

AMB 2005, 39, 81

Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit Aromatasehemmern nach Tamoxifen

Zusammenfassung: Die drei bisher publizierten randomisierten klinischen Studien zur sequenziellen adjuvanten Therapie über fünf Jahre (d.h. 2-3 Jahre Tamoxifen, danach Wechsel auf einen Aromatasehemmer bzw. weiterhin Tamoxifen) zeigen übereinstimmend eine Verlängerung des erkrankungsfreien Überlebens zu Gunsten von Exemestan bzw. Anastrozol, jedoch keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben. Aufgrund dieser Ergebnisse bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, invasivem Mammakarzinom sollte nach 2-3 Jahren Tamoxifen über die eventuelle Fortsetzung der adjuvanten Therapie mit Exemestan (25 mg/d) oder mit Anastrozol (1 mg/d) zusammen mit den Patientinnen entschieden werden. Sie müssen dabei sorgfältig über Vor- und Nachteile der Therapie, insbesondere über das höhere Frakturrisiko, die möglicherweise negative Beeinflussung des Lipidstoffwechsels und das noch unklare kardiovaskuläre Risiko der Aromatasehemmer informiert werden. Eine adjuvante Behandlung mit Aromatasehemmern im Rahmen der noch laufenden klinischen Studien sollte angestrebt werden.

Steroidale (Exemestan = Aromasin[®]) und nichtsteroidale Aromatasehemmer (Anastrozol = Arimidex[®], Letrozol = Femara[®]) der dritten Generation werden seit einigen Jahren erfolgreich in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren eingesetzt. Sie senken die Östrogenkonzentration im Brustdrüsengewebe und im Blut, indem sie die Aromatisierung von Präkursoren zu Östrogenen stark hemmen (1). In randomisierten Studien bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom waren die Aromatasehemmer dem Östrogen-Antagonisten Tamoxifen, der den Östrogen-Rezeptor blockiert, überlegen (1, 2).

Inzwischen werden Aromatasehemmer auch in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, invasivem Mammakarzinom eingesetzt. Wir haben bereits ausführlich über die Ergebnisse der

ATAC- und MA17-Studie berichtet. In diesen Studien wurde nach Operation des Mammakarzinoms 20 mg/d Tamoxifen mit 1 mg/d Anastrozol über fünf Jahre verglichen (3, 4) bzw. die adjuvante Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen mit Letrozol fortgesetzt und mit Plazebo verglichen (5). In beiden Studien wurde eine signifikante Verlängerung des erkrankungsfreien, nicht aber des Gesamtüberlebens durch Gabe der Aromatasehemmer nachgewiesen. Im März 2004 und in diesem Jahr sind drei randomisierte Phase-III-Studien mit Exemestan bzw. Anastrozol veröffentlicht worden, die die Wirksamkeit eines Wechsels nach 2-3 Jahren Tamoxifen auf Exemestan bzw. Anastrozol mit der Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre verglichen (6, 7, 8). Diese Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Zahl und Selektion untersuchter Patientinnen, Art der Vorbehandlung (adjuvante Chemotherapie), prognostischer Faktoren (z.B. Prozentsatz nodal-positiver Frauen) und medianer Beobachtungsdauer (s. Tab. 1). Da inzwischen beide Aromatasehemmer für die adjuvante Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, invasivem Mammakarzinom in Deutschland zugelassen sind (Anastrozol ohne Einschränkung, Exemestan nach 2-3 Jahren Tamoxifen) und von den Herstellern (Aromasin[®]: Pharmacia, Arimidex[®]: AstraZeneca) massiv, z.T. auch mit unseriösen Argumenten, beworben werden, möchten wir im Folgenden kurz diese drei Studien besprechen. Wir haben uns dabei auf die Ergebnisse konzentriert, die für eine unabhängige Aufklärung der Patientinnen über Nutzen, aber auch über mögliche Risiken der Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen von Bedeutung sind.

In der bisher größten, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen IES-Studie zum Wechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2-3 Jahren Tamoxifen (Sponsor: Pfizer) wurden 2380 Patientinnen weiter mit Tamoxifen (20 mg/d) und 2362 Patientinnen mit Exemestan (25 mg/d) behandelt (6). Primärer Endpunkt war das erkrankungsfreie Überleben (Zeit von Randomisation bis zum Rezidiv des Mammakarzinoms, unabhängig von der Lokalisation, Auftreten eines Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust, oder Tod, unabhängig von der Ursache). Das erkrankungsfreie Überleben drei Jahre nach Randomisation lag bei 91,5% in der Exemestan- und bei 86,8% in der Tamoxifen-Gruppe (Hazard-Ratio zu Gunsten der Exemestan-Gruppe 0,68; Konfidenzintervall 0,56-0,82; p = 0,00005). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant (93 Todesfälle in der

