

## Exemestan auch in der erweiterten Adjuvanz

Postmenopausale Frauen mit primärem hormonsensitivem Mammakarzinom profitieren von einer erweiterten adjuvanten Therapie mit Exemestan (Aromasin®) im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifen-Therapie. Der Aromatasehemmer erhöht dabei die rezidivfreie Überlebensrate um 56% und das krankheitsfreie Überleben um 32%.

Die am San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2006 präsentierten Daten der NSABP-(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project-)B-33-Studie bestätigen bisherige Vermutungen, wonach die Fortführung der adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifen-Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit primärem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom von Nutzen ist.

### Ein Drittel lebt länger krankheitsfrei

Die randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie B-33 an insgesamt 1598 Patientinnen mit diesen Kriterien (1) wurde aufgrund sehr positiver Resultate der ähnlich konzipierten MA.17-Studie (2) mit Letrozol entblindet. Den Frauen der Plazebogruppe wurde Exemestan angeboten. 72% der Patientinnen der Verumgruppe führten die Therapie weiter, und 44% der Patientinnen unter Plazebo stellten auf eine Exemestan-Therapie um. Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten zeigte sich unter Exemestan gegenüber Plazebo eine Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens um 32% und

des rezidivfreien Überlebens um 56%. Die ausgewerteten Daten bezüglich Lebensqualität, die alle sechs Monate erfasst wurden, zeigten keine signifikanten Effekte der Behandlung auf vasomotorische, psychosoziale, physische und sexuelle Symptome.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Arthralgie, Fatigue und Knochenschmerzen.

### Wenig negativer Einfluss auf die Knochen

Bezüglich der Wirkungen auf die Knochendichte lieferte die NSABP-B-33-Studie beruhigende Daten: Sechs Monate nach Entblindung konnte keine signifikante Erhöhung der Frakturen in der Exemestan-Gruppe festgestellt werden (1).

Die Nebenwirkungen einer Exemestan-Therapie wurden auch in zwei weiteren Studien untersucht, deren Resultate am SABCS präsentiert wurden. Die Studie von Asmar (3) bestätigte die Daten bezüglich Knochendichte aus der NSABP-B-33-Studie, da auch bei langfristigem Einsatz von Exemestan im Vergleich mit Tamoxifen kein Unterschied im Verlust der Knochendichte beobachtet werden konnte.

Im Rahmen der Studie von Hozumi (4)

konnte ein positiver Effekt von Exemestan auf die Lipidprofile der Patientinnen festgestellt werden.

### Auch bei unklarem Rezeptorstatus

Exemestan zeigte bisher im Rahmen der Intergroup Exemestane Study (IES) in der sequenziellen Therapie eine signifikante Überlegenheit gegenüber Tamoxifen (5). Damit ist die Substanz der bis anhin einzige Aromatasehemmer, der im Rahmen einer grossen multizentrischen, kontrollierten Studie im Vergleich zu Tamoxifen bei primärem rezeptorpositivem Mammakarzinom beziehungsweise beim Mammakarzinom mit unklarem Rezeptorstatus eine erhöhte Überlebensrate zeigen konnte (6).

Sonia Fröhlich de Moura

Interessenkonflikte: Die Autorin wurde von Pfizer AG unterstützt.

Quellen:

1. Mamounas E et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. Oral presentation. SABCS 2006.
2. Robert NJ et al. Updated analysis of NCIC CTG MA.17 (letrozole vs. placebo to letrozole vs placebo) post unblinding. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 550.
3. Asmar L et al. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density after 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Abstract 2102, SABCS 2006.
4. Hozumi Y et al. The effect of exemestane, anastrozole and tamoxifen on the lipidemic profile of postmenopausal early breast cancer patients: preliminary results of NSAS (National Surgical Adjuvant Study) BC04, the TEAM Japan sub-study. Abstract 4051. SABCS 2006-12-15.
5. Coombes RC et al. A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081-1092.
6. Coombes RC et al. for the Intergroup Exemestane Study (IES). First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study: a randomised trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. J Clin Oncol 2006; 24 (18S, Part II): 933.

