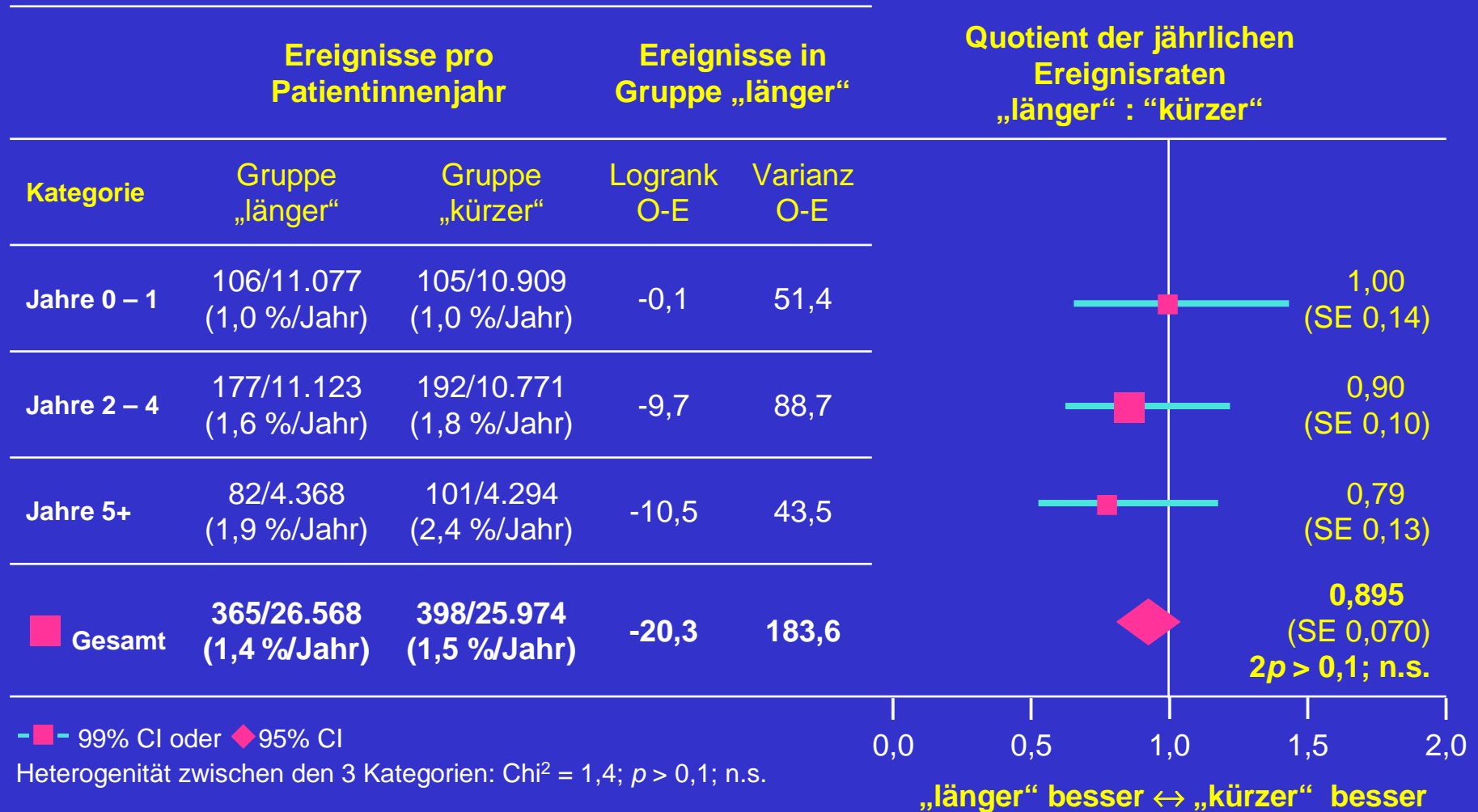
20.000 randomisiert; Follow-Up läuft weiter

ECOG, Scottish & NSABP B-14	~ 1.600
aTTom	~ 7.100
ATLAS	~ 11.500

Nur ATLAS: ~10 vs. ~5 Jahre TAM, ER+/? Rezidivrate

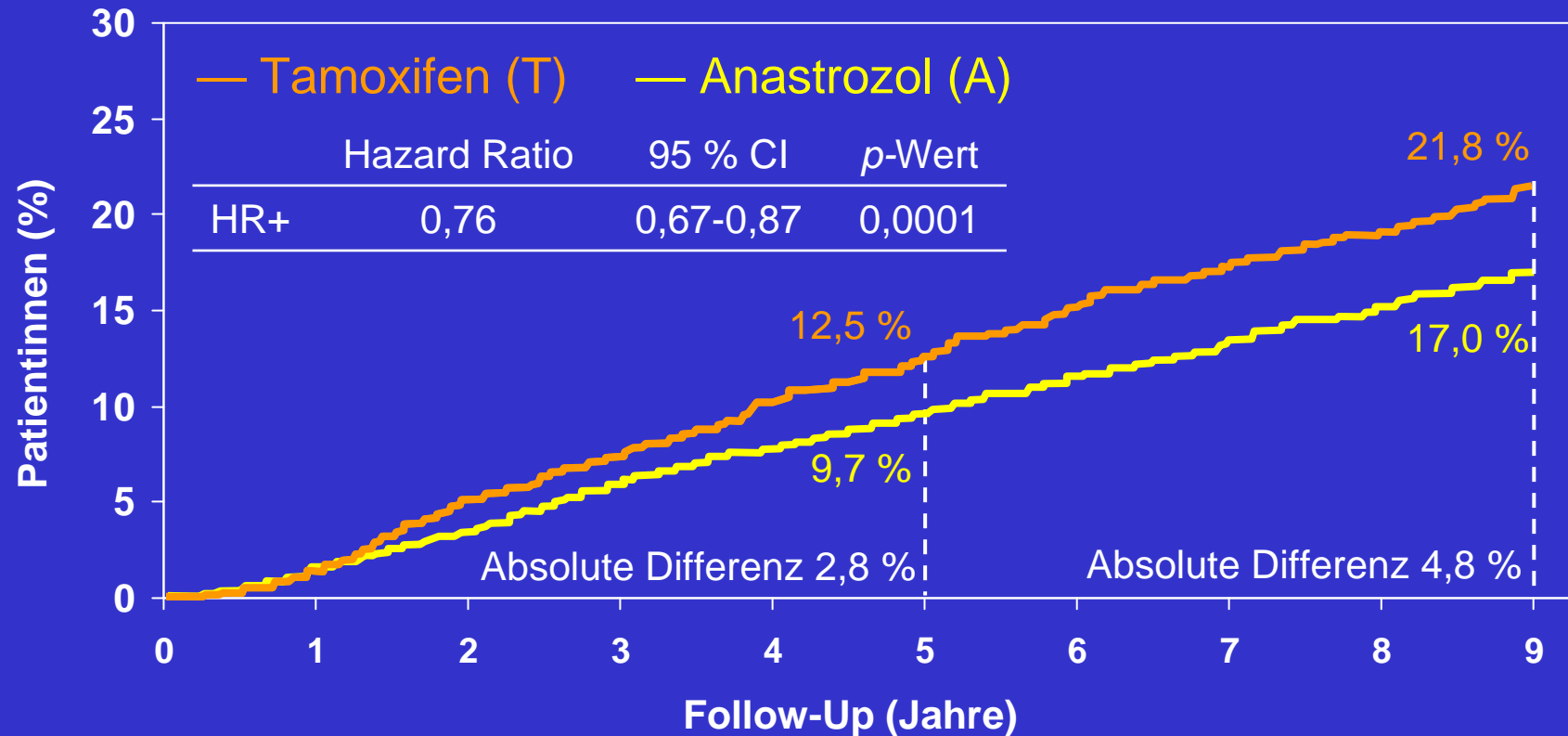


Nur ATLAS: ~10 vs. ~5 Jahre TAM, ER+/? Mamma-Ca-Mortalität



Therapieeffekt $2p = 0,1; \text{n.s.}$
 Test für den Trend: $\text{Chi}^2 = 1,3; 2p > 0,1; \text{n.s.}$

