

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Wachablösung für den Goldstandard?

BARCELONA – Aromatasehemmer gewinnen in der Therapie des Mammakarzinoms immer mehr an Bedeutung. Anastrozol, ein nichtsteroidaler Aromatasehemmer der dritten Generation, hat in dieser Indikation eine Vorreiterfunktion. Anastrozol war der erste Aromatasehemmer, der seine Wirksamkeit in der Second- sowie First-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms belegt hat. Jetzt liegen auch erste Daten für die adjuvante Situation vor^{1,2}.

Die auf der European Breast Cancer Conference (EBCC) im März erstmals in Europa vorgestellten Ergebnisse der ATAC-Studie* zeigen, dass Anastrozol (Arimidex®) bei Patientinnen in der Postmenopause auch in der adjuvanten Therapie signifikant besser wirksam ist als der bisherige Goldstandard Tamoxifen. Als primäre Endpunkte der ATAC-Studie** waren rezidivfreies Überleben und Verträglichkeit definiert. Sekundäre Endpunkte waren das Überleben sowie die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen und Zweitkarzinomen.

Nach den vom Studienleiter Professor Dr. Michael Baum aus London in Barcelona vorgetragenen Ergebnissen der ATAC-Studie kann Anastrozol das relative Rezidivrisiko im Vergleich zu Tamoxifen signifikant reduzieren (p = 0,013). Damit ist es erstmals gelungen, die Wirksamkeit von Tamoxifen in der postoperativen Therapie des Mammakarzinoms durch eine andere Hormonbehandlung zu übertreffen. Dies ist ein wichtiger Durchbruch in der Therapie des Mammakarzinoms, dessen Inzidenz weltweit zunimmt.

Länger rezidivfrei überleben mit Anastrozol

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 33,3 Monaten und einer medianen Behandlungsdauer von 30,7 Monaten war die Monotherapie mit Anastrozol hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (DFS) wirksamer als Tamoxifen: Im Vergleich ver-

ringerte der Aromatasehemmer das relative Rezidivrisiko insgesamt um 17 %, bei Patientinnen mit gesichertem Hormonrezeptor-positivem Tumor sogar um 22 %. Das gilt für lokoregionäre, kontralaterale und Fernmetastasen.

So erlitten unter Anastrozol 317 von 3125 Patientinnen ein Rezidiv, unter Tamoxifen hingegen 379 von 3116 Frauen. Im Detail rezidierten unter Anastrozol 67 Patientinnen lokoregional, bei 156 entwickelten sich Fernmetastasen. Unter Tamoxifen kam es bei 83 Frauen zu lokoregionären Rezidiven und bei 181 zu Fernmetastasen. Auch entwickelte sich bei signifikant weniger Frauen (9 vs. 30) unter Anastrozol ein invasives kontralaterales Mammakarzinom. Die Kombination beider Therapieprinzipien erwies sich im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Tamoxifen nicht als effektiver.

Anastrozol auch in der Adjuvanz gut verträglich

Anastrozol hat zudem den Vorteil der besseren Verträglichkeit. Dies hat sich bereits im metastasierten Stadium des Mammakarzinoms deutlich gezeigt; die ATAC-Studie bestätigt diese Beobachtung nun auch in der Adjuvanz. Dies kann als ein besonderes Plus gewertet werden, da Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikamentes in der Adjuvanz einen noch höheren Stellenwert haben. Im Vergleich zu Tamoxifen war in der Ana-

strozol-Gruppe sowohl die Gesamtinzidenz von Thromboembolien als auch die Inzidenz tiefer Venenthrombosen mit 1,0 vs. 1,7 % (p = 0,02) signifikant niedriger. Ebenfalls deutlich seltener waren vaginale Blutungen (4,5 vs. 8,2 %; p < 0,0001), und von besonderer Bedeutung ist die signifikant niedrigere Inzidenz von Endometriumkarzinomen im Anastrozol-Arm (0,1 vs. 0,5 %; p = 0,02).

Zudem klagten weniger Frauen über Hitzewallungen, was aus Patientinnensicht besonders von Belang ist. Hitzewallungen gaben 39,7% unter Tamoxifen vs. 34,3 % unter Anastrozol (p < 0,0001) an. Erwartungsgemäss hatten die mit Tamoxifen be-

ATAC – die Kerndaten

Die ATAC*-Studie ist weltweit die grösste Studie, in der zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms ein nichtsteroidaler Aromatasehemmer gegen Tamoxifen geprüft wurde. An der dreiarmigen randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie nahmen 380 Zentren aus 21 Ländern teil. 9366 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Fernmetastasierung erhielten fünf Jahre lang täglich oral entweder 1 mg Anastrozol plus Placebo oder 1 mg Anastrozol in Kombination mit 20 mg Tamoxifen oder 20 mg Tamoxifen plus Placebo. Das mediane Alter betrug 64 Jahre. Die erste Analyse der Studiendaten nach einem medianen Follow-up von 33,3 Monaten zeigte in der Reduktion des Risikos für Rezidive und kontralaterale Tumoren signifikante Unterschiede in den Behandlungsräumen. Im Anastrozol-Arm waren bei 317 von 3125 Patientinnen Lokalrezidive oder Fernmetastasen aufgetreten, unter Tamoxifen-Behandlung dagegen bei 379 von 3116 Patientinnen. Daraus ergab sich eine Reduktion des Rezidivrisikos durch Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen um 17 %, bei hormonrezeptorpositiven Tumoren sogar um 22 %. Auch kontralaterale Tumoren traten im Anastrozol-Arm deutlich seltener auf (– 58 %) ein erster Hinweis auf einen möglichen präventiven Effekt von Anastrozol.

handelten Patientinnen ein niedrigeres Risiko altersbedingter Knochenbrüche, was auf die partiell östrogenartige Wirkung von Tamoxifen zurückzuführen sein könnte. In Subprotokollen wird zusätzlich die spezielle Wirkung der Therapie auf das Endometrium, die Knochendichte sowie Lebensqualität ausgewertet.

