

Triumph der Aromatasehemmer mit Fragen

Die kürzlich publizierte BIG-1-98-Studie mit Letrozol und Tamoxifen hat erneut die Überlegenheit eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen hinsichtlich der Rezidivverringerung bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen nachgewiesen. Aufgrund der markanten Ergebnisse ist die Zulassung des Präparats für die indikationsbezogene postoperative Erstbehandlung in den USA erfolgt. Bei der Bewertung der neueren grossen Vergleichsstudien, auch mit den Aromatasehemmern Exemestan und Arimidex versus Tamoxifen, bleiben aber wichtige Fragen offen.

Während beim metastasierten Brustkrebs die Aromatasehemmer der dritten Generation schon seit einigen Jahren ihren Platz in der Firstline-Behandlung haben, sind die drei Substanzvertreter Letrozol (Femara®), Exemestan (Aromasin®) und Anastrozol (Arimidex®) in der adjuvanten Situation erst seit Kürzerem Gegenstand der Fragestellungen grosser klinischer Studien. Im Vergleich zu Tamoxifen, das international noch als etablierter Standard in der endokrinen adjuvanten Behandlung postmenopausaler Patientinnen gilt (weil es, evidenzbasiert, das postoperative Rezidivrisiko um 47% im Vergleich zu Placebo senkt), wird immer mehr deutlich, dass die Aromatasehemmer das Rezidivrisiko noch effektiver senken.

Mono- und sequenzielle Letrozol-Therapie

Jüngst publiziert wurden erste Ergebnisse der weiter laufenden Breast International Group (BIG)-1-98-Studie (1) mit 8010 postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Im randomisierten, doppelblinden Design vergleicht sie die Effektivität von Letrozol und Tamoxifen: Schon nach einem mittleren Follow-up von knapp 26 Monaten zeigte sich, dass die postoperative Letrozol-Gabe das Risiko für ein neues Brustkrebsereignis, insbesondere für Fernmetastasen, hochsignifikant stärker senkt als Tamoxifen. Vier Studienarme waren gebildet worden 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, gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen (Gruppe D).

Die aktuelle Analyse verglich die beiden initial mit Letrozol behandelten und die beiden initial mit Tamoxifen behandelten Gruppen (je etwa 4000 Frauen). Berücksichtigt wurden die Ereignisse bis zum Zeitpunkt des eventuellen Therapiewechsels. Definierte Endpunkte waren Brustkrebsereignisse und die Überlebensrate. Das Ergebnis zu diesem Zeitpunkt: Unter Letrozol trat bei 8,8 Prozent und unter Tamoxifen bei 10,7 Prozent der Frauen ein Brustkrebsereignis (lokale und regionale Rezidive, kontralateraler Brustkrebs, Fernmetastasen Zweitkarzinom) auf. Das hochgerechnete 5-Jahres-Überleben betrug 81,4 versus 84 Prozent. Letrozol verringerte das Risiko eines Ereignisses, welches die krankheitsfreie Phase beendete, gegenüber Tamoxifen hochsignifikant (Hazard Ratio 0,81, $p = 0,003$), insbesondere das Risiko für Fernmetastasen (HR 0,60, $p = 0,001$). Thromboembolien, Endometriumkarzinome und Vaginalblutungen waren unter Tamoxifen, Knochen- und kardiovaskuläre Ereignisse sowie Hypercholesterinämien unter Letrozol wie erwartet häufiger.

Nach diesen Studiendaten war die Rezidivrate unter Letrozol um 3,4 Prozent verringert, verglichen mit Tamoxifen. Die Zahl bezieht sich auf eine Hochrechnung eines fünfjährigen Follow-ups (2). Den

grössten Nutzen zeigten Frauen, die wegen erhöhter Risiken ebenfalls chemotherapeutisch behandelt worden waren beziehungsweise solche mit Lymphknotenbefall. Hinsichtlich der Todesfallrate zeigte sich zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch kein signifikanter Unterschied, auch wenn in der Letrozol-Gruppe weniger Frauen starben.

Vergleich mit anderen Aromatasehemmer-Studien

Die bisherigen Ergebnisse der BIG-1-98-Studie müssen in Zusammenhang mit weiteren Aromatasehemmer-Tamoxifen-Vergleichsstudien in der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs interpretiert werden. Im aktuellen, unabhängigen Kommentar (National Cancer Institute Bethesda/USA [2]) werden die unten genannten fünf Studien als besonders relevant herausgestellt. Diese Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Zahl der Studienteilnehmerinnen, des Hormonrezeptor- und Lymphknotenstatus und der Definition der Ergebnisse. Übereinstimmend zeigen die Studien – insgesamt sind rund 30 000 Frauen eingeschlossen –, dass die Aromatasehemmer, direkt postoperativ oder nach zwei- bis fünfjähriger Tamoxifen-Gabe gegeben, günstiger wirken als Tamoxifen, das heisst zu einem längeren krankheitsfreien Überleben führen. Einige Vergleichsdaten:

- ▲ Die ATAC-Studie (= Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [3]) wurde mit Anastrozol mit einem mittleren Follow-up von 68 Monaten geführt. Unter Anastrozol reduzierte sich bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen die Rezidivrate um 3,7 Prozent. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patientinnen ohne Lymphknotenbefall respektive solche, die keine Chemotherapie erhalten hatten, am meisten profitierten. (In der BIG-1-98-Studie zogen die Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko bzw. lymphknotenpositiver Krankheit und jene nach erfolgter Chemotherapie den grössten Nutzen.)

