

# State of the Art in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

Hans-Christian Kolberg

Korrespondenzadresse:

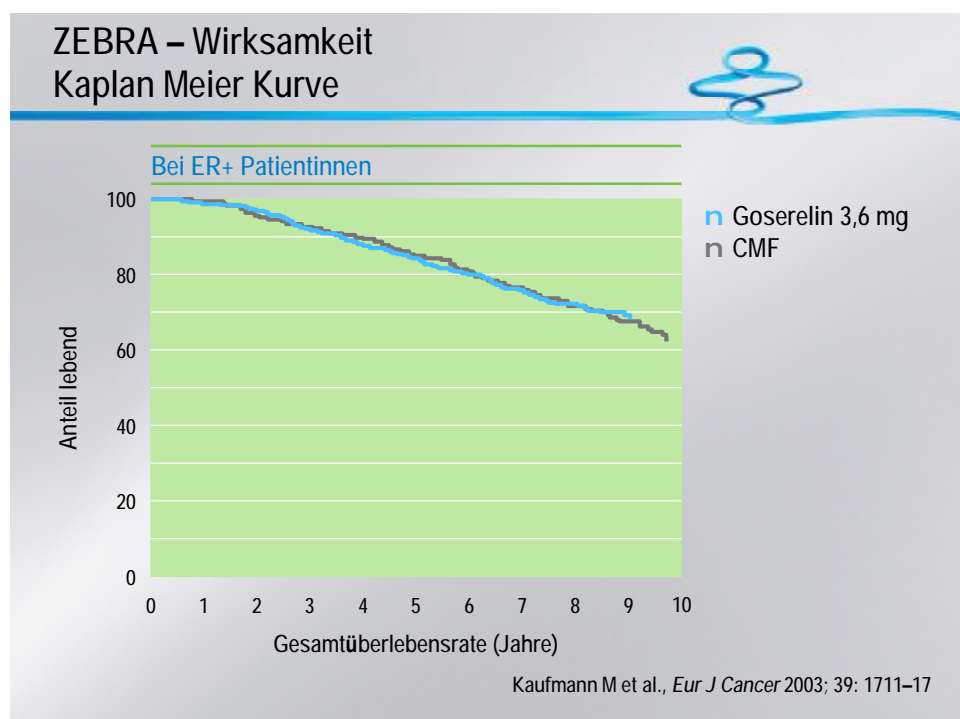
Dr. med. Hans-Christian Kolberg  
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Marienhospital Bottrop gGmbH  
Josef-Albers-Strasse 70  
46236 Bottrop

[hans-christian.kolberg@mhb-bottrop.de](mailto:hans-christian.kolberg@mhb-bottrop.de)

