

Exemestan in der Adjuvanz

Die Erfolgsstory der Aromatasehemmer bei primärem Brustkrebs in der Postmenopause setzt sich fort: Eine Vergleichsstudie zeigte jetzt, dass schon nach zirka zweieinhalbjähriger Tamoxifen-Adjuvanz die Weiterbehandlung mit Exemestan gegenüber Tamoxifen das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert. Wie seine Verwandten Anastrozol und Letrozol erweist sich Exemestan damit dem postoperativen Tamoxifen-Standard in verschiedener Hinsicht als überlegen.

Als internationaler Standard in der Therapie von postmenopausalen Patientinnen mit primärem Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs gilt die etwa fünfjährige postoperative Tamoxifen-Gabe. Nachgewiesen ist, dass durch diese Behandlung das Rezidivrisiko um 47 Prozent und das Todesfallrisiko um 26 Prozent gegenüber Placebo gesenkt wird. Eine alternative endokrine Therapie mit den oralen Aromatasehemmern Anastrozol, Letrozol und Exemestan hat sich in vielen Fällen bei Rezidiven und verbleibenden Östrogenrezeptoren als wirksam erwiesen. Der irreversible steroidale Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin[®]) hemmt die Aromatase in vivo um 98 Prozent und wirkt antitumoral selbst bei Frauen, die auf die oralen reversiblen nichtsteroidalen Drittgenerations-Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol nicht ansprechen.

Gross angelegte doppelblinde Vergleichsstudie

Die Studiengruppe prüfte im randomisierten Doppelblinddesign einer internationalen Phase-III-Studie, ob Exemestan bei Frauen, die nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Adjuvanz rezidivfrei waren, das krankheitsfreie Überleben verglichen mit fortgesetzter Tamoxifen-Gabe verlängern kann.

Die eingeschlossenen 4742 Patientinnen aus 37 Staaten erhielten im Anschluss an ihre zwei- bis dreijährige Tamoxifen-Behandlung und nach Randomisierung entweder oral 25 mg Exemestan oder 20 mg Tamoxifen täglich für weitere zwei bis drei Jahre. Ausgeschlossen waren Frauen mit

negativem Östrogenrezeptorstatus, Lokalrezidiven oder Fernmetastasen seit der Diagnose, und vor allem solche mit ausgeprägten Problemen des Knochenapparates, kardialen und endokrinen Störungen, einer HRT bis zu vier Wochen vor der Randomisierung sowie vorangegangenen Neoplasien.

Ein Drittel weniger Rezidive und neue Karzinome

Die Interimsanalyse nach durchschnittlich 30,6 Monaten zeigte 449 erste Ereignisse (lokale Rezidive, Metastasen, kontralateraler Brustkrebs oder Tod), davon 183 in der Exemestan- und 266 in der Tamoxifen-Gruppe. Errechnet wurde daraus eine Risikoreduktion um 32 Prozent und eine «adjusted hazard ratio» von 0,67 (95%-KI, 0,56–0,82) für das krankheitsfreie Überleben unter Exemestan gegenüber Tamoxifen drei Jahre nach der Randomisierung. Unter Exemestan (versus Tamoxifen) kam es zu 21 (vs. 33) lokalen Rezidiven, 114 (vs. 174) Fernmetastasen, und 9 Fällen von kontralateralen primären Mammakarzinomen (vs. 20). Das Gesamtüberleben war nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen; es kam zu 93 Todesfällen in der Studien- und 106 in der Vergleichsgruppe. Schwere toxische Wirkungen unter Exemestan waren selten. Häufiger als unter Tamoxifen kam es unter dem Studienpräparat zu Osteoporose (171 vs. 134 Frauen), zu Arthralgie (124 vs. 85) und Diarrhö (110 vs. 54 Frauen), wohingegen unter Tamoxifen vor allem gynäkologische Symptome (211 vs. 135), Muskelkrämpfe (102 vs. 64) und thromboembolische Erkrankungen (100 vs. 54) öfter vor-

kamen. Sekundäre primäre Karzinome, vor allem Endometrium- und Lungenkarzinome, traten unter Exemestan deutlich seltener auf.

