

Hat Tamoxifen ausgedient?

Verdrängen jetzt Aromatasehemmer das standardmässig zirka fünf Jahre postoperativ eingesetzte Tamoxifen zur Rezidivprophylaxe bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs? Gerade bekannt gewordene sowie bestätigte Studienergebnisse mit Aromatasehemmern in der adjuvanten Therapie entfachen heisse Diskussionen unter Brustkrebsexperten. Die jetzt abgeschlossene ATAC-Studie mit Anastrozol (Arimidex®) und erste Ergebnisse der BIG-1-98-Studie mit Letrozol (Femara®) sehen deutliche Vorteile der Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen.

Die zwei internationalen Studien (1, 2) prüfen erstmals in grossem Rahmen den postoperativen Einsatz von Letrozol beziehungsweise Anastrozol gegenüber Tamoxifen ohne vorangegangenen Einsatz des letzteren bei Postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Die seit vielen Jahren etablierte Tamoxifen-Adjuvanz über zirka fünf Jahre bei der beschriebenen Patientinnengruppe senkt im Vergleich zu Placebo das Rezidivrisiko im postoperativen Fünfjahres-Zeitraum um knapp die Hälfte (3).

Erste Ergebnisse der BIG-1-98-Studie mit Letrozol

Anlässlich der bedeutsamen St. Galler Konsensuskonferenz 2005 zur adjuvanten Therapie bei Brustkrebs* sind erste Ergebnisse der BIG-1-98-Studie mit Letrozol versus Tamoxifen in der Adjuvanz bekannt gegeben worden. Die Studie wurde durchgeführt unter dem Schirm der Breast International Group (BIG) und koordiniert durch die International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Kasten). Studienleiter PD Dr. med. Beat Thürlimann, Leitender Arzt Onkologie/Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen, stellte Studiendaten und erste Resultate vor (1):

Die randomisierte Doppelblindstudie zeichnet sich durch sehr starke internationale Beteiligung aus: 8028 post-

menopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem operablem Brustkrebs in 27 Ländern weltweit nahmen teil. Folgende Studienarme wurden gebildet mit dem Ziel, die optimale Therapie(folge) in der endokrinen Adjuvanz zu bestimmen:

- 5 Jahre Tamoxifen (Gruppe A)
- 5 Jahre Letrozol (Gruppe B)
- 2 Jahre Tamoxifen, gefolgt von 3 Jahren Letrozol (Gruppe C)
- 2 Jahre Letrozol versus 3 Jahre Tamoxifen (Gruppe D).

Die Randomisierung der Arme A und B erfolgte mit 1835 Patientinnen (Rekrutierung März 1998 bis März 2000), die der Arme A, B, C, D mit 6193 Patientinnen (April 1999 bis Mai 2003).

Ergebnisse nach 26 Monaten

Nach einem mittleren Follow-up von 26 Monaten wurden erste Ergebnisse bekannt (Tabelle 1).

Die primäre Fragestellung, ob Letrozol das krankheitsfreie Überleben verlängern kann im Vergleich zu Tamoxifen, konnte klar bejaht und ein signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol festgestellt werden. Im Vergleich zu Tamoxifen verringerte Letrozol das Risiko für ein invasives Brustkrebsrezidiv, neuen Tumor ausser Brustkrebs und krebsbedingten Tod um 19 Prozent mit einem umso ausgeprägteren Effekt, je länger die Therapie dauerte. Insbesondere Metastasen wurden deutlich reduziert.

Zu den Nebenwirkungen: Unter Letrozol kam es zu signifikant weniger Vaginalblutungen, Hitzewallungen und Endometriumkarzinomen als unter Tamoxifen. Hypercholesterinämie der Stufen 3

bis 5 und kardiovaskuläre Ereignisse waren dagegen häufiger. Der Anteil der Patientinnen mit neuen Knochenbrüchen lag bislang bei 5,8 Prozent (bei 4,1% unter Tamoxifen). Thromboembolische Ereignisse der Stufen 3 bis 5 wurden bei mit Tamoxifen behandelten Frauen häufiger festgestellt. Von den Patientinnen, die kein Rezidiv erlitten, starben allerdings mehr durch Schlaganfall (7 vs. 1) oder kardiovaskuläre Ereignisse (26 vs. 13) in der Letrozol- als in der Tamoxifen-Gruppe (wobei diese Ereignisse insgesamt sehr selten waren).