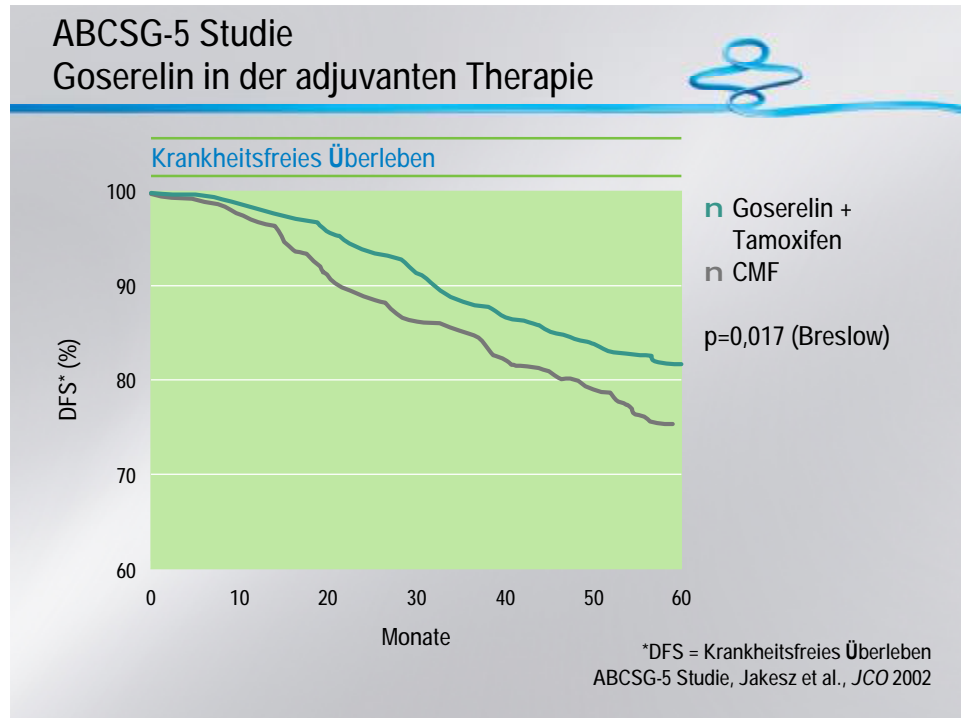
## Prämenopause

Das Mammakarzinom der Frau in einem Alter von unter 35 Jahren bei Ersterkrankung hat eine schlechte Prognose. Diese wird stark beeinflusst vom Rezeptorstatus, wobei im Gegensatz zur postmenopausalen Patientin der Rezeptorstatus ein negativer Prognoseparameter ist. Das krankheitsfreie Überleben in dieser Gruppe im 10-Jahres-FU liegt bei positivem Östrogenrezeptor zwanzig Prozent unter dem krankheitsfreien Überleben bei negativem Rezeptorstatus. Dies verdeutlicht die besondere Bedeutung einer endokrinen Therapie in dieser Patientengruppe. Vor der Einführung der GnRH-Analoga konnte die Wirksamkeit einer 5-jährigen Tamoxifentherapie auch bei prämenopausalen Patientinnen trotz der bei diesen Patientinnen bestehenden hohen Serumöstrogenspiegeln gezeigt werden. Mit der Einführung der GnRH-Analoga bot sich die Möglichkeit einer temporären Unterdrückung der Ovarialfunktion.

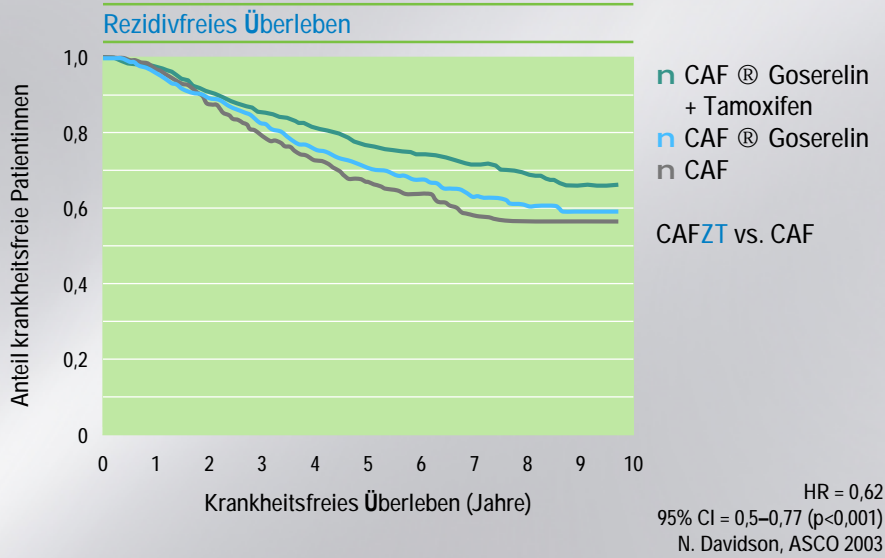
In der ZEBRA-Studie konnte die Gleichwertigkeit einer endokrinen Therapie mit 2 Jahren Goserelin zu 6 Doppelzyklen CMF bei prämenopausalen Patientinnen bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt werden.



Für die Kombination aus Goserelin über 3 Jahre mit Tamoxifen über 5 Jahre konnte in der ABCSG-5 eine Überlegenheit gegenüber einer CMF-Chemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens belegt werden.



In der INT-0101 wurden bei nodalpositiven prämenopausalen Patientinnen 3 Arme miteinander verglichen: die Chemotherapie mit 6 Zyklen CAF, CAF gefolgt von 5 Jahren Goserelin sowie CAF gefolgt von der Kombination von Goserelin und Tamoxifen über 5 Jahre. Im krankheitsfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Vorteil von für den Arm mit der endokrinen Kombinationstherapie, dieser Effekt war besonders deutlich für Patientinnen unter 40 Jahre.

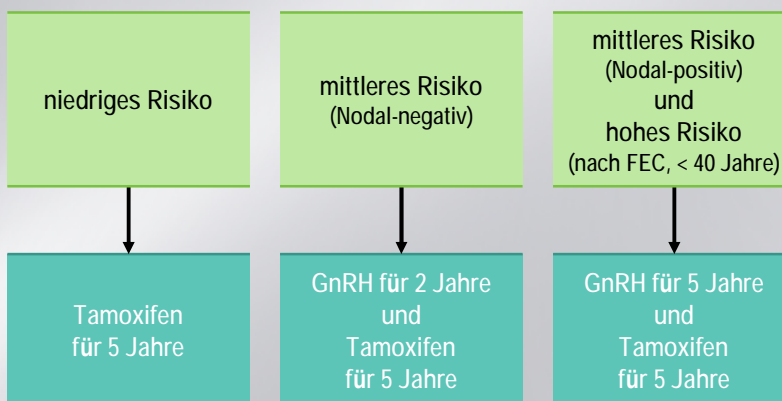


Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich Algorithmen zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms in der Prämenopause ableiten, wobei zu betonen ist, dass die untenstehenden Algorithmen nur begrenzte Evidenz aufweisen, da die Empfehlungen zum Teil aus unterschiedlichen Studien extrapoliert sind.