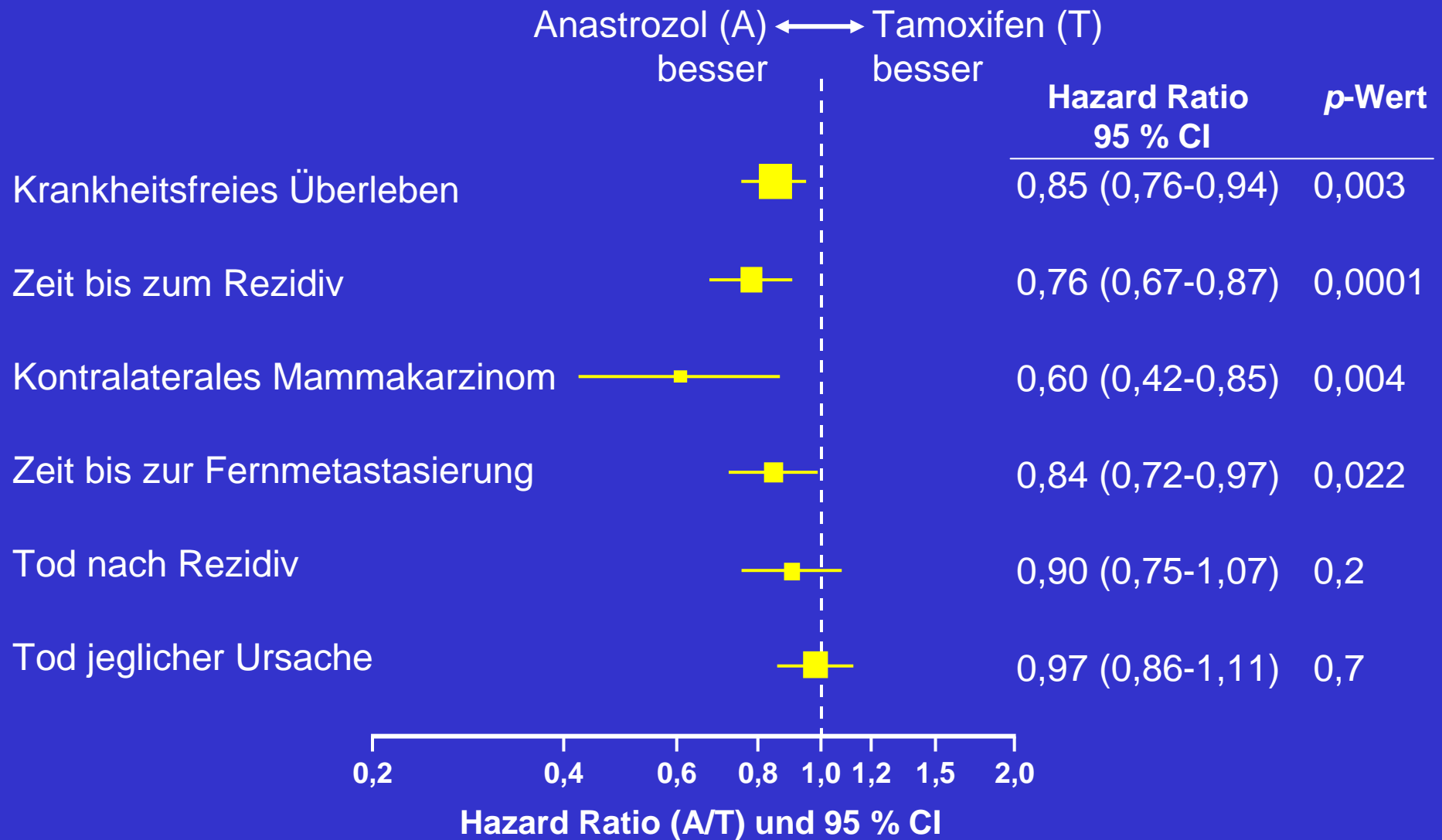
ATAC - Zeit bis zum Rezidiv HR+ Patientinnen



Unter Risiko:

A	2.618	2.541	2.453	2.361	2.278	2.159	1.995	1.801	1.492	608
T	2.598	2.516	2.400	2.306	2.196	2.075	1.896	1.711	1.396	547

Endpunkte für HR+ Patientinnen



Veränderung des Intervalls bis zum Rezidiv 1996 - 2006

- Saphner et al.¹ analysierten 1996 die jährlichen Rezidivraten einer Population von 3.585 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom, die an einer von insgesamt 7 ECOG-Studien zur postoperativen adjuvanten Therapie teilgenommen hatten
- NORA³ ist eine Kohortenstudie, die Informationen zu postoperativen adjuvanten systemischen Therapiestrategien bei 3.515 Patientinnen mit früh diagnostiziertem Mammakarzinom erhebt und in Relation zum zeitlichen Verlauf des Rezidivrisikos setzt.²

¹ Saphner T et al. J Clin Oncol 1996; 14:2738-2746.

² Cazzaniga ME et al. Ann Oncol 2006; 17:1386-92

³ Erhebungszeitraum der Daten 2000-2004.

