

# Nach primärem Brustkrebs erweiterte Antiöstrogen-Adjuvanz?

## Aktuelle Interimsergebnisse einer kontrollierten Letrozol-Studie in der Diskussion

Eine neue randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Aromatasehemmer Letrozol bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Anschluss an die fünf-jährige postoperative Tamoxifen-Adjuvanz hat Aufsehen erregt. Die Gabe von Letrozol (Femara®) hat für die Frauen verglichen mit der Plazebogruppe schon nach vergleichbar kurzer Therapiedauer einen signifikanten Überlebensvorteil gebracht.

Der durchschlagende Therapieerfolg führte schon nach durchschnittlich 2,4 Jahren zur Entblindung der Studie, um den Frauen der Kontrollgruppe die weitere adjuvante Therapie nicht vorzuenthalten. Beschlossen wurde der Studienabbruch von einer unabhängigen Ärztekommision (Daten- und Sicherheitsüberwachungskommision, National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group).

**B**ei hormonabhängigem primärem Mammakarzinom in der Postmenopause bewirkt die adjuvante Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre eine Verlängerung sowohl der krankheitsfreien Überlebenszeit als auch der Gesamtüberlebenszeit, wie mehrere randomisierte Kontrollstudien belegt haben. Diese postoperative Therapie ist als Standard in den St. Galler Konsensempfehlungen bei dieser Patientinnengruppe inzwischen fest etabliert. Weitere Studien haben aber auch gezeigt, dass die mehr als fünfjährige Tamoxifen-Gabe zu keiner weiteren Minimierung von Rezidiven und neuen Tumoren führt, teilweise sogar zu einer höheren Rezidivrate. Erklärt werden diese Ergebnisse mit der partiell antagonistischen und partiell agonistischen Wirkungsweise von Tamoxifen auf den Östrogenrezeptor, bei der im Lauf der Zeit der agonistische Effekt überwiegt und damit die potenzielle antiproliferative Aktivität aufgehoben sein kann. Therapieerfolge, die bei metastasierendem Brustkrebs mit Aromatasehemmern, darunter Letrozol, erreicht wurden, veranlassten zu einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, bei der die Letrozol-Wirkung im Anschluss an die fünfjährige adjuvante (postoperative) Tamoxifen-Gabe bei primärem Brustkrebs untersucht wurde.

### Evidenzbasiertes Studiendesign

5187 betroffene postmenopausale Frauen nach 4,6- bis 6-jähriger Tamoxifen-Therapie wurden für eine fünfjährige Therapiedauer mit entweder 2,5 mg Letrozol oder Plazebo per os täglich randomisiert. Die Frauen wurden zur Evaluation in Gruppen nach ihrem Tumorrezeptorstatus (positiv oder unbekannt), Lymphknotenstatus (negativ, positiv oder

unbekannt) und einer zuvor erhaltenen oder nicht erhaltenen Chemotherapie eingeteilt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Primärerkrankung (in Brust, Brustwand, Lymphknoten oder als Metastasen) oder bis zur Entwicklung eines neuen Brustkrebses in der kontralateralen Brust. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod

Tabelle: Rezidive des Primärkarzinoms und neue kontralaterale Brustkrebsfälle

	Letrozol-Gruppe (n = 2575)		Plazebogruppe (n = 2582)	
	n/%			
<b>Rezidive</b>	<b>61</b>	<b>(2,4)</b>	<b>106</b>	<b>(4,1)</b>
lokal, gleiche Brust	6		19	
lokal, gleiche Brustwand	2		7	
regionale Lymphknoten	6		4	
Fernmetastasen	47		76	
Knochenmark	4		4	
Lungen	9		14	
Knochen	29		44	
pleurale Effusion	0		8	
Leber	14		13	
ZNS	0		2	
andere	11		18	
<b>neue Primärtumoren in der kontralateralen Brust</b>	<b>14</b>	<b>(0,5)</b>	<b>26</b>	<b>(1,0)</b>
<b>gesamt</b>	<b>75</b>		<b>132</b>	

## Nach primärem Brustkrebs erweiterte Antiöstrogen-Adjuvanz?

durch alle Ursachen), Lebensqualität und Langzeitsicherheit.

