

Adjuvante Langzeittherapie überzeugt

Die postoperative Aromatasehemmung bei Brustkrebs erhält noch mehr Rückenwind: Die neuen, über vierjährigen Follow-up-Daten der BIG-1-98-Studie mit Letrozol (Femara®) versus Tamoxifen sowie weitere Studienresultate, auch in der erweiterten Adjuvanz, bewertete Studienleiter Prof. Beat Thürlimann als Meilensteine für die Praxis. Die Reduktion des Risikos für Fernmetastasen und das verlängerte Überleben durch Letrozol sowie Indikation und Wirksamkeit des Bisphosphonats Zoledronat (Zometa®) im Rahmen der adjuvanten endokrinen Therapie wurden in einem internationalen Symposium erläutert.

Anlässlich der Internationalen St. Galler Brustkrebskonferenz 2007 und dem 30-jährigen Geburtstag der Internationalen Breast Cancer Study Group (IBSCG) erklärte Thürlimann, Chairperson des Kongresses und IBSCG-Präsident, die neuesten Forschungsergebnisse bei endokriner adjuvanter Therapie und ihre Bedeutung für die Praxis: Auf der Behandlungspalette bei hormonsensitivem Brustkrebs postmenopausaler Frauen stehen heute fünf postoperative Optionen, die sich aus den grossen randomisierten kontrollierten Studien mit Tamoxifen und den drei verfügbaren Aromatasehemmern ergeben. Je nach individuellem Risikoprofil ist im Gespräch mit der Patientin als «tailored therapy» auszuwählen zwischen:

- ▲ 5 Jahre Letrozol (Upfront)
- ▲ 5 Jahre Anastrozol (Upfront)
- ▲ 2 bis 3 Jahre Tamoxifen und 2 bis 3 Jahre Anastrozol (Switch)
- ▲ 2 bis 3 Jahre Tamoxifen und 2 bis 3 Jahre Exemestan (Switch)
- ▲ 5 Jahre Tamoxifen und 5 Jahre Letrozol (= erweiterte adjuvante Therapie) oder
- ▲ 5 Jahre Tamoxifen.

Die letzte Option wird laut Thürlimann nur noch bei sehr geringem Rezidivrisiko und gegebenenfalls bei vorbestehenden Muskel-/Skeletterkrankungen angewandt. In der Schweiz ist Letrozol als einziger Aromatasehemmer für die unmittelbare postoperative und auch für die erweiterte Adjuvanz (nach Tamoxifen-Behandlung) zugelassen.

Aktuell in der Diskussion steht ferner der begleitende Knochenschutz bei Brust-

krebspatientinnen: Neue Studienresultate sprechen für eine regelmässige Messung der Knochendichte (BMD) und die rechtzeitige Bisphosphonatgabe ab BMD-Grenzwert (T-Wert unter -2,5). Die Daten zeigen, das Zoledronat den Knochendichteverlust bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium verzögern oder verhindern kann. Möglicherweise kann sogar das Risiko für Knochenmetastasen verringert werden.

Verminderung des Risikos für Frührezidive

Wie Dr. med. Joseph Gligorov, Paris, erläuterte, ist das Rezidivrisiko nach operiertem Brustkrebs nicht zu unterschätzen. Selbst lymphknotennegative Frauen mit sehr kleinen Brusttumoren unter 1 cm und im Stadium I haben postoperativ in den ersten fünf Jahren ein Rezidivrisiko von 10%. Die meisten Rückfälle treten in den ersten eineinhalb bis zwei Jahren auf. Zwei Drittel aller Rezidive sind Fernmetastasen und entwickeln sich insbe-

sondere bei den lymphknotenpositiven Risikopatientinnen in den Jahren 2 und 4 nach Diagnosestellung. Metastasen sind grösster Risikofaktor für das Überleben und bedeutender Therapiekostenfaktor. Lange Zeit bestand die adjuvante Standardtherapie bei Östrogen-positiven Patientinnen in der Postmenopause aus Tamoxifen über fünf Jahren, welche laut Gligorov knapp die Hälfte der Rezidive verhindern kann. Seitdem grosse Studien die Überlegenheit der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen zur Rezidivminderung gezeigt haben, wird bei einem Grossteil der Frauen umgestellt, – entweder direkt postoperativ (Upfront) oder sequenziell (nach 2 bis 3 Jahren Tamoxifen) – dies mit internationalem Konsens.