NORA – Studie: Ergebnisse

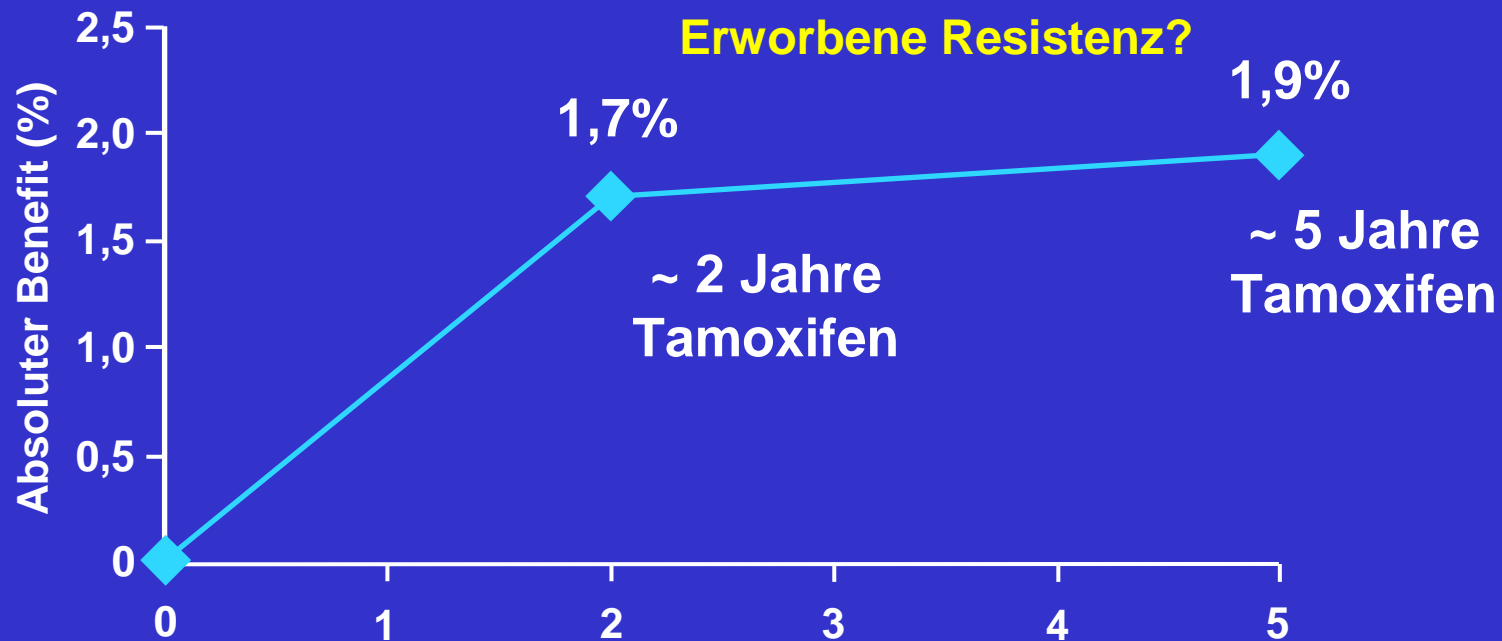
	Saphner (JCO 1996, n=3.585)		NORA (SABCS 2007, n=3.515)	
	HR ± SE	Intervall (Jahre)	HR ± SE	Intervall (Jahre)
Gesamtkohorte	13,3 ± 0,7	1-2	3,37 ± 0,46	3-4
N ≥4	23,6 ± 1,5	1-2	6,80 ± 1,82 (N4-10)	2-3
			18,18 ± 3,62 (N >10)	1-2
ER negativ	18,5 ± 1,4	1-2	6,41 ± 1,26	2-3
ER positiv	11,0 ± 0,8	2-3	3,10 ± 0,50	3-4
Tumorgröße >3 cm	19,7 ± 1,4	1-2	5,56 ± 1,07 (T2)	3-4
			14,29 ± 8,23 (T3)	4-5
			11,54 ± 3,84 (T4)	1-2

HR = Harzard Rate

SE = Standardabweichung

Maximaler Benefit von Tamoxifen in den ersten 2 Jahren

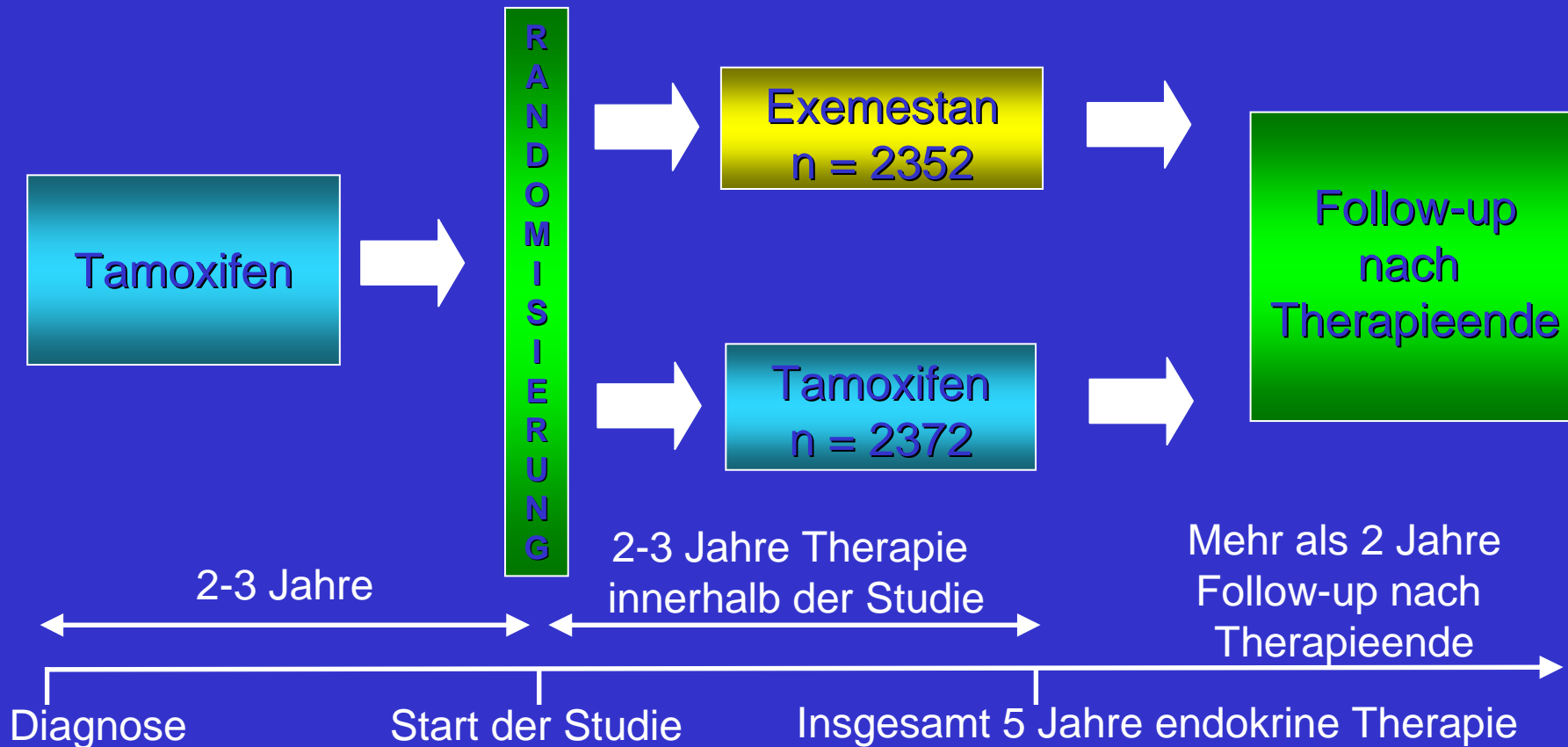
Tamoxifen vs. Kontrolle
Unterschied der Rezidive pro Patienten-Jahre