### Algorithmen für die endokrine Therapie des Rezeptor-positiven Mammakarzinoms



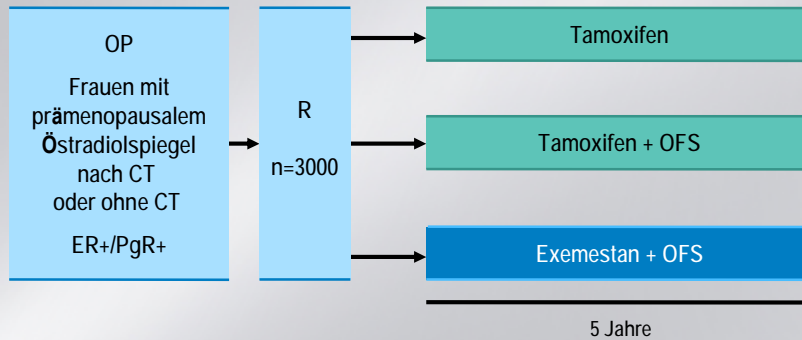
#### Algorithmus 1 Primäres Mamma Ca in der Prämenopause



Im Gegensatz zur Postmenopause gibt es für die prämenopausale Patientin bisher kein Rationale zum Einsatz von Aromatasehemmern. Diese Zurückhaltung basiert auf den bisher fehlenden Daten für diesen Einsatz, wobei sich die Frage stellt, warum ein Aromatasehemmer bei einer iatrogen postmenopausalen Frau (unter GnRH-Analoga) nicht eine vergleichbare Wirkung haben soll, wie bei einer

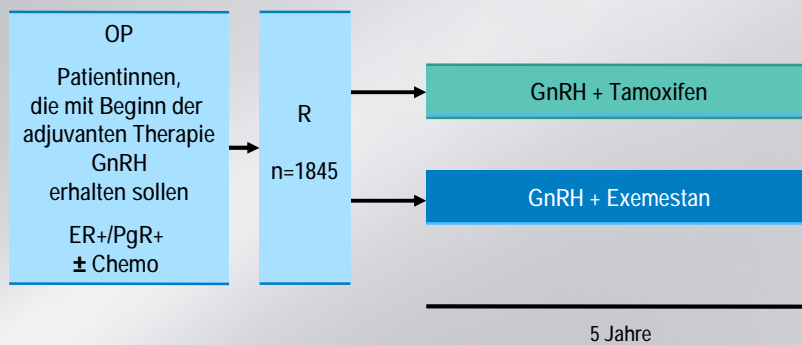
postmenopausalen Patientin. Um diese Frage zu klären, sind mehrere große Untersuchungen zu verschiedenen Aromatasehemmern im Gange, deren Design unten kurz dargestellt ist. Wir erhoffen uns davon eine Klärung der oben diskutierten Frage und die Schaffung einer datengrundlage für den Einsatz von Aromatasehemmern bei unseren prämenopausalen Patientinnen.

## Suppression of Ovarian Function Trial - SOFT



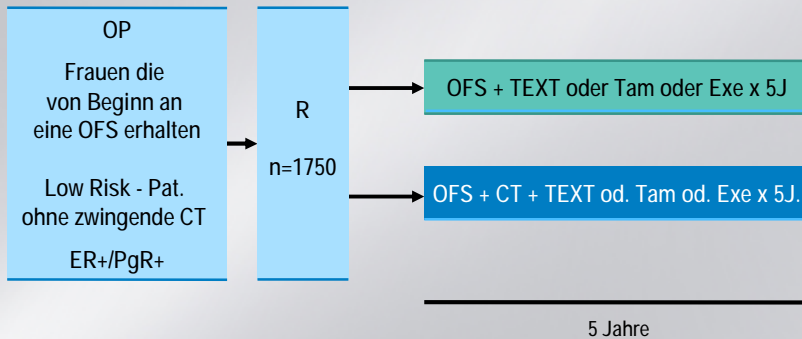
OFS = Ovarian function suppression  
 OFS mit Triptorelin 5 Jahre oder chir. Ovariectomie oder ovarielle Bestrahlung  
[www.ibcsg.org](http://www.ibcsg.org)

## Tamoxifen Exemestane Trial - TEXT



GnRH = Triptorelin 5 Jahre  
 Ovariectomie oder Bestrahlung erlaubt nach 6 Monaten  
[www.ibcsg.org](http://www.ibcsg.org)