Die Upfront-Therapien mit Letrozol oder Anastrozol zeigen in den grossen Studien BIG-1-98 und ATAC ein deutlich längeres Überleben als unter Tamoxifen. Die jetzt bekannt gewordenen Resultate des 51-monatigen Follow-ups der BIG-1-98-Studie mit Letrozol (1) (bezüglich der Upfront-Studienarme) bestätigen, so Gligorov, die positiven Resultate der Erstanalyse (nach 26 Monaten Follow-up) (Studiendetails siehe Kasten 2). Im Vergleich zu Tamoxifen zeigten sich signifikante Verringerungen

- ▲ des Rezidivrisikos: um 19% unter Letrozol (17% unter Anastrozol gemäss ATAC)
- ▲ der Fernmetastasen: um 27% unter Letrozol (keine signifikante Reduktion unter Anastrozol gemäss ATAC !)

Kasten 1:

30 Jahre Internationale Breast Cancer Study Group (IBSCG) IBSCG-Präsident Prof. Beat Thürlimann anlässlich des runden Jahrestages auf der Internationalen St. Galler Brustkrebskonferenz:

Die Studiengruppe, sehr multikulturell geprägt und heute mit onkologischen Chirurgen, Strahlentherapeuten und medizinischen Onkologen aus weltweit 13 Sprachregionen vertreten, hat als eine der ersten Forschergruppen die Lebensqualität der Frau in den Mittelpunkt gestellt. Die IBSCG hatte/hat grossen Einfluss auf die Entstehung und Arbeit der St. Galler Konsensuskonferenzen. Sie liefert einen grossen wissenschaftlichen «Output» an klinischen Studien: aktuell laufen weltweit 34 Studien, 14 befinden sich in der Analyse. Das Koordinationszentrum befindet sich in Bern.

Die laufende BIG-1-98-Studie ist eine der wichtigsten Kooperationen: 40 Studiengruppen in 27 Ländern der Erde arbeiten hierbei zusammen. 600 von 8000 teilnehmenden Brustkrebspatientinnen leben in der Schweiz.

- ▲ früher Fernmetastasen (Jahr 1 und 2) um 30% (!) unter Letrozol (unter Anastrozol nur 7% gemäss ATAC).

Die laufende FACE-Studie (= Femara vs. Anastrozol Clinical Evaluation) (2) vergleicht die Upfront-Behandlung mit Letrozol versus Anastrozol bei lymphknotenpositiven Patientinnen (Kasten 3). Gefragt wird, wie wirksam die beiden nichtsteroidalen Aromatasehemmer bei der Reduktion des Rezidivrisikos sind. Diese randomisierte Phase-III-Studie wird international an 250 Zentren durchgeführt und vergleicht Wirksam- und Verträglichkeit der beiden Medikamente bei 4000 lymphknotenpositiven Patientinnen in der Postmenopause. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, das Letrozol im Plasma und Tumorgewebe der Frauen stärker Östrogen-supprimierend als Anastrozol und damit potenter wirkt. Erste klinische Ergebnisse sollen in San Antonio Ende 2007 vorgestellt werden.