Exemestan- und 106 in der Tamoxifen-Gruppe). Gynäkologische Symptome, vaginale Blutungen, Muskelkrämpfe und thromboembolische Ereignisse traten signifikant häufiger in der Tamoxifen-, Sehstörungen, Osteoporose, Arthralgien und Diarrhö signifikant häufiger in der Exemestan-Gruppe auf. Frakturen wurden häufiger ($p = 0,08$) unter Exemestan (72 Patientinnen; 3,1%) als unter Tamoxifen (53 Patientinnen; 2,3%) beobachtet. Die Compliance war in beiden Therapiegruppen etwa gleich: 365 bzw. 302 Frauen beendeten vorzeitig die Behandlung mit Exemestan bzw. Tamoxifen.

In der kleinen, offenen, randomisierten, multizentrischen ITA-Studie aus Italien (Sponsor: AstraZeneca) wurden nach 2-3 Jahren Tamoxifen 225 Patientinnen weiter mit 20 mg/d Tamoxifen und 223 Patientinnen mit 1 mg/d Anastrozol behandelt (7). Diese Studie wurde nach einer Zwischenanalyse von 426 auswertbaren Patientinnen vorzeitig beendet, da ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben (definiert als lokoregionäre und entfernte Rezidive; kontralaterale Mammakarzinome wurden nicht berücksichtigt), zugunsten Anastrozol (12 versus 32 Ereignisse nach medianer Beobachtungsdauer von 36 Monaten; $p = 0,001$) nachweisbar war. Auch das ereignisfreie Überleben war nach Anastrozol signifikant länger als nach Tamoxifen. Demgegenüber unterschieden sich das Metastasen-freie Überleben und das Gesamtüberleben nicht signifikant. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie gastrointestinale Symptome und Beeinflussung des Lipidstoffwechsels (Anstieg der Serum-Cholesterinwerte) traten signifikant häufiger unter Anastrozol, gynäkologische Symptome, einschließlich Endometriumkarzinome, signifikant häufiger unter Tamoxifen auf. Frakturen und muskuloskelettale Beschwerden unterschieden sich nicht signifikant; allerdings sind die Angaben zu den UAW in dieser Studie wenig detailliert. Etwa 4% der Patientinnen in beiden Gruppen unterbrachen die Therapie wegen UAW.

In einer weiteren, deutlich größeren, offenen, randomisierten, multizentrischen Studie, die kürzlich im Lancet erschienen ist, wurden gemeinsame Ergebnisse der österreichischen ABCSG 8-Studie (Sponsor: AstraZeneca) und der deutschen ARNO 95-Studie (Sponsor: Astra Zeneca) publiziert (8). Beide Studien hatten ein ähnliches Design, vergleichbare Einschlusskriterien und untersuchten ein prognostisch eher günstiges Kollektiv an Patientinnen. Nach Randomisation (durchgeführt unmittelbar

nach Operation in der ARNO- bzw. innerhalb von zwei Jahren nach Operation in der ABCSG 8-Studie) erhielten 1606 Patientinnen weiter Tamoxifen (20 oder 30 mg/d) und 1618 Patientinnen Anastrozol (1 mg/d). Primärer Endpunkt war das erkrankungsfreie Überleben (Zeit von Randomisation bis zum Rezidiv des Mammakarzinoms, unabhängig von der Lokalisation, oder Auftreten eines Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust). Die mediane Beobachtungsdauer nach initialer Behandlung mit Tamoxifen betrug 28 Monate. Zum Zeitpunkt der Auswertung der in dieser Studie mitgeteilten Ergebnisse hatten erst 1766 Patientinnen (55%) die über fünf Jahre vorgesehene adjuvante Therapie beendet. Das erkrankungsfreie Überleben drei Jahre nach Randomisation lag bei 95,8% in der Anastrozol- und bei 92,7% in der Tamoxifen-Gruppe (Hazard-Ratio der kombinierten Analyse 0,60 zugunsten von Anastrozol; Konfidenzintervall 0,44-0,81; $p = 0,0009$). Das Gesamtüberleben unterschied sich nach drei Jahren nicht signifikant (45 Todesfälle in der Anastrozol- und 59 in der Tamoxifen-Gruppe). Frakturen traten unter Anastrozol signifikant häufiger, Thrombosen signifikant seltener auf. Darüber hinaus fand sich ein Trend (nicht signifikant) zu weniger Embolien und Endometriumkarzinomen in der Anastrozol-Gruppe. Alle UAW mit Ausnahme der Frakturen (2% vs. 1%) traten bei $< 1\%$ der Patientinnen auf. Angaben zur Compliance der antihormonellen Therapie finden sich in dieser Publikation nicht.