Im Langzeit-Follow-up der Studie soll das Augenmerk insbesondere auf die kardiovaskulären Begleitwirkungen und die Rolle der sequenziellen endokrinen Therapie gelenkt werden.

Endgültige ATAC-Studienresultate mit Anastrozol

Die endgültigen Ergebnisse der ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) wurden aktuell nach Abschluss der fünfjährigen Studie veröffentlicht (2): An der Studie hatten 9366 postmenopausale Patientinnen mit lokalisierten Tumoren teilgenommen. Die Patientinnen erhielten randomisiert Anastrozol, Tamoxifen oder die Kombination beider Substanzen. Für die Kombination wurde schon bald kein Vorteil gefunden, weswegen dieser Studienarm vorzeitig abgebrochen wurde.

Kasten:

Die International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Die 1977 gegründete Non-Profit-Organisation mit Hauptsitz Bern widmet sich innovativen klinischen Forschungsstudien zur Verbesserung von Überleben und Lebensqualität von Frauen mit Brustkrebs. Die IBCSG betreibt ihre Forschung in Zusammenarbeit mit Kliniken auf der ganzen Welt. In der Schweiz sind sämtliche Universitätskliniken, zahlreiche Kantons- und andere Spitäler sowie Privatonkologen an der Arbeit beteiligt.

Internet: www.ibcsg.org

★

9th International Conference, Primary Therapy of Early Breast Cancer, 26. bis 29. Januar 2005.

Tabelle 1: **Erste Ergebnisse der BIG-1-98-Studie**
(mittleres Follow-up: 26 Monate)

Endpunkte	Letrozol (n = 4003) Ereignisse*	Tamoxifen (n = 4007) Ereignisse*	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	351	428	0,81 (0,70–0,93)	0,003
Gesamtüberleben (OS)	166	192	0,86 (0,70–1,06)	0,16
Zeit bis zum Rezidiv (TTR)	228	310	0,72 (0,61–0,86)	0,0002
Zeit bis zu Fernmetastasen (TTM)	184	249	0,73 (0,60–0,88)	0,0012

Quelle: (1)

*Definitionen:

DFS-Ereignisse: invasive Brustkrebsrezidive und kontralateraler Brustkrebs, neue Tumoren (ohne Brustkrebs), Todesfälle ohne Rezidiv

OS-Ereignisse: Todesursachen insgesamt, auch nicht krebsbezogene

TTR-Ereignisse: nur invasive Brustkrebsrezidive und kontralateraler Brustkrebs

TTM-Ereignisse: Metastasen

Tabelle 2: **Endergebnisse der ATAC-Studie (2)**

Endpunkte (mittleres Follow-up 68 Monate)	Substanzen		Hazard Ratio bzw. Reduktion (95%-KI)
	Anastrozol	Tamoxifen	
Krankheitsfreies Überleben	575 Ereign.	651 Ereign.	0,87 (0,78–0,97, p = 0,01)
Zeit bis zum Rezidiv (R)	R. bei 402 Pat.	bei 498 Pat.	0,79 (0,70–0,90, p = 0,0005)
Fernmetastasen (F)	F. bei 324 Pat.	bei 375 Pat.	0,86 (0,74–0,99, p = 0,04)
Kontralateraler Brustkrebs (KB)	KB. bei 35 Pat.	bei 59 Pat.	42% (12–62, p = 0,01)

Nach einem mittleren Follow-up von 68 Monaten

- verlängerte Anastrozol signifikant:
 - das krankheitsfreie Überleben (Hazard Ratio 0,87; 95%-KI 0,78–0,97, p = 0,01) sowie
 - die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (Hazard Ratio 0,79; 95%-KI 0,70–0,90, p = 0,0005) – Reduktion um 26%
- und verringerte gleichzeitig signifikant:
 - Fernmetastasen (Hazard Ratio 0,86; 95%-KI, 0,74–0,99, p = 0,04) sowie
 - kontralateralen Brustkrebs (Reduktion um 42%; 95%-KI 12–62, p = 0,01) (vgl. weitere Details in Tabelle 2).