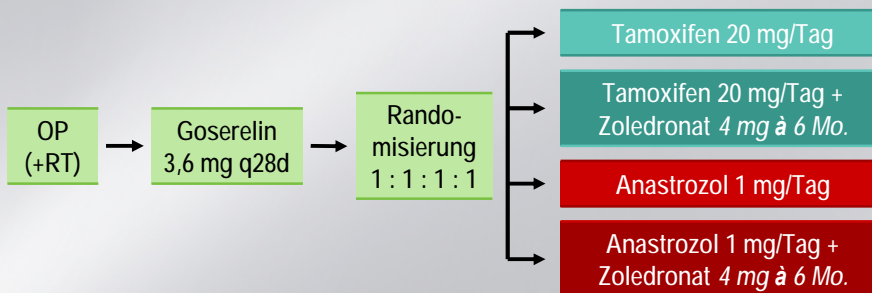
## Premenopausal Endocrine-Responsive Chemotherapy Trial - PERCHE



CT = (irgendeine gewählte) Chemotherapie  
 OFS = Ovarian function suppression  
 OFS mit Triptorelin 5 Jahre oder chir. Ovariectomie oder ovarielle Bestrahlung  
[www.ibcsg.org](http://www.ibcsg.org)

## ABCSG-12 Studiendesign

Prämenopausale Patientinnen: n=1.800  
 Mamma Ca Stadium I / II, LK < 10  
 ER+ / PgR+  
 Therapiedauer: 3 Jahre (ab Randomisierung)