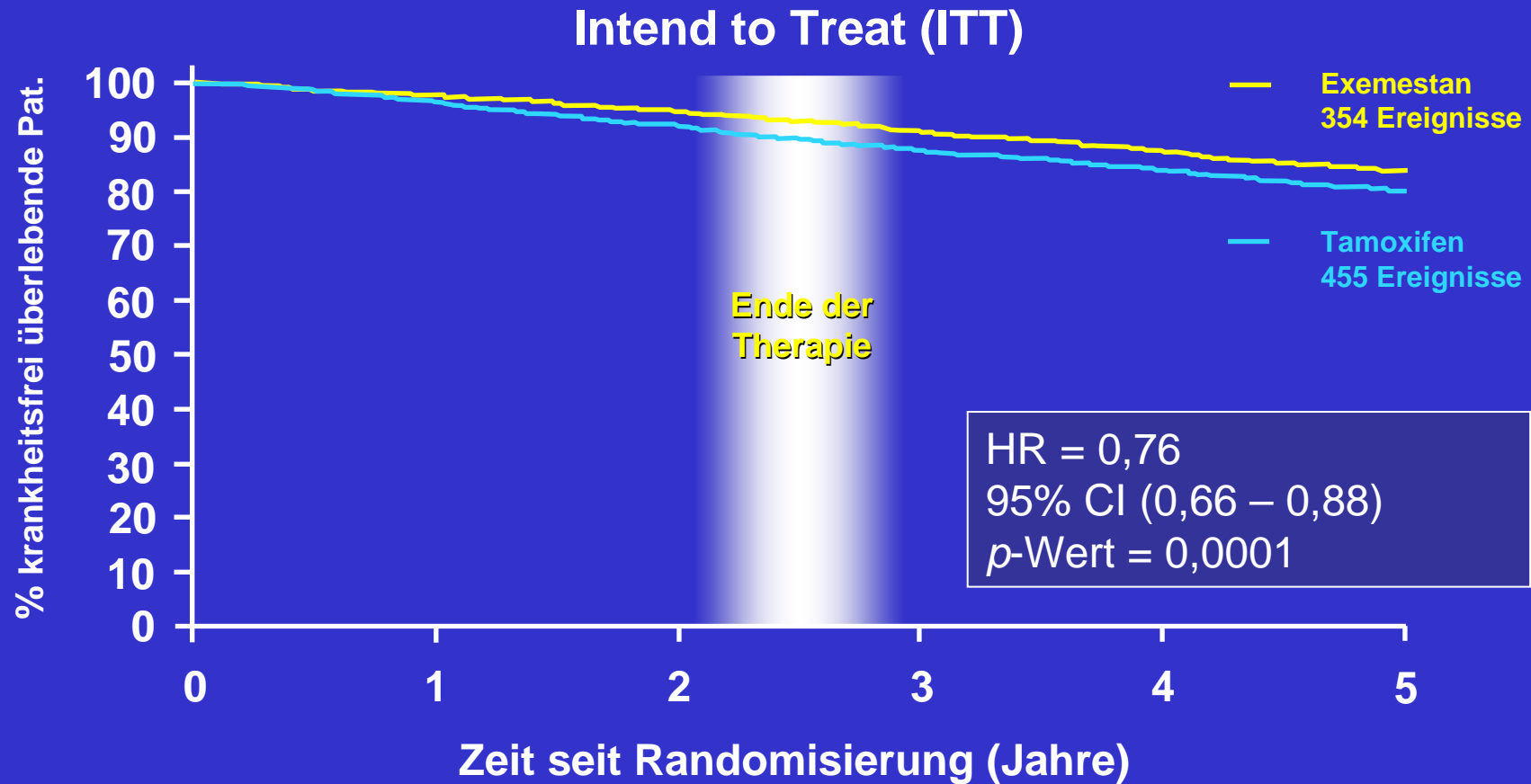
IES 031

Studiendesign

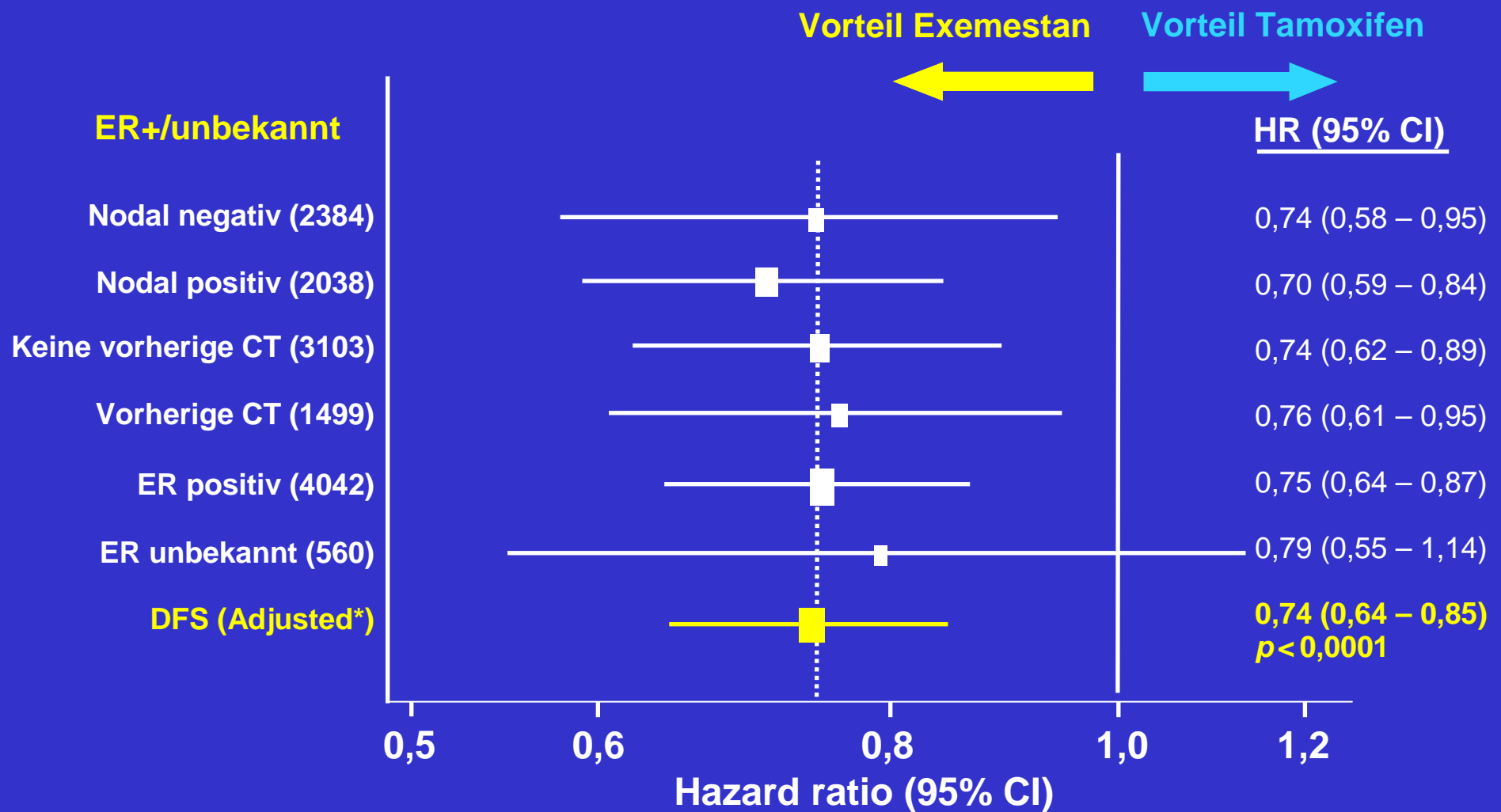
Medianes Follow-up 56 Monate
Insgesamt 5 Jahre endokrine Therapie



Exemestan verbessert das krankheitsfreie Überleben (DFS)