Die Frauen wurden bei Studienbeginn und einmal jährlich klinisch untersucht. Auftreten von Osteoporose, Knochenfrakturen und kardiovaskulären Erkrankungen wurde gesondert festgehalten, ferner erfolgten Mammografien, Routine-Blutuntersuchungen zur Evaluation toxischer Effekte sowie Compliance-Überprüfungen.

### Wesentlich weniger Rezidive und neue Tumoren

Die erste Interimsanalyse Mitte 2003 brachte nach durchschnittlich 2,4-jähriger Therapiedauer die folgenden Ergebnisse:

Von 5187 Frauen in der Verum- und Kontrollgruppe kam es insgesamt bei 207 zu lokalen Rezidiven oder Fernmetastasen beziehungsweise neuen primären Karzinomen in der kontralateralen Brust. 75 von ihnen waren in der Letrozol-Gruppe, 132 in der Plazebogruppe (vgl. Details in der *Tabelle*). Rechnerisch kam es damit im Vergleich zu Plazebo unter Letrozol zu einer 43-prozentigen Rezidivreduktion und zu einer 46-prozentigen Reduktion einer Tumorentwicklung in der kontralateralen Brust. Das geschätzte krankheitsfreie Vierjahres-Überleben betrug unter dem Verum 93 Prozent, unter Plazebo 87 Prozent. In der Plazebogruppe starben 43 Frauen, in der Letrozol-Gruppe 31 Frauen.

### Neue Studien bei Novartis

Aromatasehemmer werden zunehmend bei Brustkrebs im Frühstadium im adjuvanten Setting untersucht. Novartis führt klinische Studien mit Femara® durch, um die für diese Situation verfügbaren Daten auszubauen. Hierzu gehören:

#### *BIG 1-98*

Eine Phase-III-Adjuvanzstudie mit Femara wird von der Breast International Group (BIG) in Zusammenarbeit mit Novartis durchgeführt. Die Studie umfasst vier Behandlungsarme: fünf Jahre Femara, fünf Jahre Tamoxifen, zwei Jahre Femara gefolgt von drei Jahren Tamoxifen und zwei Jahre Tamoxifen gefolgt von drei Jahren Femara. Die Aufnahme von über 8000 Patientinnen ist abgeschlossen.

#### *Z-FAST/ZO-FAST*

Die zunehmende Anwendung von Aromatasehemmern bei primärem Brustkrebs hat potenzielle Auswirkungen des Östrogenentzugs auf Veränderungen der Knochenmineraldichte. Die Z-FAST-Studie (=Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) ist eine multizentrische Studie zur Untersuchung postmenopausaler Frauen, welche zusätzlich zur Aromatasetherapie Bisphosphonate erhalten.

Die Rekrutierung für eine Begleitstudie begann dieses Jahr in zirka 30 Ländern mit zirka 900 Patientinnen.

Weitere Informationen:  
[www.femara.com](http://www.femara.com)

Das Nebenwirkungspotenzial war in der Letrozol-Gruppe höher. Insbesondere leichtgradige Hitzewallungen, Arthritis, Arthralgien und Mylagien waren unter dem Verum häufiger, vaginalen Blutungen dagegen seltener. Bei 5,8 Prozent der Patientinnen der Letrozol-Gruppe wurde neu die Diagnose Osteoporose gestellt, unter Plazebo bei 4,5 Prozent. Die Frakturraten waren in beiden Gruppen ähnlich.

Aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils in der Verumgruppe wurde die Studie entblindet, um allen Frauen die Möglichkeit zu geben, auf Letrozol zu wechseln. In der Diskussion bleibt, inwieweit die Studienergebnisse verallgemeinert werden können, sich möglicherweise auf andere Aromatasehemmer übertragen lassen und wie das Nebenwirkungsrisiko zu bewerten ist. Entsprechende weitere Vergleichsstudien sind gefordert. ▀

**hir**

Quelle: Goss, Paul E.: A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349; 19.

## Neue Option bei primärem Brustkrebs in Sicht?

Interview mit Professor Herrmann

**GYNÄKOLOGIE:** *Herr Professor Herrmann, wie beurteilen Sie das Studienergebnis, insgesamt gesehen?*

**Professor Dr. med. Richard Herrmann:** Einerseits ist es bemerkenswert, dass bereits nach relativ kurzer Beobachtungszeit ein hoch signifikanter Vorteil des Letrozol gegenüber dem Placebo gezeigt werden konnte. Immerhin beträgt der p-Wert 0,00008. Die aus ethischen Gründen nachvollziehbare frühzeitige Entblindung der Studie bringt jedoch einige Dilemmata mit sich. Trotz der hohen Signifikanz beruhen die Zahlen im Vergleich zur Gesamtzahl der in dieser Studie behandelten Patientinnen auf einer sehr geringen Zahl von events. Da die Studie jetzt entblindet ist, werden wir ungenügende Informationen bekommen über die Unterschiede zwischen einer längeren Einnahme von Letrozol und Placebo sowohl bezüglich der Wirkung als auch bezüglich der Nebenwirkungen.