In einer Reihe weiterer Studien zur endokrinen Adjuvanz wurde die Wirksamkeit der sequenziellen Therapie (Tamoxifen, dann Aromatasehemmer) untersucht: In allen Studien – mit Exemestan (IES), Anastrozol (ATAC) und Letrozol (laufende BIG-1-98) durchgeführt – hat sich bisher ergeben, dass die Umstellung (switch) auf einen Aromatasehemmer nach zwei bis drei Jahren ein längeres Überleben bringt als die fortgesetzte Tamoxifen-Behandlung. In diesem Setting sind aber nur Frauen eingeschlossen, die keine frühen Rezidive erlitten (somit besteht keine Vergleichbarkeit zu Upfront-Therapiestudien). Laut Gligorov deuten vorliegende Daten aber darauf hin, dass eine Upfront-Therapie mit Letrozol wegen der deutlich verringerten Metastasenbildung bessere Überlebenschancen als eine sequenzielle Behandlung bietet.

Langzeitnutzen der erweiterten Adjuvanz

Tamoxifen wird wegen nachlassender Wirksamkeit und möglicher schwerer Nebenwirkungen (v.a. Thromboembolie und Endometriumkarzinom) nicht mehr als fünf Jahre gegeben. Circa 18% der Frauen sterben innerhalb der folgenden zehn Jahre aufgrund von Fernmetastasen an Brustkrebs, sagte Prof. Dr. med. Paul Goss, Boston/USA. Die von ihm geleitete MA.17-Studie (Kasten 4) verglich

Aktuelle Phase-III-Studien mit Letrozol

Kasten 2:

BIG 1-98-Studie: 51 Monate Follow-up (1)

(BIG = Breast International Group)

- ▲ Studiendesign: multinational, randomisiert, doppelblind kontrolliert an über 8000 postmenopausalen Frauen mit hormonsensitivem operiertem Brustkrebs. Vergleich der Wirksam- und Verträglichkeit in 4 Studienarmen:

Adjuvante Upfront-Monotherapien über 5 Jahre:

Gruppe 1: **Tamoxifen**; Gruppe 2: **Letrozol**

Adjuvante sequenzielle Therapien über 2, dann 3 Jahre:

Gruppe 3: **Tamoxifen/Letrozol**; Gruppe 4: **Letrozol/Tamoxifen**

- ▲ Fragestellung: Kann Letrozol allein oder im Wechsel mit Tamoxifen das Rückfallrisiko im Vergleich zu Tamoxifen allein reduzieren?

▲ Erste Analysen:

2005: erste Zwischenanalyse nach 26 Monaten

2007: Follow-up nach 51 Monaten:

= Analyse der Upfront-Monotherapiegruppen (knapp 500 Frauen)

Resultate (1):

Endpunkte	Hazard Ratio (Letrozol versus Tamoxifen)	Risikoreduktion	p-Wert
Primärer Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (DFS)	0,82	18% signifikant	0,007
Sekundärer Endpunkt: Metastatenfreies Überleben (DDFS)	0,81	19% signifikant	0,03
Gesamtüberleben (OS)	0,91	9% nicht signifikant	0,35

Kasten 3:

FACE-Studie (2)

(FACE = Femara vs. Anastrozol Clinical Evaluation)

- ▲ Studiendesign: multinational, randomisiert, doppelblind kontrolliert an zirka 4000 lymphknotenpositiven Frauen mit hormonsensitivem operiertem Brustkrebs in der Postmenopause.

2 Studienarme: Vergleich der Upfront-Behandlung mit Letrozol versus Anastrozol

- ▲ Fragestellung: Wie wirksam verringern die beiden nichtsteroidalen Aromatasehemmer das Rezidivrisiko bei hoch gefährdeten Brustkrebspatientinnen?

- ▲ Erste Resultate weisen darauf hin, dass Letrozol potenter wirkt. (Erste klinische Ergebnisse werden Ende 2007 erwartet.)

Kasten 4:

MA.17-Studie (3)

- ▲ Studiendesign: multinational, randomisiert, doppelblind kontrolliert an 5200 Frauen mit hormonsensitivem operiertem Brustkrebs in der Postmenopause nach Tamoxifen-Behandlung während 5 Jahren.

Erweiterte adjuvante Therapie: 5 Jahre Letrozol versus Placebo

- ▲ Fragestellung: Wie wirksam vermag eine erweiterte Adjuvanz mit Letrozol Rezidive verringern?