- ▲ In der MA-17-Studie (4) erhielten die Frauen zuerst fünf Jahre Tamoxifen, dann randomisiert entweder Placebo oder Letrozol. Nach einem mittleren Follow-up von 30 Monaten zeigte sich, dass unter Letrozol das krankheitsfreie Überleben um 4,6 Prozent verbessert war, mit einem Überlebensvorteil aber nur in der lymphknotenpositiven Gruppe.
- ▲ In der IES (= Intergroup Exemestane Study [5]) wurde die Tamoxifen-Therapie über zwei bis drei Jahre, gefolgt von der gleich langen Exemestan-Gabe, mit der Tamoxifen-Standardbehandlung (5 Jahre) verglichen. Nach einem mittleren Follow-up von 30,6 Monaten ergab sich, dass die sequenzielle Therapie das krankheitsfreie Überleben um 4,7 Prozent erhöhte.
- ▲ Der ITA (= Italian Tamoxifen Anastrozol Trial [6]) verglich die zwei bis drei Jahre dauernde Tamoxifen-, gefolgt von der ebenso langen Anastrozol-Behandlung, mit der fünfjährigen Tamoxifen-Therapie. Nach dem durchschnittlichen Follow-up von 36 Monaten war das rezidivfreie Überleben unter der sequenziellen Therapie sogar um 5,8 Prozent verbessert.
- ▲ Die kombinierte Datenanalyse von zwei prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studien, der Australian Breast and Colorectal Cancer Study (8) und der Arimidex-Nolvadex Study (7), verglich die Wirkung der Behandlungen mit Tamoxifen über zwei Jahre, gefolgt von drei Jahren Anastrozol, mit der Tamoxifen-Standardbehandlung (5 Jahre). Das Follow-up über 28 Monate ergab eine ereignisfreie Überlebensrate von 3,1 Prozent unter der sequenziellen Behandlung.

In Bezug auf eine optimale adjuvante endokrine Therapie bei Brustkrebs stellen sich aus diesen Studien eine Reihe noch ungeklärter Fragen (vgl. im Kasten).

Zugeschnittene Therapien nach Subgruppendefinition

Inzwischen wurde erkannt, dass es sich beim primären Mammakarzinom um einen sehr heterogenen Tumor handelt,

Hormonsensitives primäres Mammakarzinom in der Postmenopause – offene Fragen in der adjuvanten endokrinen Therapie

- ▲ Wie lange sollte optimalerweise behandelt werden?
- ▲ Sollte zuerst Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer eingesetzt werden?
- ▲ Ist die sequenzielle Gabe oder die Aromatasehemmer-Monotherapie sinnvoller?
- ▲ Welcher Aromatasehemmer ist für eine definierte Patientinnengruppe am günstigsten?
- ▲ Wirken Aromatasehemmer auch bei prämenopausalen Frauen – nach ovarieller Ablation – günstig?

Quelle: (2)

sodass je nach Subgruppe verschiedene Therapiemodalitäten sinnvoll sind. Die Wissenschaftler sind dabei, solche Subgruppen bei Frauen mit operablem Brustkrebs präzise zu definieren, sodass die Patientinnen eine auf sie zugeschnittene Therapie erhalten und optimal profitieren können.

Dabei ist das individuelle Risiko für therapieassoziierte Begleitwirkungen zu beachten: Thromboembolien, Endometriumkarzinome und Vaginalblutungen unter Tamoxifen, und Osteoporose, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen unter Aromatasehemmern. Die Steigerung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen unter Aromatasehemmern zeigte sich sowohl unter Letrozol in der BIG-1-98-Studie wie auch unter Exemestan in der IES und unter Anastrozol in der ATAC-Studie.

Für eine individuell zugeschnittene endokrine Therapie sind ebenfalls der lymphknotenpositive und östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositive Status sowie weitere Tumormerkmale zu berücksichtigen. Inwieweit die Aromatasehemmer hier unterschiedliche Wirkungen haben, ist gegenwärtig noch weitgehend ungeklärt, aber auch Gegenstand der derzeitigen wissenschaftlichen Evaluation.

Ein Fazit zum heutigen Zeitpunkt: Die endokrine Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium hat bereits vielen Tausenden Frauen das Leben geschenkt (oder auch um viele Jahre verlängert) – sie kann daher als die erfolgreichste und erste zielgerichtete medikamentöse Therapie bei Brustkrebs bezeichnet werden (2). ▲

Quellen:

1. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (26): 2747–2757.
2. Swain, S.: Aromatase Inhibitors – a triumph of translational oncology. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (26): 2807–2808.
3. Howell, A. et al.: Results of the ATAC trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
4. Goss, P.E. et al.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG Ma. 17J. *Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1262–1271.
5. Coombes, R.C. et al.: A randomized 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 bzw. Erratum: 2004; 351: 2641.
6. Boccardo, F. et al.: Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5138–5147.
7. Jakesz, R. et al.: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–462.

Bärbel Hirrlinger