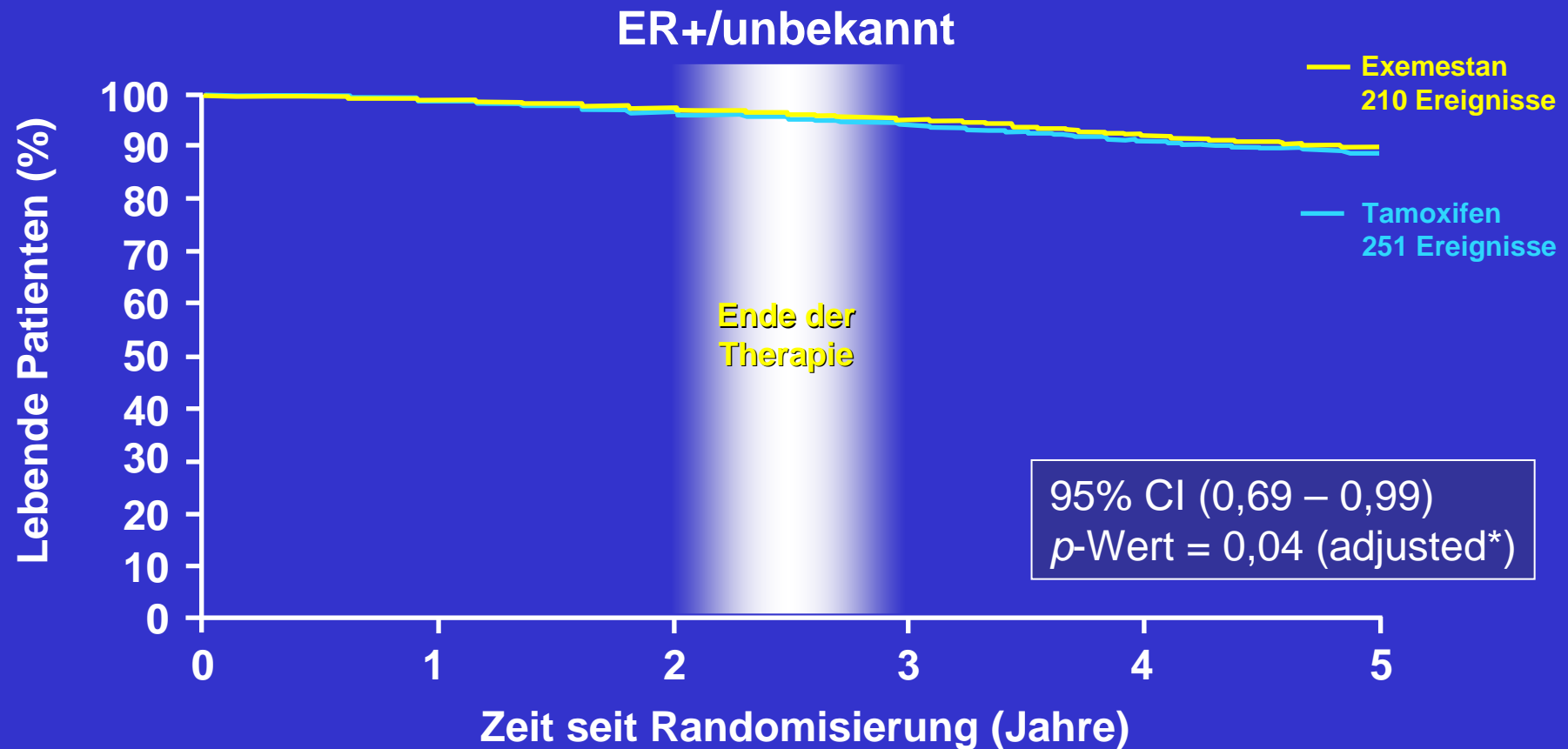
Exemestan verbessert das DFS in allen Subgruppen



* Adjustiert für Nodal-Status, Einsatz von Chemotherapie (CT) & Hormonersatztherapie

R C Coombes et al.: Lancet 2007; 369: 559-70

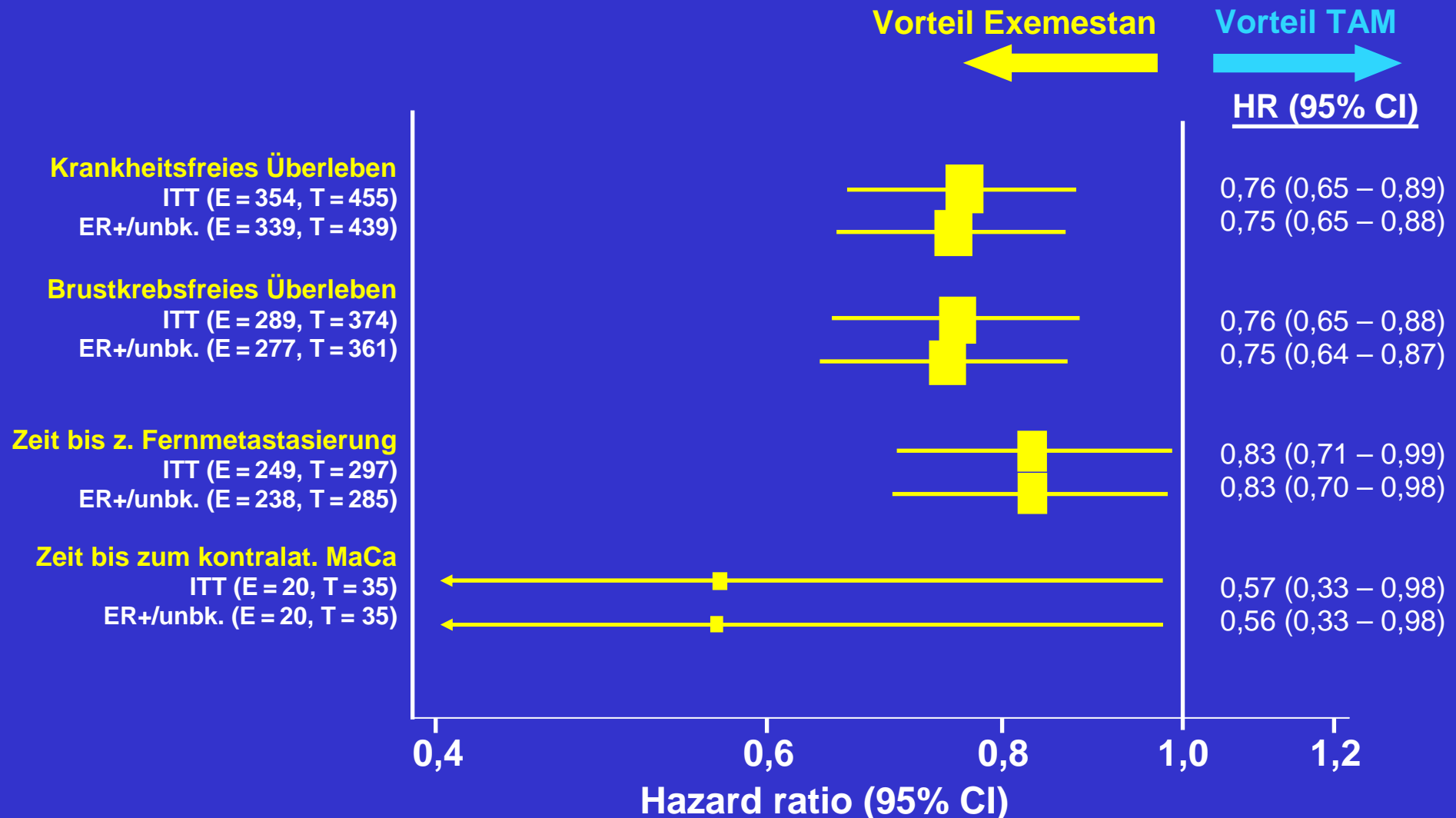
Exemestan verbessert das Gesamtüberleben (OS)