- ▲ Resultate: frühzeitige Entblindung nach median 2,4 Jahren wegen hochsignifikanter Resultate in der Letrozol-Gruppe.

- ▲ Reanalyse 2006: Reduktion des Rezidivrisikos um 69%, für Fernmetastasen um 72% (vs. Placebo)

die Wirksam- und Verträglichkeit der erweiterten adjuvanten Therapie mit Letrozol versus Placebo nach Beendigung der fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung. Der Studienleiter erläuterte die Resultate der Reanalyse (3): Die kontrollierte Studie, 2003 vorzeitig (nach median 2,4 Jahren)

wegen hochsignifikanter Resultate zugunsten der Letrozol-Gruppe entblindet, hatte eine hochsignifikante Risikoreduktion für Fernmetastasen um 40%, in gleicher Höhe für Lokalrezidive und für neue Brusttumoren sowie ein vermindertes Sterberisiko um 39% ergeben. Die Ana-

lyse nach der Entblinding (73% der Frauen wechselten daraufhin auf Letrozol) zeigte, dass der Nutzen umso stärker ist, je länger Letrozol gegeben wird: Das Risiko für Rezidive war um 69% und für Fernmetastasen um 72% reduziert gegenüber Placebo.

Ähnliche Studien in der erweiterten Adjuvanz mit Anastrozol und Exemestan zeigten ebenfalls eine Verringerung der Rückfälle, liefen aber kürzer und ergaben kein verlängertes Gesamtüberleben. Goss empfiehlt aufgrund der Ma.17-Studien Frauen, die nach ein- bis fünfjähriger Tamoxifen-Einnahme rezidivfrei sind, die erweiterte Adjuvanz mit Letrozol über noch einmal fünf Jahre – immer unter Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten.

Langzeitsicherheit der Aromatasehemmung

Ausführliche Studienanalysen der Nebenwirkungen unter Aromatasehemmer haben laut Prof. Kathleen Prichard, Toronto/Kanada, ergeben, dass unerwünschte Begleitwirkungen aufgrund der sehr starken Östrogen-Deprivation in der Regel vorhersehbar und therapierbar sind. Es handelt sich meist um klimakterische Symptome (v.a. Hitzewallungen) und Muskel-Skelett-Erkrankungen. Tamoxifen, welches nicht nur Östrogen-antagonistische, sondern auch -agonistische Teilwirkungen hat, geht dagegen mit insgesamt seltenen, aber potenziell lebensbedrohlichen Begleitwirkungen wie Thromboembolie und Endometriumkarzinom einher. Die etwas niedrigeren Fallzahlen an kardiovaskulären Ereignissen und Hypercholesterolemien in Tamoxifen-Studienarmen scheinen durch die östrogene Restwirkung des Tamoxifens bedingt zu sein. Der Knochendichteverlust unter der Aromatasehemmung könne, so Prichard durch eine begleitende Bisphosphonattherapie, ausgeglichen werden, wie die Z-FAST-Studie mit Letrozol und dem Bisphosphonat Zoledronsäure jüngst gezeigt hat.

Prävention des Knochenverlustes

Gemäss Prof. Dr. med. Peyman Hadji, Marburg/Deutschland, sind postmenopausale Frauen mit Brustkrebs stärker als gleichaltrige gesunde Frauen gefährdet, Knochenfrakturen zu erleiden, und