*Arimidex®, Tamoxifen, Alone or in Combination

** In der Zwischenzeit wurden die ATAC-Daten im Lancet vom 22. Juni 2002 publiziert: The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialist' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet, 2002, Vol. 359, No 9324, pp 2131 – 2139

Paradigmenwechsel beim Brustkrebs

Aromatasehemmer setzen neue Massstäbe

Interview mit Professor Dr. Walter Jonat, Direktor der Universitätsfrauenklinik, Kiel

? In der ATAC-Studie hat erstmals ein Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen eine signifikant bessere Wirksamkeit und sehr viel bessere Verträglichkeit auch in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms gezeigt. Wie sind die Ergebnisse praktisch zu bewerten?

Prof. Jonat: Dies ist ein entscheidender Fortschritt in der adjuvanten Therapie der postmenopausalen Frau mit einem hormonabhängigen Mammakarzinom. Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass ein Aromatasehemmer der 3. Generation einer Therapie mit Tamoxifen in der Wirksamkeit zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen ist. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Nebenwirkungen geringer sind als unter Tamoxifen.

? Inwieweit haben die Resultate Konsequenzen für die adjuvante endokrine Therapie?

Prof. Jonat: Ich gehe davon aus, dass Anastrozol und weitere Aromatasehemmer der 3. Generation über kurz oder lang zum Standard in der adjuvanten Therapie dieses Patientenkollektivs werden. Allerdings sollten Patientinnen, die zurzeit Tamoxifen erhalten, mit diesem Präparat weiter behandelt werden.

? Anastrozol war der erste Aromatasehemmer, der im metastasierten Stadium wirksamer war als Tamoxifen. Es wird von einem Paradigmenwechsel gesprochen. Was ist da tatsächlich dran?

Prof. Jonat: Die Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten



Prof. Dr. Walter Jonat

Mammakarzinoms hat sich tatsächlich durch die Aromataseinhibitoren der 3. Generation geändert. Heute lautet die Therapiesequenz beim hormonabhängigen metastasierten Brustkrebs Aromatasehemmer, Tamoxifen, Gestagene und andere Hormonverfahren.

? Ist jetzt das Aus für Tamoxifen gekommen?

Prof. Jonat: Tamoxifen wird seinen Platz in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms als zweiter Therapieschritt behalten. In der adjuvanten Behandlung ist noch nicht endgültig geklärt, ob möglicherweise beide Medikamente, das heisst Aromatasehemmer und Antiöstrogene in Sequenz eingesetzt werden sollten. Hierzu laufen Studien, unter anderem in Deutschland die ARNO-Studie.

? Aromatasehemmer wie Anastrozol sind besser verträglich als Antiöstrogene. Worauf beruht die bessere Verträglichkeit?

Prof. Jonat: Tamoxifen hat einige hormonspezifische Nebenwirkungen. Dazu gehören die subjektiven Probleme wie aufsteigende Hitze und Gewichtszunahme. Diese sind bei Aromatasehemmern weniger

ausgeprägt. Andererseits hat Tamoxifen keine so negativen Auswirkungen auf die Knochendichte, wie Aromatasehemmer. Ob das unter Tamoxifen geringfügig erhöhte Risiko für Endometriumkarzinom sowie Thromboembolien tatsächlich durch Aromatasehemmer gesenkt werden kann, ist noch nicht bewiesen. Wir gehen aber davon aus, dass dies der Fall sein wird.

? Inwieweit besteht mit dieser Substanzgruppe eine realistische Chance, sie an Stelle von Tamoxifen präventiv bei Hochrisiko-Frauen einzusetzen?

Prof. Jonat: Die Hochrisiko-Patienten, die einer Prävention zugeführt werden sollen, sind meist jüngere, das heisst prämenopausale Frauen. Für diese Frauen bleibt als präventive Therapie Tamoxifen Mittel der Wahl. Bei Frauen über 50 Jahre mit einem hohen Risiko für Brustkrebs könnte Anastrozol tatsächlich eine grosse Rolle spielen. Denn die ATAC-Studie hat gezeigt, dass postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom unter der Therapie mit Anastrozol seltener ein kontralaterales Karzinom entwickeln als unter Tamoxifen.

Idee und Konzeption:
Inter Medical
Kommunikationsgesellschaft mbH
Urs-Graf-Str. 8, CH-4020 Basel
Leitung Sonderpublikationen:
Reiner Münster (verantwortl.)
Chefin vom Dienst: Alice Schmelz
Bericht: Sabine Böttger
Mit freundlicher Unterstützung von
AstraZeneca AG, Zug
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages
Gekürzte Fachinformation siehe
Präparate-Index-Seite.
2019 MTCH 33-34/2002

¹Fisher M.D. et al.: Anastrozole May Be Superior to Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Postmenopausal Patients with Breast Cancer. Clinical Breast Cancer 2002, 2: 269 – 271

²Tobias J.S. et al.: The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women. European Journal of Cancer, 2002, 38 (Suppl 3), Abstract 202, S92

Das Risiko, in der gegenüberliegenden Brust ebenfalls ein Karzinom zu bekommen, sank um ca. zwei Drittel, wenn die Patientinnen Anastrozol statt Tamoxifen erhielten.
nach Eiermann, 2001