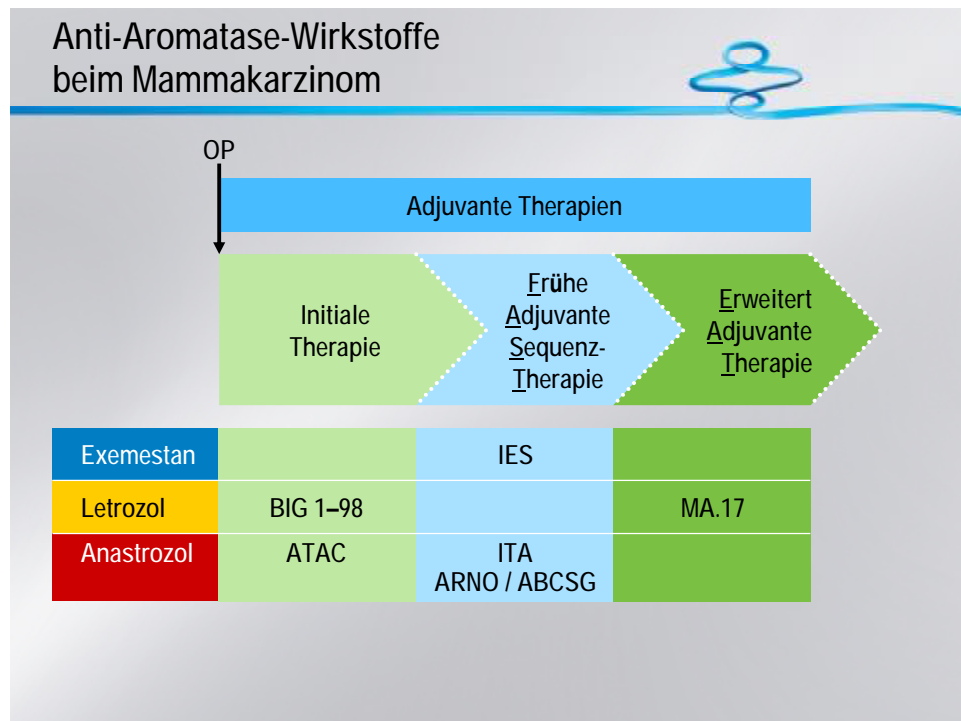


Gnant et al., *BCRT* 2004; Vol. 88, Suppl. 1, S. 8

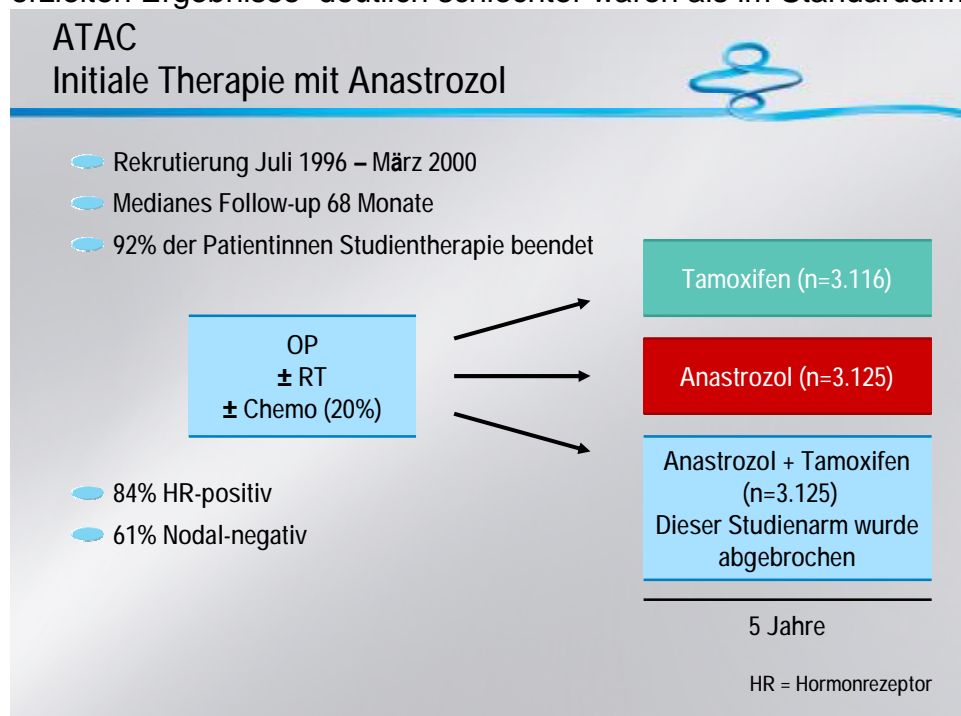
## Postmenopause

Der alte Standard in der endokrinen Therapie des frühen postmenopausalen Mammakarzinoms waren 5 Jahre Tamoxifen. Die EBCTCG-Metaanalyse aus dem Jahre 2000 hat eine absolute Reduktion bezüglich der Rezidive um 13,4 % und der Mortalität um 9 % in einem Follow-up von 15 Jahren durch die 5-jährige Tamoxifentherapie belegt. Eine Verlängerung der Therapie mit Tamoxifen auf 10 Jahre erbringt allerdings nicht nur keine weitere Verbesserung dieser Ergebnisse, vielmehr hat sich in der NSABP B-14 eine signifikante Verschlechterung des

krankheitsfreien Überlebens sowie eine knapp nicht signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens gezeigt. Die erweiterte Tamoxifentherapie ist somit keine Option für eine Verbesserung des Therapieerfolges. Daher wandte sich die Aufmerksamkeit schon früh einer anderen endokrinen Substanzgruppe zu, den Aromatasehemmern. Hierzu liegen inzwischen die Ergebnisse mehrerer großer prospektiv randomisierter Studien vor.

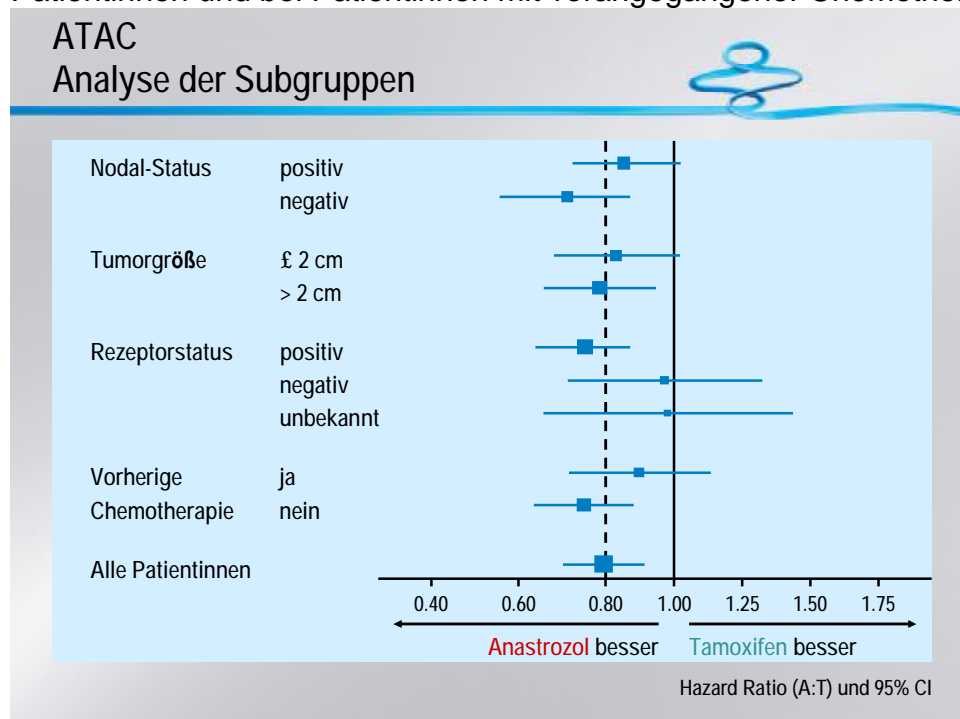


Die ATAC-Studie untersuchte die Effektivität von Anastrozol über 5 Jahre im Vergleich mit dem Standard von 5 Jahren Tamoxifen. Ein ebenso begonnener Kombinationsarm wurde nach der ersten Zwischenanalyse abgebrochen, da die erzielten Ergebnisse deutlich schlechter waren als im Standardarm.