Umstellung als mögliche neue Option

Diese Ergebnisse zeigen, dass nach zwei- bis dreijähriger Tamoxifen-Adjuvanz die Umstellung auf Exemestan – verglichen mit der fortgeführten Tamoxifen-Standardtherapie – für weitere drei Jahre statistisch und klinisch signifikante Überlebensvorteile bringt. Gerade auch aufgrund der ermutigenden Ergebnisse der neuen Studien mit Anastrozol (ATAC-Studie, [2]) und Letrozol (Studie Goss et al., [3]) erscheint eine Umstellung auf Aromatasehemmer nach einigen Jahren postoperativem Tamoxifen sinnvoll. Hierfür geben die Autoren mehrere Gründe an:

1. Viele Patientinnen haben ein Rezidiv und sterben an metastasierender Krankheit innerhalb von fünf Jahren nach der Erstdiagnose.
2. Eine Resistenz auf Tamoxifen tritt bereits nach 12 bis 18 Monaten auf. Bei

merksätze

- ▲ Der irreversible steroidale Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin[®]) hemmt die Aromatase in vivo um 98 Prozent.
- ▲ In der Vergleichsstudie wurden unter Exemestan signifikant weniger lokale Rezidive, Metastasen, kontralateraler Brustkrebs und ein insgesamt längeres krankheitsfreies Überleben erreicht als unter Tamoxifen in der Adjuvanz.
- ▲ Die Umstellung auf Aromatasehemmer nach zwei oder drei Jahren Tamoxifen-Adjuvanz erscheint sinnvoll und sollte in weiteren Studien geklärt werden.

einigen Patientinnen kann Tamoxifen als Agonist wirken.

3. Schwere Nebenwirkungen des Tamoxifens, darunter Thromboembolie und Uteruskarzinom, können bei Langzeittherapie auftreten.
4. Da Tamoxifen die Knochenresorption verringern kann, ist die Vorbehandlung mit dieser Substanz sinnvoll, da

sie die (unter Aromatasehemmern verstärkte) Osteopenie verringert. ▲

Bärbel Hirrlinger

Quelle:

1. Coombes, R.Ch.: A randomized trial of Exemestan after 2 to 3 years of Tamoxifen therapy in postmenopausal women. *NEJM* 2004; 350: 1081–1092.

2. Baum, M. et al.: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen alone for adjuvant therapy of postmenopausal women with early breast cancer (ATAC). *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.

3. Goss, P.E. et al.: A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after 5 years of Tamoxifen therapy for early stage cancer. *NEJM* 2003; 349: 1793–1802.

Non-Hodgkin-Lymphome

Radioimmuntherapie – die jüngste Waffe

Monoklonale Antikörper (MAK) wurden bereits vor 30 Jahren erstmals produziert. Doch die anfängliche Euphorie über diese in der Laienpresse als «Penizillin gegen Krebs» apostrophierten Substanzen liess bald nach. Erst in den letzten Jahren hat sich die Therapie mit MAK wieder zu einer viel versprechenden Methode entwickelt. In diesen Rahmen von Neuentwicklungen gehört auch die Radioimmuntherapie (RIT) zur Behandlung von bestimmten Arten von Krebs, vor allem von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) vom B-Zell-Typ.

auch morphologische, immunologische und genetische Faktoren einbezogen. Die aktuell gültige WHO/REAL (Revised European-American Lymphoma)-Klassifikation trägt dem Bedürfnis nach Differenzierung auch nach therapeutischen Kriterien Rechnung. Sie hat beispielsweise erlaubt, das Mantelzell-Lymphom, eine aggressive, chemoresistente Variante der NHL, die früher einer anderen Gruppe zugeordnet und dementsprechend nicht adäquat behandelt worden war, als eigenständige Entität zu identifizieren. Ein wichtiges Ziel des seit

Voraussetzung für die Fortschritte bei der Therapie der Non-Hodgkin-Lym-

phome war die Entwicklung eines Klassifikationssystems, das neben klinischen

B-Zell-Lymphome – Klassifikation

Klassifikation	Häufigkeit (%) unter allen B- und T-Zell-NHL	REAL-Klassifizierung	WHO-Klasse
B-Zell-CLL/ Kleinzellig lymphozytische Leukämie	6	indolent	low grade
Marginal zone, Mantel-Zell-Typ	7,6	indolent	low grade
Marginal zone, nodal	1,8	indolent	low grade
Folikuläres Lymphom	22		
Grad 1, kleinzellig	9,5	indolent	low grade
Grad 2, gemischte Histologie	6,2	indolent	low grade
Folikuläres Lymphom	6,4	aggressiv	high grade
Grad 3, grossellig			
Diffus grosszelliges B-Zell	30,6	aggressiv	high grade
Mantelzell	6	aggressiv	high grade
Lymphoplasmazytoid	1,2	aggressiv	high grade

den Neunzigerjahren gültigen Klassifizierungssystem ist es, die unterschiedlich typisierten NHL-Typen einer optimalen Therapie zuführen zu können.

