



In dieser Rubrik werden neue Studien* zum jeweiligen Fokusthema vorgestellt, welche die SAKK durchgeführt hat. Die Schweizerische Non-Profit-Organisation möchte auf die praktische Bedeutung der Studienresultate für den klinischen Alltag hinweisen.

Weitere Infos zur SAKK: www.sakk.ch

*(Studienauswahl: Thürlimann)



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Kantonsspital St. Gallen
Leiter Brustzentrum St. Gallen
Präsident der SAKK
E-Mail: beat.thuerlimann@sakk.ch

Brustkrebs: internationale klinische Studien mit Beteiligung der SAKK

Adjuvante Therapie

Welche Patientinnen profitieren am meisten von Aromatasehemmern?

Laut einer neuen Subgruppenanalyse der BIG-1-98-Studie (Letrozol- vs. Tamoxifensequenzen) profitieren besonders Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko von einer Letrozoltherapie.

Bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs in der Frühphase sind in der Regel Aromatasehemmer wirksamer als Tamoxifen, und zwar in der initialen wie der sequenziellen Therapie. Sowohl Kostengründe als auch Kontraindikationen aufgrund jeweils spezifischer Nebenwirkungen führten zu der Fragestellung, ob bei definierten Subgruppen Aromatasehemmer prädiktiv für die Rezidivprävention sind.

Im Rahmen der Studie Breast International Group 1-98 (BIG 1-98) waren 6182 Frauen in vier Gruppen randomisiert, in denen Letrozol und Tamoxifen in Sequenztherapien miteinander verglichen wurden. 5177 (84%) der Patientinnen waren zentral bestätigt östrogenrezeptorpositiv.

Prognosefaktoren in der Analyse

Die neue Studie untersuchte, ob die Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor-, HER2- und Ki-67-Positivität jeweils allein oder in Kombination mit anderen prognostischen

Faktoren für die Letrozoleffektivität im Rahmen jeder Therapiesequenz prädiktiv ist. Es ergab sich, dass keiner dieser Biomarker allein mit signifikant unterschiedlichen Therapiewirkungen verbunden ist. Bei der kombinierten Risikofaktorbestimmung (composite measure) liessen sich drei Kategorien für das prognostische Risiko voneinander abgrenzen. Hierbei wurden für die vier Therapiegruppen Prozentangaben für die 5-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet (vgl. *Tabelle*).

Die Studienleiter folgern, dass die Bestimmung kombinierter Risiken (composite measure of risk) aufschlussreicher für die Therapiewahl ist als die Bestimmung individueller Biomarker. Dabei wird für Hochri-

sikopatientinnen die Gabe des Aromatasehemmers Letrozol deutlich befürwortet. Ein Qualitätskontrollprogramm ist für die Zuverlässigkeit der Bestimmung der prognostischen und prädiktiven Faktoren essenziell.

hir

Quelle:

Viale G, Regan MM, Dell'orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB, Macgrogan G, Forbes JF, Paridaens RJ, Colleoni M, Láng I, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Gelber RD, Price KN, Goldhirsch A, Gusterson BA, Coates AS; for the BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups: Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol*. 2011 Feb 18. (Epub ahead of print).

Tabelle:

Geschätzte krankheitsfreie 5-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit (BIG 1-98)

Therapie	niedrigstes Rezidivrisiko	mittleres Risiko	höchstes Risiko
Letrozol-Monotherapie (B):	96%	90%	80%
Letrozol Tamoxifen (D):	94%	91%	76%
Tamoxifen/Letrozol (C):	93%	93%	74%
Tamoxifen-Monotherapie (A):	94%	86%	69%

(A bis D = Therapiegruppen, jeweils über 5 Jahre; Sequenztherapien über 2, dann 3 Jahre).

Nachsorge/adjuvante endokrine Therapie

Verschlechtert sich die kognitive Funktion therapiebedingt?

Laut einer weiteren neuen Subgruppenanalyse der BIG-1-98-Studie (Letrozol- vs. Tamoxifensequenzen resp. -monotherapien) ist eine kognitive Verschlechterung unter fünfjähriger adjuvanter Hormontherapie nach Behandlungsabschluss reversibel.

Eine adjuvante Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen nach frühem Brustkrebs kann gemäss mehreren Studien im Therapieverlauf in einigen Fällen zur Verschlechterung kognitiver Funktionen führen – unter Tamoxifen stärker als unter Aromatasehemmer. Relevant ist dies insofern, da die meisten postmenopausalen Brustkrebspatientinnen hormonrezeptorpositiv sind und daher die endokrine Therapie erhalten.

Erste Studie zu dieser Frage

Eine Subanalyse der BIG-1-98-Studie untersuchte daher als erste Studie zu dieser Fragestellung, ob sich bei betroffenen Frauen die kognitive Funktion nach Absetzen der fünfjährigen Tamoxifen- respektive

Letrozoltherapie wieder bessert. Mithilfe computerunterstützter Tests wurde die kognitive Funktion im fünften Therapiejahr (Y5) und ein Jahr nach Behandlungsabschluss (Y6) gemessen. Die Testwerte wurden nach altersspezifischen Normen standardisiert und Veränderungen mittels «Wilcoxon signed-rank test» bestimmt. Zu den Tests gehörten die Schnelligkeit der Psychomotorik, die visuelle Aufmerksamkeit und das visuelle und verbale Lernen und Gedächtnis. Von den betroffenen 125 Frauen in der gesamten Studie konnten die Werte von 100 Frauen ausgewertet werden.

Bessere Werte unter Letrozol

Im ersten Vergleich wurden die Unterschiede bei den Frauen unter überwiegend adjuvanter Letrozol (Gruppen B+C, s.o.; n = 65) und unter überwiegendem Tamoxifen (Gruppen A+D, s.o.; n = 55) ermittelt. Hier bestätigte sich, dass Patientinnen in den Letrozolgruppen im fünften Therapiejahr eine bessere gesamthafte Kognition aufweisen als diejenigen unter überwiegendem Tamoxifen, was vermuten lässt, dass eine beeinträchtigte Kognition keine

Nebenwirkung von Aromatasehemmern ist.

Im weiteren Vergleich zeigte sich in allen Gruppen, dass sich die kognitive Funktion von Y5 auf Y6 signifikant verbessert hat (Effektgrösse 0,53; $p < 0,0001$).

Die Studienleiter kommentieren, dass die kognitive Funktion nicht vor Beginn der adjuvanter Therapie bestimmt wurde, sodass Veränderungen unter der fünfjährigen Therapie und danach nicht endgültig bestimmbar sind. Laut den Resultaten sind eingetretene kognitive Veränderungen aber mindestens teilweise nach Therapieende mit Tamoxifen und Letrozol reversibel.

hir

Quelle:

Phillips KA, Ribi K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, Thürlimann B, Cardoso F, Pagani O, Coates AS, Goldhirsch A, Price KN, Gelber RD, Bernhard J.: Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:221–226.