

## Highlights aus San Antonio

Das San Antonio Breast Cancer Symposium, die weltweit grösste Brustkrebskonferenz, wurde im vergangenen Dezember von über 5000 Teilnehmern aus über 80 Ländern besucht.



In mehr als 500 Vorträgen, Symposien und Postern wurden die neuesten Studienergebnisse und Forschungserkenntnisse zum Thema Mammakarzinom vorgestellt und diskutiert. Eine Auswahl viel beachteter Studienpräsentationen sei hier als «Congress-Splits» vorgestellt.

### Docetaxel im Vergleich zu Paclitaxel

Dr. S. Jones vom US Oncology Institute in Houston präsentierte die Resultate dieser Vergleichsstudie zwischen den beiden meistverschriebenen Taxanen. Diese Multizenterstudie aus den USA randomisierte 449 Patientinnen in einen «Head to Head»-Vergleich zwischen Docetaxel (n = 225) und Paclitaxel (n = 224). Das Therapieregime bestand entweder aus Docetaxel (Taxotere®), 100 mg/m<sup>2</sup>, oder Paclitaxel (Taxol®), 175 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate, sekundäre Endpunkte umfassten Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben und Lebensqualität.

Patientinnen unter Docetaxel zeigten eine höhere Ansprechrates (32% vs. 25%) und einen signifikant länger dauernden Behandlungserfolg (7,5 Monate vs. 4,6 Monate). Die Dauer bis zum Fortschreiten der Krankheit wurde unter Docetaxel ebenfalls hochsignifikant verlängert (5,7 Monate vs. 3,6 Monate). Obwohl unter Docetaxel sowohl hämatologische wie auch nichthämatologische Nebenwirkungen etwas häufiger auftraten und schwerer waren, war kein Unterschied in der Bewertung der Lebensqualität durch die Patientinnen selbst zu beobachten.

**Schlussfolgerung:** Docetaxel zeigte sich Paclitaxel in allen klinischen Endpunkten



überlegen. Obwohl mit höherer Toxizität behaftet, ist die Lebensqualität im Vergleich zu Paclitaxel nicht schlechter. Laut Jones ist diese Vergleichsstudie eine der wenigen, die einen klaren Überlebensvorteil bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zeigen.

### TAC- versus FAC-Regime

Grosse Beachtung fand auch die Vorstellung der BCIRG-001-Studie von Dr. J. Mackey von der Breast Cancer International Research Group. Die Studie ist die erste Phase-III-Studie, die Docetaxel als adjuvante Therapie nach chirurgischer Entfernung des Tumors bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten untersuchte. Die Multizenterstudie randomisierte insgesamt 1491 Patientinnen aus 20 Ländern: 745 Frauen erhielten das TAC-Regime (= Taxotere-Adriamycin-Cyclophosphamid) und 746

Frauen das FAC-Regime (= 5-Fluoruracil-Adriamycin-Cyclophosphamid). Die Patientinnen erhielten je sechs Zyklen TAC oder FAC.

Die Resultate: Nach nahezu fünf Jahren Follow-up (55 Monate) sind 75 Prozent der Patientinnen unter TAC tumorfrei im Vergleich zu 68 Prozent unter FAC. Dies entspricht einer hochsignifikanten (p = 0,001) relativen Risikoreduktion von 28 Prozent. Die Überlegenheit des TAC-Regimes kam auch in der Überlebensrate zum Ausdruck. Das Gesamtüberleben im TAC-Arm betrug 87 Prozent (im Vergleich zu 81% im FAC-Arm).

**Schlussfolgerung:** Die Resultate dieser ersten grossen Studie der internationalen Studiengruppe sind laut Mackey sehr viel versprechend. Die Kombination von Docetaxel (Taxotere®) mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erweist sich als sehr aktive Therapieform, die das Über-

leben von Frauen mit Brustkrebs signifikant verlängert und das Rezidivrisiko vermindert.