Noch sind allerdings die therapeutischen Möglichkeiten bei NHL sehr unbefriedigend. Im Speziellen bleiben die langsam wachsenden so genannt indolenten Lymphome grundsätzlich unheilbar. Zwar sind mittels Chemo- und Radiotherapie sowie mit unmarkierten MAK wie Rituximab (MabThera[®]), allein oder in Kombination als so genannte Chemoimmuntherapie, wiederholt (wenn auch eher selten) komplette Remissionen zu erzielen, doch die Rezidive treten danach in immer kürzeren Abständen auf. Hoffnung versprechen kombinierte Therapie-regimes mit Fludarabin (Fludara[®]) als wesentlicher Komponente. Bis zu 75 Prozent komplette Remissionen sollen damit zu erzielen sein.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Eine weitere viel versprechende therapeutische Option bei den indolenten Lymphomen ist die Radioimmuntherapie, entweder mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan oder J-131-Tositumomab. Sie nutzt zum einen die Spezifität der gegen CD 20 gerichteten MAK und zum andern die Strahlensensitivität dieser Tumoren aus. Bei der RIT mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan werden MAK, die spezifisch am Oberflächen-Antigen CD 20 andocken, mit dem Radioisotop Yttrium-90 gekoppelt und in die Blutbahn eingebracht. Die MAK mit ihrer strahlenden Last setzen sich auf der Oberfläche der malignen Zellen fest; in der Folge zerstört die emittierte reine Betastrahlung mit einem Radius von 100 bis 150 Zellen nicht nur die vom Antikörper besetzte Zelle selber, sondern infolge des «Cross-fire»-Effekts auch die benachbarten Tumorzellen, ohne wie bei der konventionellen Bestrahlung gesundes Gewebe in relevantem Mass zu schädigen. CD 20 kommt vor allem auf den Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen vor, speziell den B-Zell-Lymphomen.

Wichtige Studien mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin[®])

In einer Studie an 143 Patienten mit rezidivierenden oder refraktären CD-20-positiven folliculären Low-grade-Non-Hodgkin-Lymphomen verglichen Thomas E. Witzig et al. die Wirksamkeit einer konventionellen Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab mit jener einer Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan. Rituximab wurde in einer Dosis von 375 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich während vier Wochen intravenös verabreicht. Die Therapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan bestand aus einer einmaligen intravenösen Gabe (Kurzinjektion), entsprechend 0,4 mCi/kg Körpergewicht. Die Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan-Patienten wurden zudem mit zwei Dosen zu 250 mg Rituximab vorbehandelt und erhielten eine Woche vorher eine Dosis Indium-111-Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zur Bildgebung und Dosimetrie. Primärer Endpunkt war die Response-Rate (ORR = Overall Response Rate). Die Ergebnisse: Die ORR erreichte unter Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan 80 Prozent, gegenüber lediglich 56 Prozent mit Rituximab. Komplette Remissionen waren bei 30 Prozent im Vergleich zu lediglich 16 Prozent der Fälle zu beobachten. Dauerhafte komplette Remissionen (über sechs Monate anhaltend) gab es bei 64 versus 47 Prozent. Kein Unterschied bestand hingegen bei der Zeit bis zum Wiederauftreten der Krankheit. Die Verträglichkeit von Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan war sehr gut.

Thomas E. Witzig et al.: *J Clin Oncology* 2002, 20, No. 10: 2453–2463.

Thomas E. Witzig et al. stellte in einer Posterpräsentation drei klinische Studien mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan vor (Phase I/II, II und III). Die ORR betragen zwischen 73 und 83 Prozent, komplette Remissionen traten bei 29, 47 und 34 Prozent der Patienten ein, anhaltende komplette Remissionen mit einer zum Berichtszeitpunkt medianen Dauer von 62,1, 41,2 bzw. 42,2 Monaten waren bei 19, 14 und 32 Prozent der Patienten zu beobachten. Einzelne Patienten wiesen eine mehr als fünf Jahre andauernde Remission auf.