Alle drei randomisierten Studien zeigen einen Vorteil im erkrankungs- bzw. rezidivfreien Überleben (absoluter Vorteil nach drei Jahren zwischen 3,1% und 4,7%) zugunsten eines Wechsels auf Exemestan bzw. Anastrozol nach 2-3 Jahren adjuvanter Therapie mit Tamoxifen. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben wurden bisher in keiner dieser Studien gefunden. Entsprechend der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der eingesetzten Arzneimittel - Tamoxifen verhält sich hinsichtlich Thrombosen, gynäkologischer Wirkungen und am Knochen wie ein Östrogen, Anastrozol bzw. Exemestan nicht - finden sich z.T. signifikante Unterschiede in der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse, gynäkologischer Symptome, einschließlich Endometriumkarzinomen, muskuloskelettaler Beschwerden und Frakturen zuungunsten bzw. zugunsten von Tamoxifen. Verschiedene experimentelle Befunde (z.B. zeitabhängige Zunahme der Aromataseaktivität in Mammakarzinomzellen unter Tamoxifen sowie Stimulation von Wachstumsfaktor-abhängigen Signaltransduktionswegen in Mammakarzinomzellen,

deren Östrogen-Rezeptoren durch Tamoxifen blockiert wurden) sprechen für einen Wechsel von Tamoxifen auf Aromatasehemmer nach 2-3 Jahren adjuvanter Therapie. Genaue Kenntnisse über die Wirkungsmechanismen der sequenziellen Therapie fehlen jedoch (9, 10). Auf die Nachteile der sehr frühzeitigen Publikation der Ergebnisse zur adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern wird ausführlich in einem lesenswerten Editorial zur IES-Studie hingewiesen (11).

Die adjuvante Therapie mit Anastrozol bzw. Exemestan ist ca. fünfzehnfach teurer als mit Tamoxifen.

Literatur

1. Brueggemeier, R.W., et al.: Endocr. Rev. 2005, **26**, 331.
2. Smith, I.E., und Dowsett, M.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 2431.
3. Baum, M., et al. (ATAC = **A**rimidex, **T**amoxifen **A**lone or in **C**ombination): Lancet 2002, **359**, 2131; s.a. AMB 2004, **38**, 8b.
4. Howell, A., et al. (ATAC = **A**rimidex, **T**amoxifen, **A**lone or in **C**ombination): Lancet 2005, **365**, 60; s.a. AMB 2005, **39**, 30.
5. Goss, P.E., et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 1793; s.a. AMB 2004, **38**, 14.
6. Coombes, R.C., et al. (IES = Intergroup **E**xemestane **S**tudy): N. Engl. J. Med. 2004, **350**, 1081.
7. Boccardo, F., et al. (ITA = **I**talian **T**amoxifen **A**nastrozol): J. Clin. Oncol. 2005, **23**, 5138.
8. Jakesz, R., et al. (ABCSCG 8 = **A**ustrian **B**reast and **C**olorectal Cancer **S**tudy **G**roup 8 und GABG/ARNO 95 = **G**erman **A**djuvant **B**reast cancer **G**roup/**A**rimidex-**N**Ovaldex 95): Lancet 2005, **366**, 455.
9. Schiff, R., et al.: Clin. Cancer Res. 2003, **9**, 447 (Suppl.).
10. Howell, A.: Lancet 2005, **366**, 431.
11. Piccart-Gebhart, M.J.: N. Engl. J. Med. 2004, **350**, 1140.

Tabelle 1
Details zu klinischen Merkmalen und Selektion der Mammakarzinom-Patientinnen in der IES-, ITA- und ABCSG 8/ARNO 95-Studie (6, 7, 8)

Studiendesign und klinische Merkmale	IES-Studie (6)	ITA-Studie (7)	ABCSG 8/ARNO 95-Studie (8)
Untersuchter Aromatasehemmer	Exemestan (25 mg/d)	Anastrozol (1 mg/d)	Anastrozol (1 mg/d)
Tamoxifen (n)	2380	225	1606
Aromatasehemmer (n)	2362	223	1618
Alter (Median)	64 Jahre	63 Jahre	62 Jahre
Nodal-positive Patientinnen*	44%	100%	25-26%
ER-positive Karzinome**	81%	86-91%	96-97%
Vorausgegangene adjuvante Chemotherapie	32%	67%	0%
Beobachtungsdauer (Median)	31 Monate	36 Monate	28 Monate

* = Anteil der Patientinnen mit vom Karzinom befallenen axillären Lymphknoten (1-3 bzw. ≥ 4 Lymphknoten)

** = ER = Östrogen-Rezeptor