Unter Anastrozol beendeten fast alle Frauen das vorgesehene Therapie-schemata, deutlich weniger als in der Tamoxifen-Gruppe brachen die Therapie ab. Ferner war die Anastrozol-Behandlung mit insgesamt weniger Nebenwirkungen, insbesondere gynäkologischer und vaskulärer Art, verbunden (z.B. Hitzewallungen 35,7 vs. 40,9%, Vaginalblutungen 5,4 vs. 10,2%, Endometriumkarzinome 0,2 vs. 0,8%). Allerdings waren Arthralgie (35,6 vs. 29,4%), Knochenfrakturen (11,0 vs. 7,7%) und ischämische

kardiovaskuläre Erkrankung (4,1 vs. 3,4%) häufiger.

Vorläufige Studienresultate der ATAC-Studie lagen bisher nach mittleren Follow-ups von 33 und 47 Monaten vor; die bereits 2002 und 2003 dokumentierten positiven Ergebnisse führten dazu, dass der Kombinationsarm (Tamoxifen plus Anastrozol) abgebrochen wurde, da er keinen Vorteil zeigte.

Ergebnisse nach 68 Monaten

Unter Anastrozol in der Adjuvanz würde die Rezidivrate bei Hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen gegenüber Placebo um zirka 70 bis 80 Prozent verringert, so die Studienleiter der ATAC Trials Group. Sie plädieren dafür, Anastrozol vorzugsweise in der Adjuvanz einzusetzen, und betonen gleichzeitig, dass die ATAC-Studienergebnisse nicht auf andere Aromatasehemmer zu übertragen seien.

Allerdings – die Gründe bleiben offen – unterscheidet sich die Gesamtüberlebensrate der Brustkrebspatientinnen unter Anastrozol nicht signifikant von der unter Tamoxifen (12% weniger Todesfälle unter Anastrozol). Von den 831 Frauen, die im Verlauf der ATAC-Studie starben,

waren 60 Prozent der Todesfälle auf Brustkrebsrezidive und 40 Prozent auf andere Gründe zurückführbar. Vermutet wird, dass die gute Prognose der Frauen zu Studienbeginn und der relativ kurze Beobachtungszeitraum dieses Resultat beeinflusst haben.

Welcher Aromatasehemmer?

Die Frage, welcher Aromatasehemmer den größten Vorteil bietet, kann aktuell nicht eindeutig beantwortet werden. Ebenfalls genannt sei Exemestan, mit ebenfalls überzeugendem Überlebensvorteil gegenüber Tamoxifen gemäss der Studie von Coombes (4). Laut Prof. Aron Goldhirsch, European Institute of Oncology, Mailand, und Mitglied der IBCSG, zeigen die bisherigen Studienergebnisse vergleichbare Vorteile gegenüber Tamoxifen. Es seien aber die weiteren Studiendaten abzuwarten und sehr individuelle Entscheidungen – je nach Subtyp der Patientin, weiteren Vor- und indizierten Begleitbehandlungen – zu fällen. Insgesamt gebe es wohl einen Vorzug der Substanz, über die die genaueste Profilbeschreibung vorläge, so Goldhirsch, der auf die Konsensdiskussion hinwies. ■

Bärbel Hirrle

Quellen:

1. BIG 1-98 Collaborative Group: Letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. A prospective randomized double-blind phase III study.
2. Pressedokumentation der IBSCSG anlässlich des Pressegesprächs auf der *9th International Conference, Primary Therapy of Early Breast Cancer, 26. bis 29. Januar 2005.
3. Vorgestellt von PD Dr. med. Beat Thürlimann und Prof. Dr. med. Aron Goldhirsch.
4. ATAC Trials Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467.
6. Coombes, R.Ch.: A randomized trial of Exemestan after 2 to 3 years of Tamoxifen therapy in postmenopausal women. *NEJM* 2004; 350: 1081–1092.