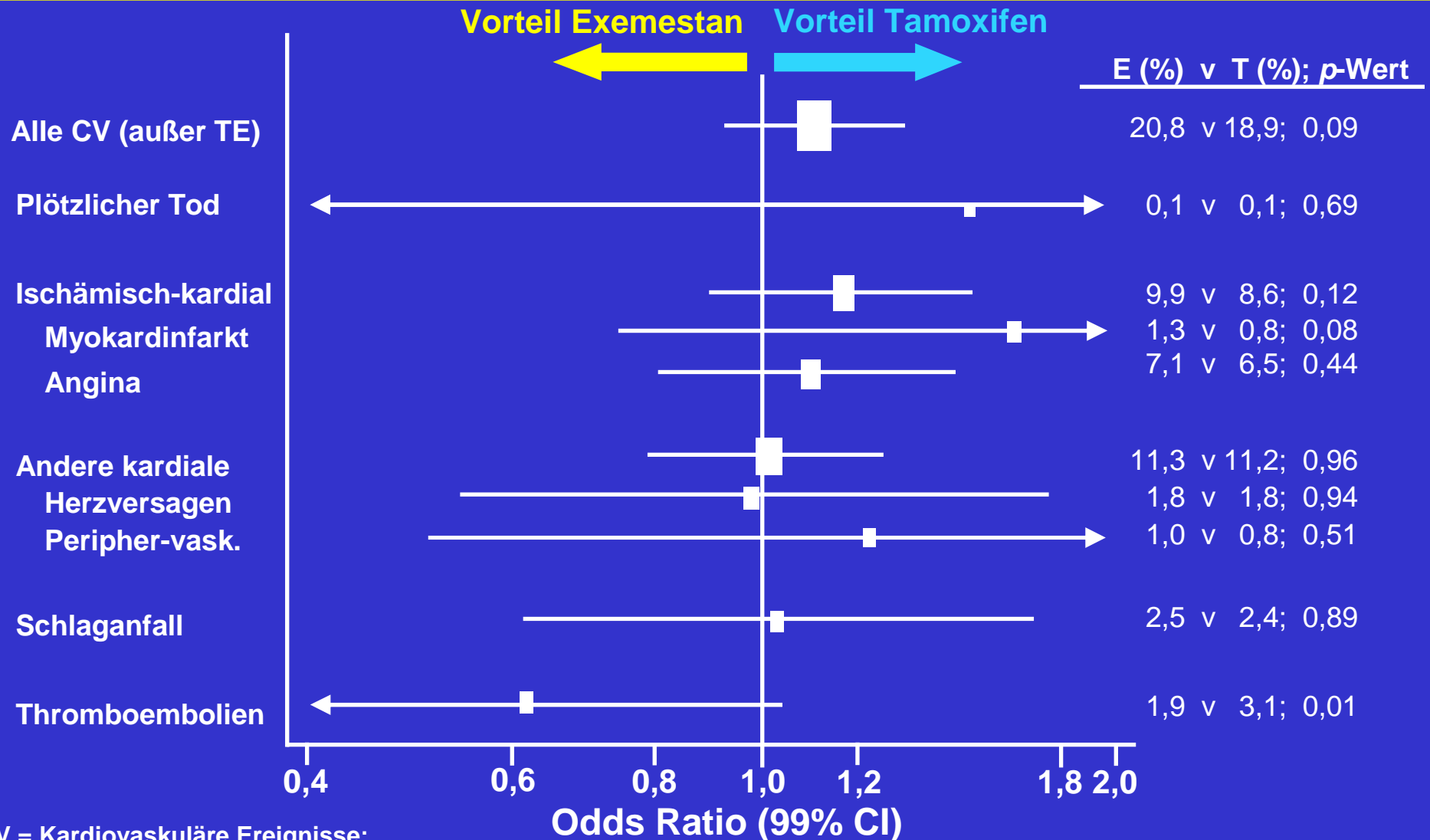
• Adjustiert für Nodal-Status, ER-Status,
Einsatz von Chemotherapie & Hormonersatztherapie

R C Coombes et al.: Lancet 2007; 369: 559-70

Wie beeinflusst Exemestan die verschiedenen Studienendpunkte?



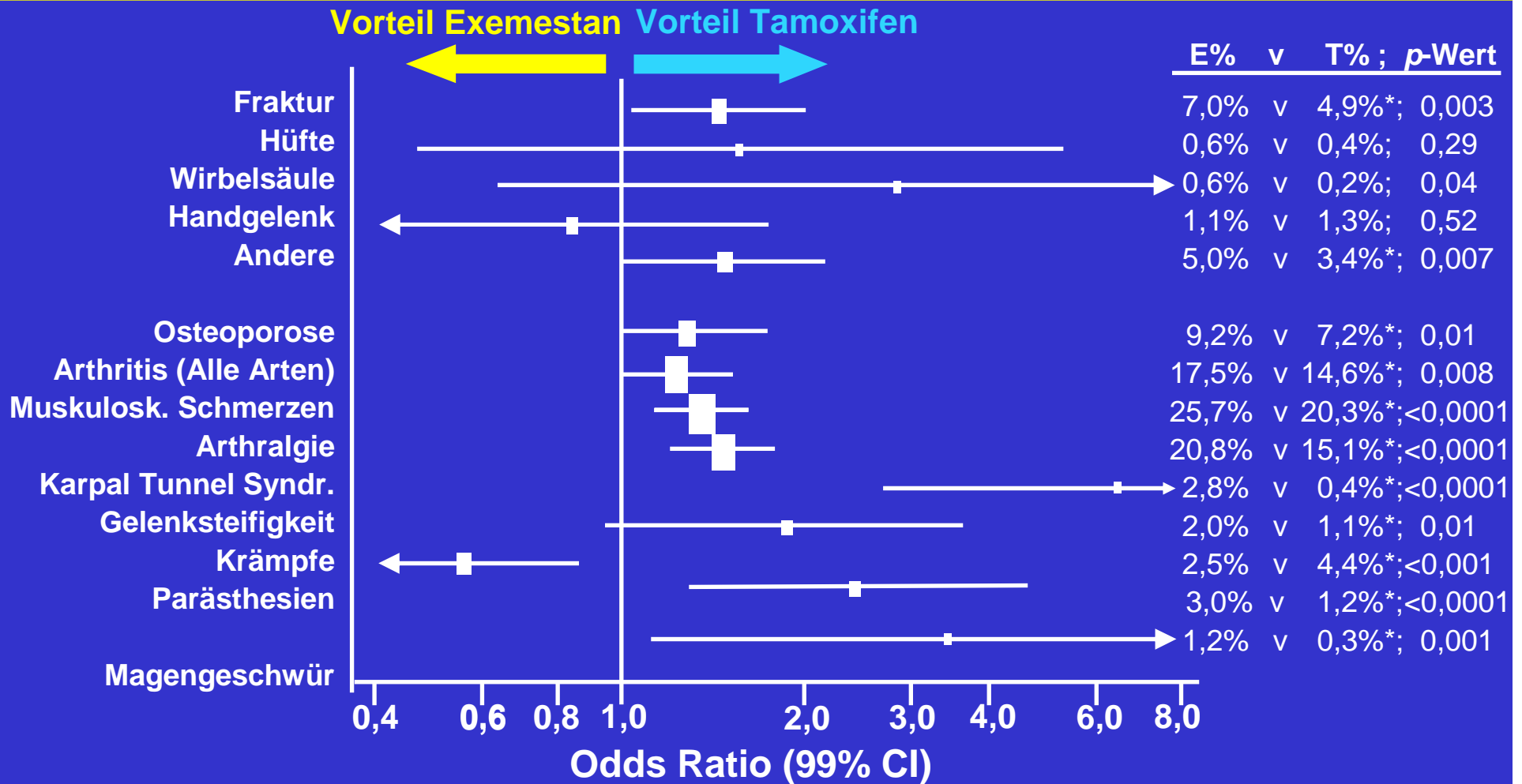
IES 031 – Kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse



CV = Kardiovaskuläre Ereignisse;
TE = Thromboembolische Ereignisse

R C Coombes et al.: Lancet 2007; 369: 559-70

IES 031: Muskuloskeletale und andere unerwünschte Ereignisse



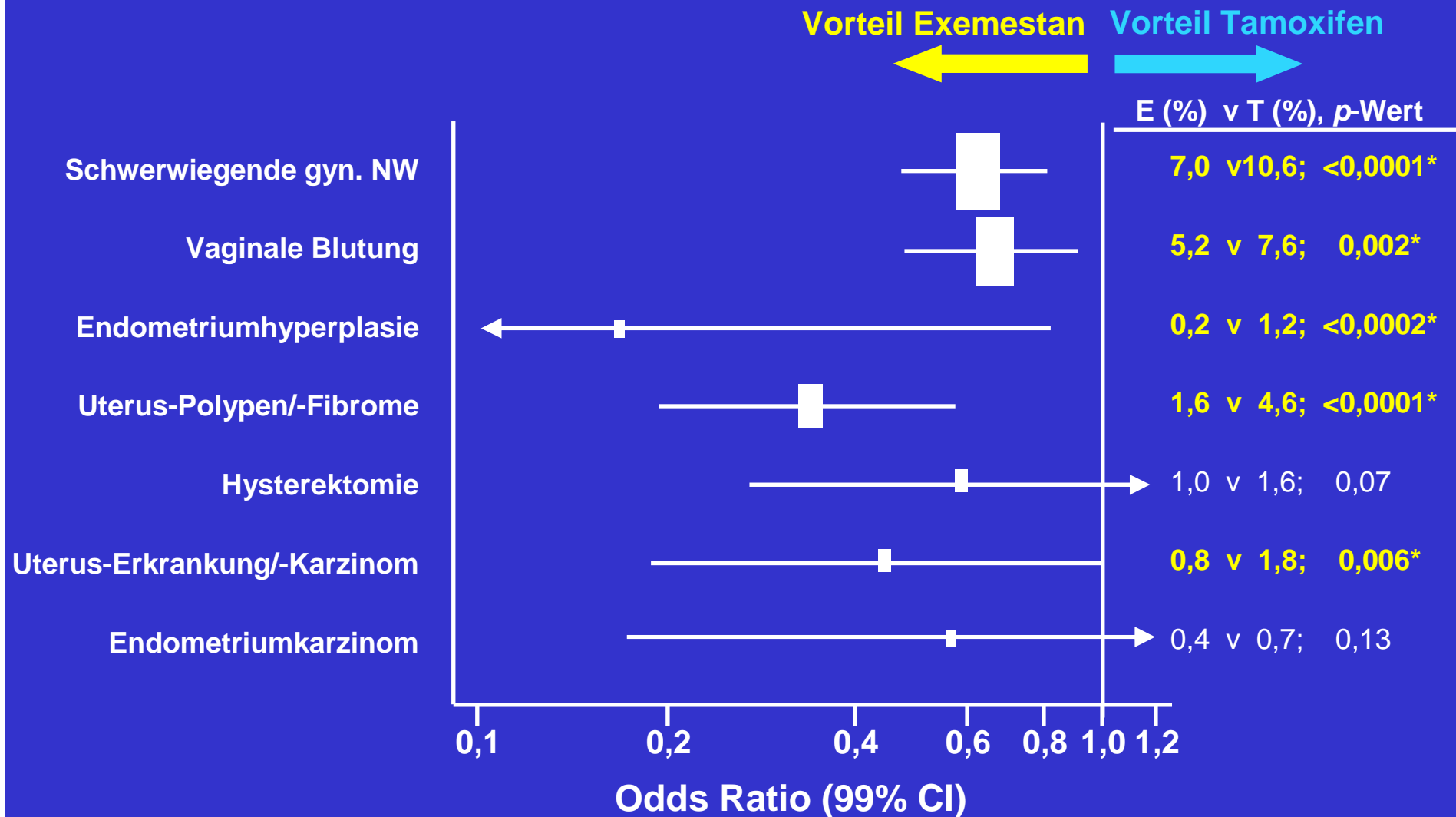
Ereignisraten für Frakturen pro 1000-Patienten-Jahre (99 % CI) (mehr als eine Fraktur pro Patient möglich) sind für E = 19,2 (15,9 -23,1) und T = 15,1 (12,2 – 18,7)