### Letrozol nach Tamoxifen-Adjuvanz

In einer weiteren Präsentation stellte Dr. P. Goss von der University of Toronto die Resultate der vorzeitig beendeten Studie mit Letrozol (Femara<sup>®</sup>) nach Tamoxifen-Therapie vor. Nach Abschluss der fünfjährigen Tamoxifen-Therapie erhielten die Patientinnen randomisiert Letrozol 2,5 mg oder Plazebo. Die Studie mit einer beabsichtigten Dauer von fünf Jahren wurde nach einem mittleren Follow-up von 2,4 Jahren vorzeitig gestoppt, da die Patientinnen unter Letrozol einen hochsignifikanten Überlebensvorteil zeigten. Das geschätzte krankheitsfreie Vierjahres-Überleben in der Letrozol-Gruppe betrug 93 Prozent versus 87 Prozent in der Plazebogruppe ( $p = 0,00008$ ). Dies entspricht einer 43-prozentigen Risikoreduktion für das Auftreten eines Tumorrezidivs.

*Schlussfolgerung:* Patientinnen, die nach Abschluss einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie auf den Aromatasehemmer Letrozol umsteigen, scheinen einen signifikanten Überlebensvorteil zu besitzen.

### Cardiac-Safety unter Trastuzumab in der Adjuvanz

Die NSABP-31-Studie ist eine der vier derzeit laufenden internationalen Phase-III-Studien zum Einsatz von Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) in der Adjuvanz. In dieser Studie werden die Regime Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC), gefolgt von Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) versus AC, gefolgt von Paclitaxel plus Trastuzumab untersucht. Man erwartet durch das Kombinationsregime mit Trastuzumab eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25 Prozent. Gefordert wurde, dass die Inzidenz von kardialen Ereignissen in der Kombination nicht mehr als 4 Prozent beträgt, da ansonsten die Studie abgebrochen würde. Die erste Sicherheitsanalyse in Bezug auf Kardiotoxizität: Im Kontrollarm traten vier (0,78%) kardiale Ereignisse auf versus 23 (4,28%) im Trastuzumab-Arm



(was einer absoluten Differenz von 3,5% entspricht). Diese Zunahme der kardialen Ereignisse lag innerhalb der im Studienprotokoll festgelegten Limite, sodass die Studie weitergeführt werden kann.

*Schlussfolgerung:* Diese Erhöhung von kardialen Ereignissen unter AC plus Taxol plus Herceptin im Vergleich zu AC plus Taxol ist tolerierbar, sodass die Studie bis zum Rekrutierungsziel von 2700 Patientinnen weitergeführt wird. Nach Therapieabschluss bildete sich die kardiale Dysfunktion bei den meisten Patientinnen wieder zurück.

### Ibandronat zur Reduktion von Skelettkomplikationen

Dr. J. Body von der Université libre de Bruxelles präsentierte die Resultate der multizentrischen Doppelblindstudie MF 4265 zur Langzeitwirkung von Ibandronat (Bondronat<sup>®</sup>), einem hochpotenten Aminobisphosphonat der 3. Generation, das sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden kann. In der 96-wöchigen Studie erhielten 154 Patientinnen mit Knochenmetastasen in der Folge eines Mammakarzinoms alle drei bis vier Wochen 6 mg Bondronat<sup>®</sup> i.v., 158 Patientinnen erhielten Plazebo. Um zu vermeiden, dass skelettale Ereignisse (definiert als vertebrale und nichtvertebrale Frakturen, Einsatz von Strahlentherapie und chirurgische Eingriffe) doppelt gezählt werden, hatte man als primären Endpunkt die «Anzahl der Zwölf-Wochen-Zeiträume mit neuen Knochenkomplika-

tionen» (SMPR) definiert. (Alle skelettalen Komplikationen, die innerhalb eines Zwölf-Wochen-Zeitraums auftraten, galten als ein einziges Ereignis.)

Die Anzahl der SMPR war unter Ibandronat signifikant niedriger als bei der Plazebogruppe ( $p = 0,004$ ), insbesondere die Zahl der vertebrealen Frakturen ging signifikant zurück ( $p = 0,023$ ).

In zwei anderen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien (MF 4414/MF 4434) mit der oralen Verabreichungsform erhielten 287 Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen einmal täglich 50 mg Ibandronat oral, 277 Plazebo mit ebenfalls 96-wöchiger Therapiedauer. Primärer Wirksamkeitsparameter war ebenso die zeitbereinigte SMPR: Diese war auch unter der oralen Behandlung die signifikant niedrigere als in der Plazebogruppe.

*Schlussfolgerung:* Mit Ibandronat (50 mg oral oder 6 mg i.v.) kann der Metastasenbedingten Knochenzerstörung in hochsignifikanter Weise entgegengewirkt werden. ▲

Dr. med. Fritz Grossenbacher