Präsentation am Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology, Mai 2003, in Chicago

Die RIT führt zwar wie die üblichen Chemotherapieregime auch zu einer Knochenmarksdepression mit einer kritischen Thrombopenie nach fünf bis acht Wochen, allerdings in weitaus geringerem Mass. Die allgemeinen Nebenwirkungen sind ebenfalls deutlich weniger belastend. Sowohl mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan als auch mit J-131-Tositumomab liessen sich in Phase-I- und -II-Studien bis zu 95 Prozent Responderaten beobachten. Bei einem erheblichen Teil der Patienten mit Rezidiven nach Chemotherapie liessen sich inzwischen jahrelang anhaltende komplette Remissionen erzielen. Vieles deutet dar-

auf hin, dass der möglichst frühzeitige Einsatz von Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan oder J-131-Tositumomab von Vorteil wäre. Noch ist die RIT beim indolenten Lymphom allerdings nicht als First-line-Therapie zugelassen. Hier wird man weitere Studien und allenfalls auch pharmakoökonomische Überlegungen abwarten müssen. ▲

Richard Altorf

Quellen: *Leukemia & Lymphoma, Supplementum 4 to Volume 44 (2003)*, sowie Referate anlässlich einer Medienpräsentation der Firma Schering (Schweiz) AG vom 21. April 2004 in Zürich.

«Die Radioimmuntherapie dürfte ein grosses Therapiepotenzial haben»



Dr. med. Geoffrey Delmore,
Onkologie FMH, Leitender
Arzt, Kantonsspital Frauenfeld,
im Interview

«Schweizer Zeitschrift für Onkologie»: Herr Dr. Delmore, bei welchen Tumorarten ist Ibritumomab-Tiuxetan zur Zeit zugelassen, und bei welchen Tumoren sehen Sie künftig gute Chancen?

Geoffrey Delmore: Zevalin ist derzeit bei uns zur Therapie des CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen, welches auf konventionelle Therapien nicht (mehr) anspricht. Sicher wäre die Therapie auch bei weiteren CD20-positiven Lymphomen (z.B. Mantelzell-Lymphom, grosszellig diffuses Lymphom, etc.) wirksam, was teils schon in Studien belegt ist.

Sind mit Ibritumomab-Tiuxetan Heilungen möglich, oder bleibt es ein palliativ eingesetztes Präparat?

Delmore: Es ist noch zu früh, um diese Frage klar beantworten zu können. Immerhin befinden sich mehrere mit Zevalin behandelte Patienten mit follikulärem Lymphom seit über sechs Jahren in Vollremission, was bemerkenswert ist!

Welches sind Ihre längsten Beobachtungen? Können Sie einen beispielhaften Fall schildern?

Delmore: Zevalin ist erst vor einigen Tagen in der Schweiz zugelassen worden. Wir werden unseren ersten Patienten (der erste Patient ausserhalb einer Studie in der Schweiz überhaupt) mit Mantelzell-Lymphom demnächst therapieren. Die Substanz wird hoffentlich in nächster Zeit auch kassenzulässig werden.

Welche weiteren Anwendungen für die Radioimmuntherapie (RIT) gibt es bereits (in Studien, noch nicht von der swissmedic zugelassen)? Wie sehen Sie die Zukunft der Radioimmuntherapie?

Delmore: Meines Wissens laufen an vier Tumorzentren in der Schweiz Studien mit RIT. Zevalin ist die derzeit einzige zuge-

lassene RIT dieser Art in der Schweiz. Die RIT dürfte ein grosses Therapiepotenzial besitzen, da sie tumor gezielt unter Schonung des gesunden Gewebes verabreicht werden kann und für den Patienten angenehm ist (einmalige Applikation, meist ambulant, relativ wenig Nebenwirkungen). Wahrscheinlich ist die RIT beim follikulären Non-Hodgkin-Lymphom derzeit die wirksamste Therapie. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Zevalin auch bei massiv (inklusive Rituximab-) vorbehandelten Patienten eine tumorhemmende Wirkung zeigt.

Die Kosten einer Behandlung mit RIT sind enorm. Besteht die Aussicht, dass diese Therapie dank neuer Produktionsmethoden dereinst günstiger wird?

Delmore: Die Kosten dürften mit einer konventionellen «kalten» Antikörper-/Chemotherapie (8 Zyklen) vergleichbar sein. Die RIT ist um ein Vielfaches günstiger als eine Hochdosisbehandlung. Wir alle hoffen, dass die Kosten allgemein gesenkt werden können.

Besten Dank für das Interview!



ABONNEMENTS - BESTELLTALON

Schweizer Zeitschrift für
Onkologie

Ja, wir sind von der Qualität der Publikation «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» (SZO) überzeugt und möchten jede Ausgabe frei Haus erhalten:

- ... Ex. Jahresabonnement Schweiz (4 Ausgaben.) Fr. 46.—*
- ... Ex. Jahresabonnement Europa Fr. 85.—*
- ... Ex. Jahresabonnement übriges Ausland Fr. 97.—* *inkl. Porto, zzgl. MwSt.

Meine/Unsere Adresse:

Firma: _____

Vorname/Name: _____

Strasse, Nr.: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon/Fax: _____

Datum/Unterschrift: _____