zwar unabhängig von ihrer anfänglichen Knochenmineraldichte (BMD). Zudem führen sowohl Chemotherapie als auch alle Aromatasehemmer mit steigender Therapiedauer zu Verlust an Knochenqualität, sagte Hadji. Die Therapie die zur Behandlung der Osteoporose (bzw. ab einen T-Score \leq 2,5) eingesetzt wird, reiche dabei nicht zur Frakturprävention bei diesen Patienten aus. Intravenöses Zoledronat vermag bei Frauen unter Aromatasehemmertherapie signifikant Knochendichteverlust zu verringern oder sogar zu verhindern, wie neueste Studien gezeigt haben. In der Z-FAST-Studie (4) erhielten postmenopausale Patientinnen unter adjuvanter Letrozol-Behandlung randomisiert entweder gleich mit Beginn der Aromatasehemmergabe begleitend intravenöses Zoledronat (4 mg alle 6 Monate) (Gruppe 1: Upfront Zoledronat-Therapie) oder erst zu einem späteren Zeitpunkt (Gruppe 2: Delayed Zoledronat-Therapie). Diese zweite Gruppe erhielt das Bisphosphonat erst, wenn der T-Wert der Lendenwirbelsäule oder Hüfte unter -2,0 sank oder eine nicht traumatische Fraktur auftrat. Die Resultate: Nach zwölf Monaten war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule in der Upfront-Gruppe um 4,4% höher als in der Vergleichsgruppe und an der Hüfte um 3,3% höher. Bei Frauen die von Beginn an Zoledronat erhalten hatten, stieg die Knochendichte um 1,9% an der Wirbelsäule und 1,3% an der Hüfte, während bei der Delayed-Gruppe oder den Frauen, die kein Zoledronat erhielten, die Knochendichte um 2,4% an der Wirbelsäule und 1,98% an der Hüfte sank ($p = 0001$). Bezüglich der Knochenmarker waren die Unterschiede nach zwölf Monaten ebenfalls signifikant. In der Upfront-Gruppe waren die mittlere Konzentrationen des N-Telopeptids NTX, um 15,1% und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase BASP, um 8,8% gesenkt. Die Konzentrationen stiegen dagegen in der Gruppe 2, NTX um 19,9% und BASP um 24,3%. Weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse; Langzeitbeobachtungen sind geplant. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt bereits die Bisphosphonatgabe zur Prävention des Aromatasehemmer-assoziierten Knochenverlusts ab einem T-Wert unter -2,5 (4).

Prävention von Skelettkomplikationen und Knochenmetastasen

Wie Prof. Luis Costa, Lissabon/Portugal, ausführte, können Bisphosphonate zu dem Skelettkomplikationen wie pathologische Frakturen, Knochenschmerz, Bedarf an palliativer Radiotherapie und Chirurgie, sowie das Auftreten von Hyperkalzämien verringern. Zoledronat hat sich dabei als sehr wirksam erwiesen, und ist als einziges Bisphosphonat für die Prävention von Skelettkomplikationen bei allen soliden Tumoren und multiplem Myelom zugelassen. (5–7) ▲

Bärbel Hirle

Quellen:

Medienorientierung anlässlich der 10th International Conference Primary Therapy of Early Breast Cancer St. Gallen, 15. März 2007.

Symposium «Reducing risks in breast cancer: Use of aromatase inhibitors and bisphosphonates» (Chair: Matti Aapro). Organisiert von Novartis Oncology. St. Gallen, 16. März 2007.

Referenzen:

- (1) Coates AS., Keshaviah A., Thurlimann B., et al.: Five Years of Letrozole Compared With Tamoxifen As Initial Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: Update of Study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; JCO.2006.08.8617.
- (2) Geisler J. et al.: Letrozole tablets suppress tissue and plasma estradiol (E2), estrone and estrone sulfate levels more effectively than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium #103 (2006)*. Siehe auch: Abstract 17. *St. Gallen Oncology Conference* 2007.
- (3) Robert N.J., Goss P.E. et al.: Updated analysis of NCIC CTG (letrozole vs. placebo to letrozol vs. placebo) MA.17 post unblinding. *J. Clin.Oncol.* (Meeting abstracts) 2006; 24: 550.
- (4) Brufsky A. et al.: Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole – induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J. Clin.Oncol.* 2007; 25: 829–836.
- (5) Rosen A. et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma, *Cancer* 2003; 98(8): 1735–1744.
- (6) Rosen L.S. et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer* 2004; 100(12): 2613–2621.
- (7) Saad F. et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic prostate cancer. *J Nat Canc Inst* 2004; 96(11): 879–882.