*Neben Letrozol gibt es weitere neuere Aromatasehemmer, Exemestan (Aromasin®) und Anastrozol (Arimidex®), welche bei bestimmten Indikationen an Stelle von Tamoxifen zur adjuvanten endokrinen Therapie bereits eingesetzt werden. Sehen Sie Anzeichen, dass Aromatasehemmer Tamoxifen verdrängen könnten?*

**Herrmann:** Ob Aromatasehemmer Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen verdrängen werden, lässt sich jetzt noch nicht eindeutig beantworten. Insbesondere kann die jetzt vorgestellte Letrozol-Studie darauf keine Antwort geben. Voraussichtlich werden auch in Zukunft sowohl Tamoxifen als auch Aromatasehemmer eingesetzt werden. Allerdings wissen wir heute noch nicht, in welcher Reihenfolge diese Substanzen eingesetzt werden sollten und über welche Dauer.



Richard Herrmann

*Welche Vorteile und welche Nachteile haben Aromatasehemmer nach derzeitigem Wissensstand gegenüber Tamoxifen?*

**Herrmann:** In der primären adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in der Postmenopause zeigte Anastrozol (ATAC-Studie) gegenüber Tamoxifen einen kleinen, jedoch signifikanten Vorteil bezüglich rezidivfreiem Überleben. Die Verträglichkeit der Aromatasehemmer ist möglicherweise etwas schlechter, insbesondere können muskuloskeletale Nebenwirkungen häufiger auftreten. Auch klimakterische Beschwerden sind unter Aromatasehemmern etwas häufiger.

*Welche Begleitmassnahmen empfehlen Sie zur Minderung von Nebenwirkungen der Aromatasehemmer, vor allem gegen das erhöhte Osteoporoserisiko und gegen klimakterische Beschwerden?*

**Herrmann:** Vermutlich kommt es unter Aromatasehemmern zu einer erhöhten Osteoporoserate. Dies deutet sich in der jetzt publizierten Letrozol-Studie bereits an und ist auch aufgrund des Wirkungsmechanismus der Aromatasehemmer zu erwarten. Etablierte Behandlungsmass-

nahmen gibt es noch nicht. Zur Zeit wird der Einsatz von Bisphosphonaten getestet. In jedem Fall sollten die Patientinnen zur körperlichen Aktivität und zur Einnahme von Kalzium angehalten werden. Die Behandlung der klimakterischen Beschwerden ist schwierig. Bei manchen Frauen wirken Antidepressiva, wie zum Beispiel Venlafaxin, gut.

*Ist der Einsatz eines Aromatasehemmers wie Letrozol auch bei prämenopausalen Frauen denkbar?*

**Herrmann:** Nur bei Frauen, bei denen die Ovarialfunktion, zum Beispiel durch GN-RH-Analoga, ausgeschaltet ist!

*Für welche Frauen erscheint eine adjuvante Therapie mit Letrozol besonders interessant? Stellen Sie aktuell, nach den Ergebnissen dieser Studie, vermehrt Frauen auf dieses Präparat ein statt auf Tamoxifen?*

**Herrmann:** Nach den jetzt vorliegenden Studienergebnissen ist Letrozol kein Ersatz für das Tamoxifen. Frauen in der Postmenopause, die fünf Jahre Tamoxifen-Behandlung hinter sich haben, informiere ich über die Möglichkeiten einer Weiterbehandlung mit Letrozol. Dabei ist es wichtig, die möglichen Nebenwirkungen und den erwünschten Effekt gegeneinander abzuwägen.

*Herr Professor Herrmann, ich bedanke mich für dieses Gespräch.*

Korrespondenzadresse:

Professor Dr. med. Richard Herrmann  
Chefarzt der Abteilung für Onkologie  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital Basel

Das Interview führte Bärbel Hirrlé