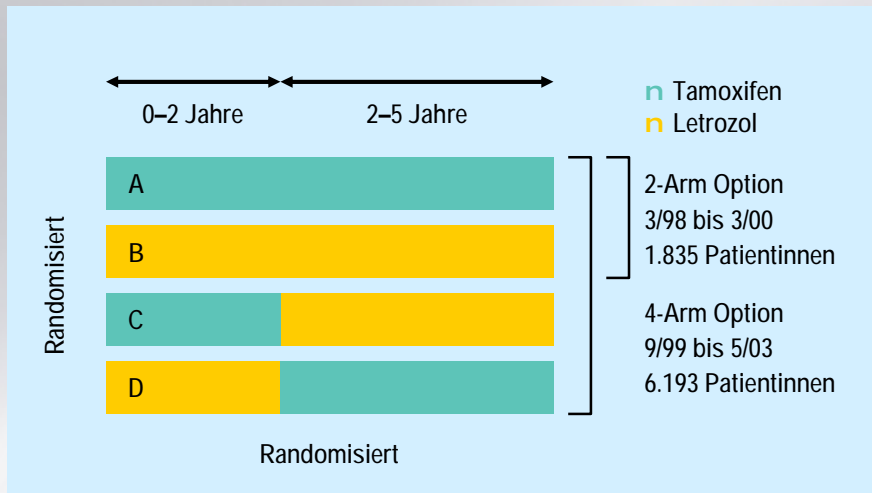
Die Therapie mit Anastrozol zeigte im Vergleich zu den Daten aus der EBCTCG-Analyse eine signifikante Risikoreduktion für Mammakarzinomereignisse von 26 % gegenüber der Therapie mit Tamoxifen. Die Mortalität war im Trend ebenfalls um 13 % reduziert, hier ließ sich allerdings keine Signifikanz nachweisen. Das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom ließ sich unter Anastrozol gegenüber Tamoxifen um weitere 52 % reduzieren. Besonders stark profitierten Patientinnen mit positiver HER2-neu-Überexpression und Patientinnen mit der Rezeptorkonstellation ER positiv/ PR negativ.

In der Analyse der Subgruppen fand sich allerdings kein Vorteil bei nodalpositiven Patientinnen und bei Patientinnen mit vorangegangener Chemotherapie.



Für den Aromatasehemmer Letrozol liegen die ersten Daten aus der BIG 1-98 vor, einer Studie, in der sowohl die upfront-Therapie als auch die Sequenztherapie nach dem unten dargestellten Design untersucht wird. Ausgewertet ist bisher nur der Vergleich von 5 Jahren Letrozol mit 5 Jahren Tamoxifen.

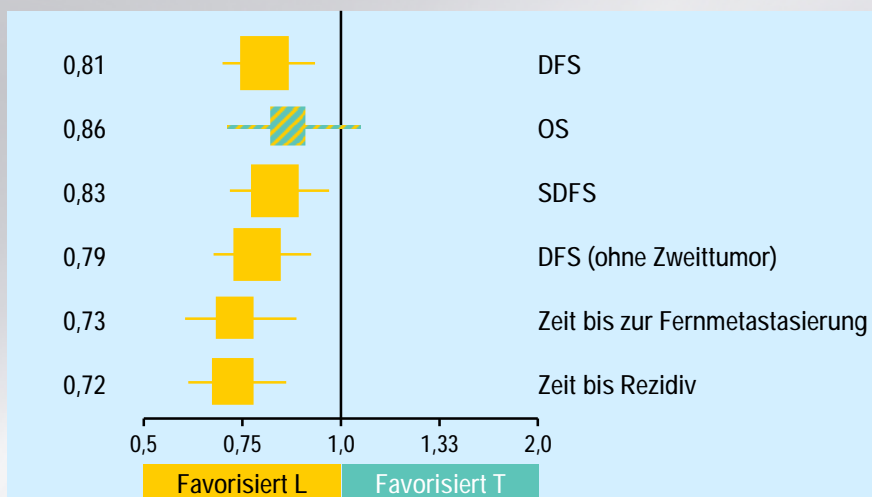
## BIG 1-98 Initiale und Sequenz-Therapie mit Letrozol



Nach Thürlimann et al., St. Gallen 2005

Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS), bisher ohne signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, ein Trend ist allerdings auch hier zu erkennen. Des Weiteren ist ein sehr wichtiger Surrogatparameter untersucht worden, die Zeit bis zur Fernmetastasierung. Hier findet sich eine signifikante Verbesserung für das Letrozol. Die Verhinderung von Metastasen wird sich langfristig in eine Verbesserung des Gesamtüberlebens umsetzen.