#### Dr. med. Hervé Bonnefoi,

Universitätsklinik Genf und Chairman der EORTC Breast Cancer Group zur Bedeutung der B-33-Studie:

«Die Reduktion des Rückfallrisikos im Vergleich zu Plazebo bei Patientinnen, die Exemestan erhalten, ist wohl die wichtigste Aussage dieser Studie. Damit konnten die Resultate der MA.17-Studie, die mit einem anderen Aromataseinhibitor durchgeführt worden war, bestätigt werden.

Wir haben nun zwei Möglichkeiten, Patientinnen nach fünfjähriger Tamoxifen-Therapie weiter zu behandeln: mit dem Aromataseinhibitor Letrozol, basierend auf den Resultaten der MA.17-Studie, oder mit Exemestan, gestützt auf die Daten der B-33-Studie. Bei Patientinnen, die eine der beiden Therapien nicht vertragen, können wir nun auf eine andere Klasse von Aromataseinhibitoren umstellen. Ausserdem haben wir jetzt eine Therapieoption für Patientinnen, die bereits vor der Menopause mit Tamoxifen behandelt wurden und sich nun in der postmenopausalen Situation befinden. Auch diese können von einer Umstellung auf Exemestan profitieren.»

### **Benefit von Exemestan (EXE) in der erweiterten adjuvanten Therapie nach 5 Jahren Tamoxifen (TAM): Intent-to-treat-Analyse der NSABP-B-33-Studie**

Eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen mit Mammakarzinom (klinischer Status T1–3 N0–1 M0), die nach 5 Jahren TAM-Therapie krankheitsfrei waren. Frühere adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt. Zu Beginn erhielten die Patientinnen randomisiert während zweier Jahre entweder 25 mg EXE täglich oder Placebo. Im Jahre 2002 wurde das Protokoll geändert und die Therapiedauer auf 5 Jahre verlängert. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) sowie der Effekt des Absetzens von EXE und TAM auf Knochen und Lipide.

#### **Resultate**

Zum Zeitpunkt der Entblindung waren 1598 Patientinnen randomisiert worden: 52% waren nodal-negativ, und 49% waren jünger als 60 Jahre. Nach der Entblindung erhielten 560 der 783 Patientinnen der Verumgruppe weiterhin EXE. Von den 779 Patientinnen unter Placebo stellten 344 auf EXE um. Trotz des Wechsels konnte beim medianen Follow-up von 30 Monaten eine grenzwertig signifikante Erhöhung der DFS in der EXE-Gruppe gezeigt werden (91% vs. 89%, RR = 0,68,  $p = 0,07$ ). Ausserdem zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung der RFS (96% vs. 94% RR = 0,50,  $p = 0,03$ ), aber kein Unterschied des Gesamtüberlebens (13 Todesfälle unter Placebo vs. 16 unter EXE, RR = 1,2,  $p = 0,63$ ). Angaben zur Toxizität wurden bei der Entblindung erfasst. In jeder Gruppe zeigte sich 1% Toxizität des Grades 4. Eine Grad-3-Toxizität wurde in 9% vs. 6% der Fälle bei EXE bzw. Placebo beobachtet ( $p = 0,03$ ). Die üblichen Nebenwirkungen (Toxizität Grad 3/4) in der EXE-Gruppe waren Arthralgie (1,0% vs. 0,5%), Fatigue (0,9% vs. 0,5%) und Knochenschmerzen (0,5% vs. 0,7%). Sechs Monate nach der Entblindung wurden in der EXE-Gruppe insgesamt 28 Frakturen und in der Placebogruppe 20 registriert ( $p = 0,33$ ).

#### **Schlussfolgerung**

Trotz dem frühzeitigen Studienabbruch und dem Wechsel zu EXE ergab sich unter der ursprünglichen EXE-Therapie eine grenzwertige Erhöhung des DFS und eine signifikante Erhöhung der RFS in einem ähnlichen Ausmass, wie es bei der MA.17-Studie beobachtet werden konnte.

Auszug aus: Mamounas E et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. Abstract 49. SABCS 2006.