* statistisch signifikant

R C Coombes et al.: Lancet 2007; 369: 559-70

IES 031

Gynäkologische Nebenwirkungen

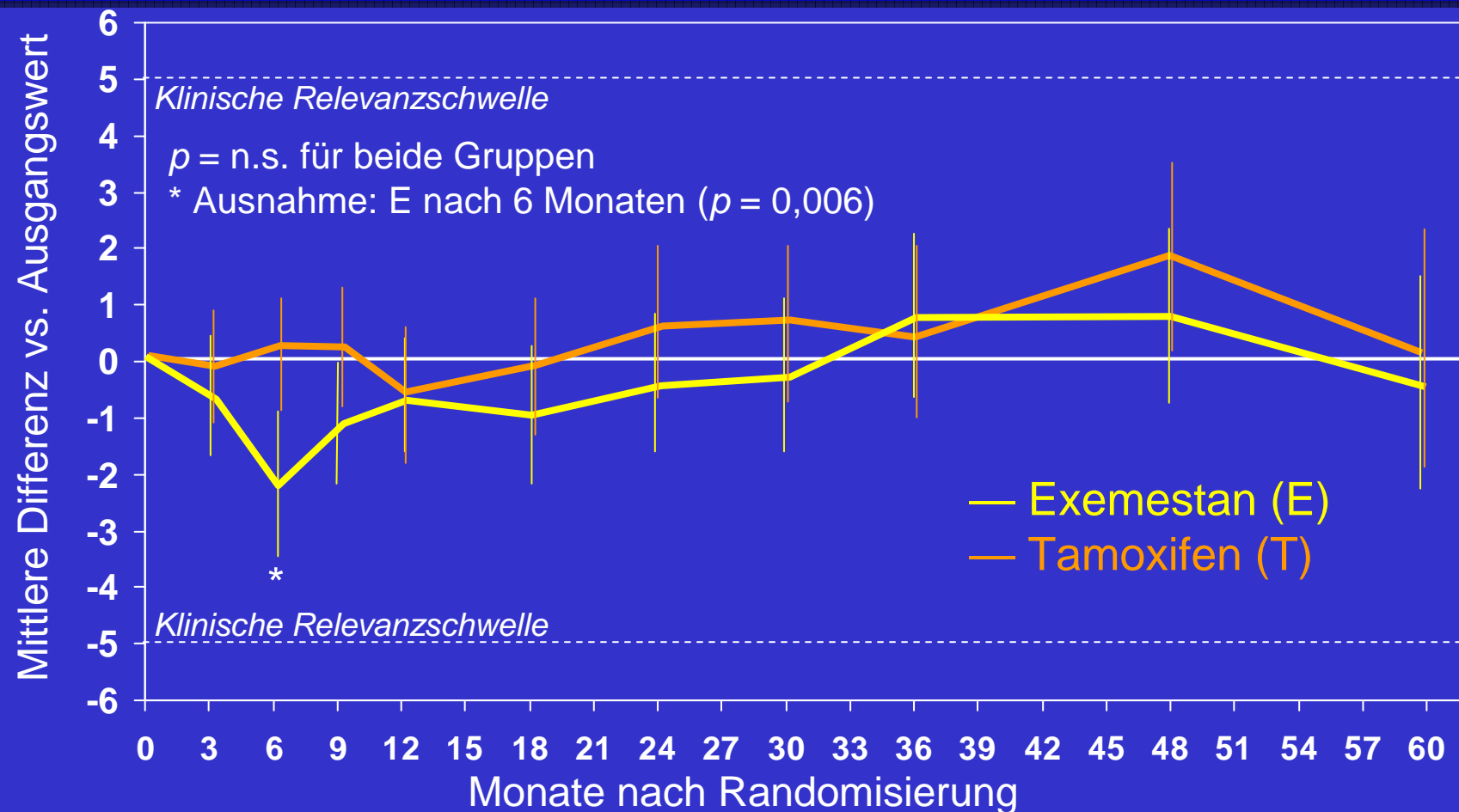


* statistisch signifikant

R C Coombes et al.: Lancet 2007; 369: 559-70

IES 031 - Substudie zur Lebensqualität TOI Änderung vs. Ausgangswert

Kein klinisch relevanter Unterschied in QoL für Tam und Exemestan Patienten



Vergleich der Kosten der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

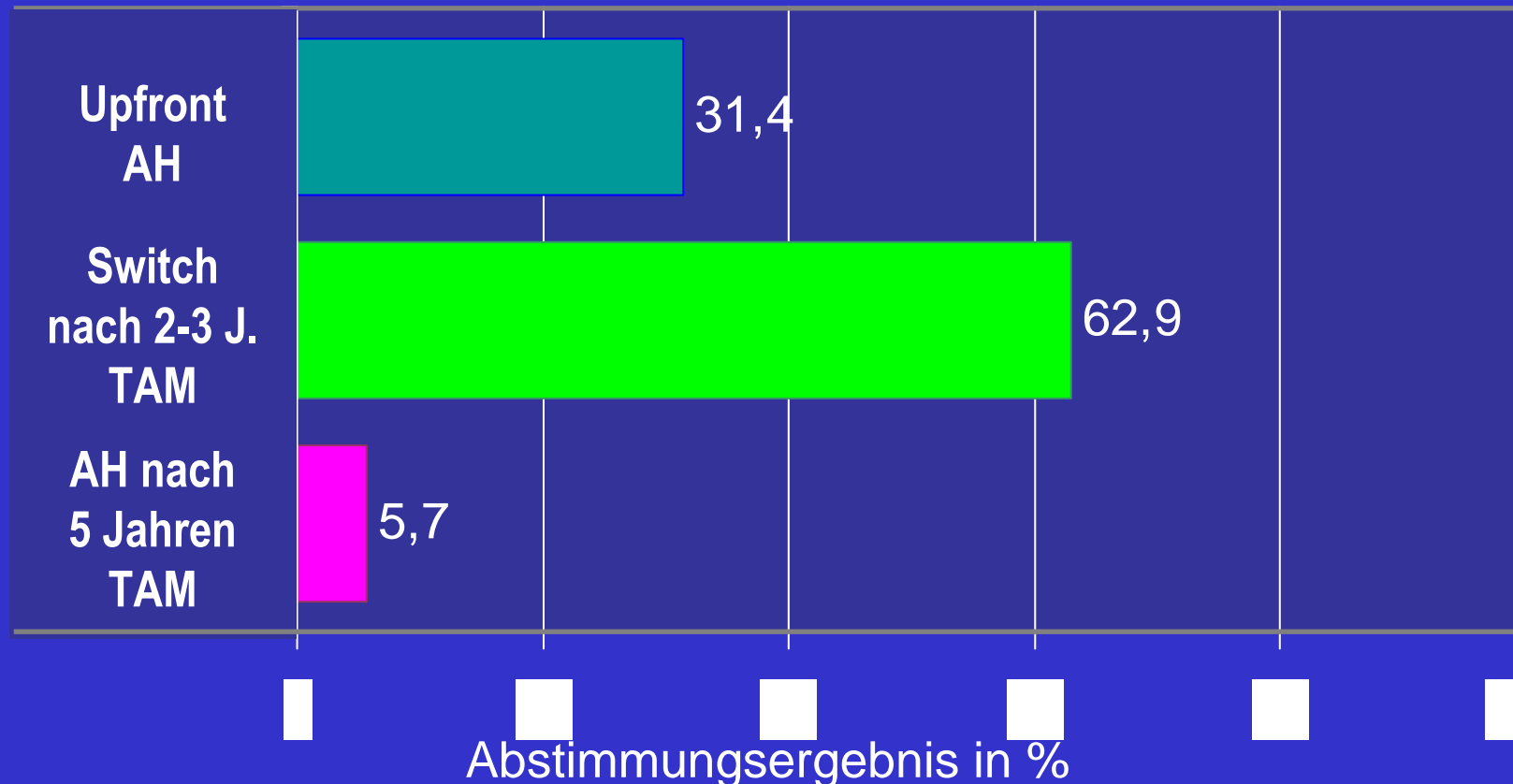


Alle Angaben sind ca. Angaben basierend auf Lauer Taxe vom 15.01.2008

Endokrine Therapie

Postmenopausal – Art der Behandlung

Welche endokrine Therapie in der Adjuvanz bevorzugen Sie (nach OP)?



Tam / AI: Therapy duration and sequencing

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Tam 5 (instead of 2 or 1) yrs	1a	A	++
➤ Anastrozole or Letrozole 5 yrs**	1b	B	++
➤ Being disease free after 2-3 yrs Tam: Exemestane or Anastrozole for pts.***	1b	B	++
➤ Duration of AI up to 5 yrs	5	D	+/-*
➤ Re-Initiation Tam (if therapy < 5 yrs)***	2b	B	+

So far, no conclusive data to favour either upfront or sequential AI !

*study participation recommended

so far no OS advantage shown *up to a total of 5 yrs of endocrine therapy

Take home messages

- Die optimale Strategie des Einsatzes von Aromatasehemmern in der Adjuvanz ist noch nicht endgültig geklärt.
- In Upfront-Studien konnte bislang nur ein Vorteil im DFS und nicht im Gesamtüberleben gezeigt werden.
- Die Switch-Studien haben sowohl im DFS als auch im Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil gezeigt.
- Damit ist die Switch- oder Sequenztherapie für die meisten Patientinnen der geeignete Weg.