## BIG 1-98 Studienarm Upfront-Therapie Effektivität



Hazard-Ratio (L:T)

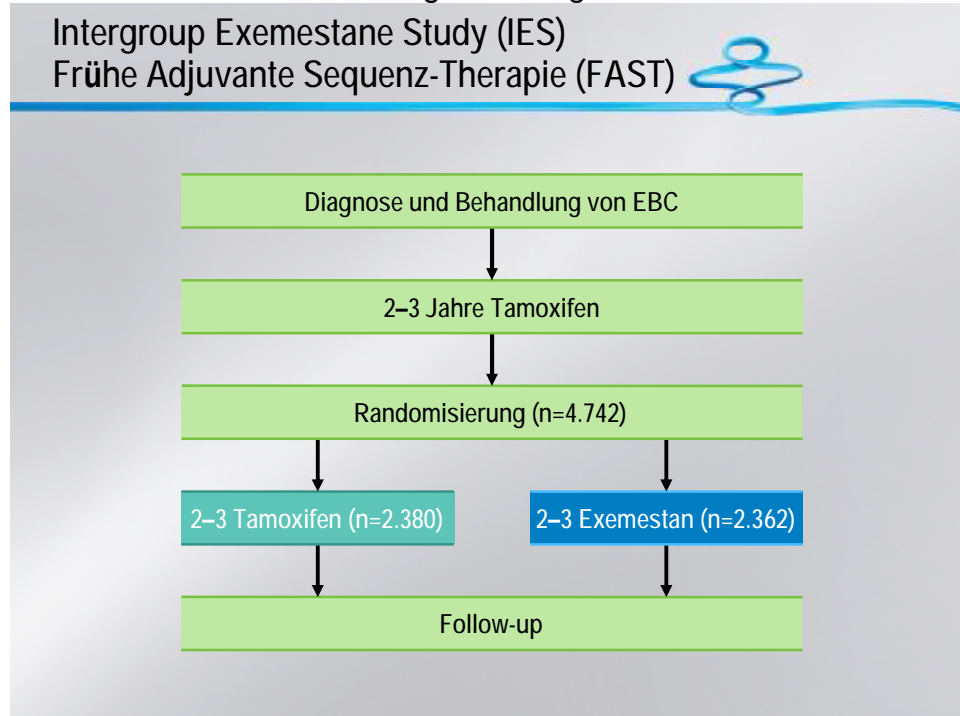
B. Thürlimann et al., *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57

Im Gegensatz zur ATAC lässt sich in dieser Untersuchung eine signifikante Verbesserung des DFS für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten und auch nach vorangegangener Chemotherapie erkennen. Der in der ATAC für Anastrozol



nachzuweisende besondere Vorteil für HER2-neu-positive Patientinnen und für Patientinnen mit der Rezeptorkonstellation ER positiv/PR negativ findet sich in der BIG 1-98 für Letrozol auch nach zentralem Review der Rezeptor- und HER2-neu-Analysen nicht.

Die erste Studie zur Sequenztherapie mit Tamoxifen und Aromatasehemmern, die Ergebnisse vorlegen konnte, war die IES 031, bei der nach 2-3 Jahren Tamoxifen der Switch auch Exemestan erfolgte im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen.

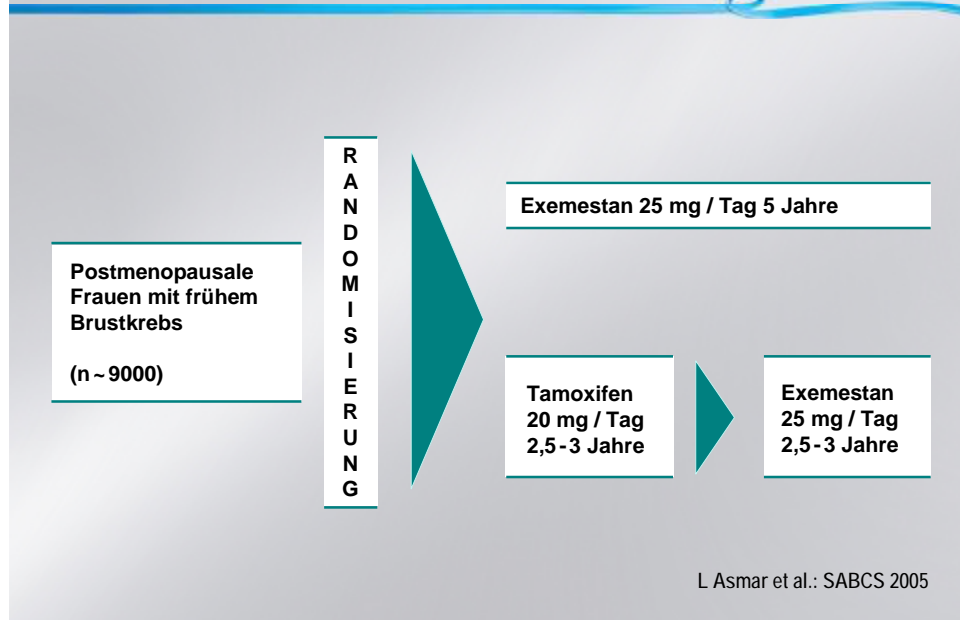


Das krankheitsfreie Überleben war im Sequenzarm signifikant um 27 % verbessert, das Gesamtüberleben nur im Trend um 17 %. Die Entwicklung des Signifikanzniveaus bezüglich des Gesamtüberlebens lässt allerdings für diesen Parameter in Kürze einen signifikanten Vorteil erwarten.

Die vorgelegte Subgruppenanalyse zeigt auch für den Switch von Tamoxifen auf Exemestan einen signifikanten Vorteil für die Gruppe der nodalpositiven und der chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen.

Ob der Switch auf Exemestan nach 2-3 Jahren Tamoxifen oder die upfront-Therapie mit Exemestan vorteilhafter ist, wird zur Zeit in der TEAM-Studie untersucht, deren Design unten dargestellt ist.

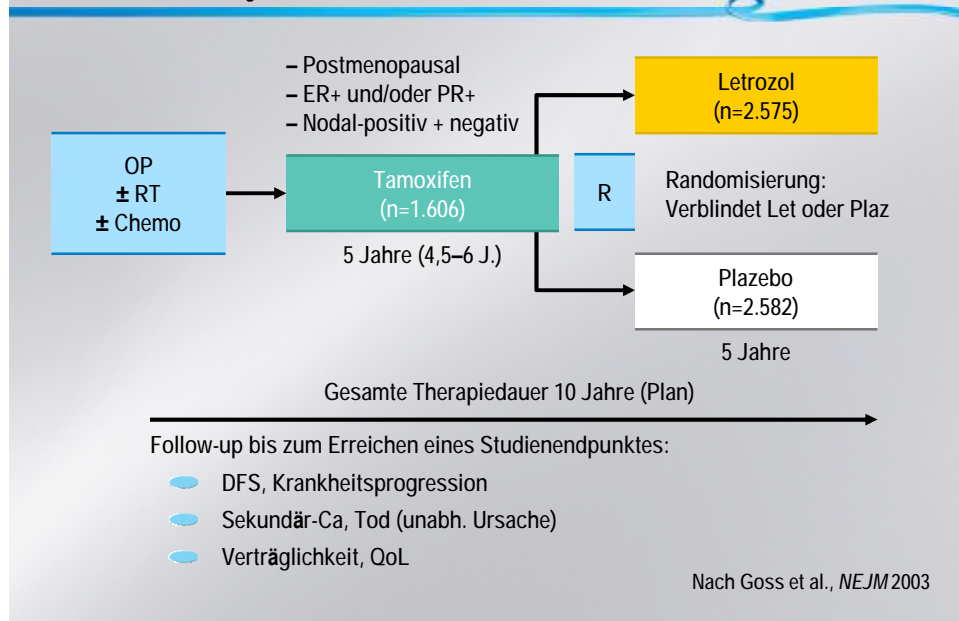
## Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Study TEAM



Kürzlich vorgelegt und noch nicht publiziert sind die Ergebnisse der ARNO 95, eine Studie, bei der analog zum Design der IES ein Switch auf einen Aromatasehemmer nach 2 Jahren Tamoxifen untersucht wurde, in diesem Fall auf Anastrozol. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene Chemotherapie, die Studie ist mit  $n=979$  deutlich kleiner als die anderen Untersuchungen. Es konnte aber erstmalig ein signifikanter Überlebensvorteil im Rahmen einer 5-jährigen Behandlung gezeigt werden. Im Beobachtungszeitraum (med. FU 30,1 Monate) verstarben aus der Tamoxifengruppe 28 Patientinnen, aus der Gruppe der nach 2 Jahren Tamoxifen auf Anastrozol umgestellten Patientinnen nur 15 ( $p<0,045$ ).

Einen anderen Ansatz verfolgte die MA 17-Studiengruppe, die eine erweiterte Adjuvanz mit Letrozol nach 5 Jahren Tamoxifen gegen Placebo untersuchte.

## MA.17 Erweiterte Adjuvanz mit Letrozol



Die Studie wurde nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten entblindet, da sich bereits signifikante Vorteile für die Gruppe der mit Letrozol behandelten Patientinnen gegenüber der Placebogruppe zeigten. So konnte für die Gruppe der nodalnegativen Patientinnen ein signifikanter Vorteil bezüglich des DFS mit einer Hazard ratio von 0,45 gezeigt werden, für die Gruppe der nodalpositiven Patientinnen ergab sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des DFS (HR 0,61), des metastasenfren Überlebens (HR 0,53) und auch des Gesamtüberlebens (HR 0,61). Damit war die MA 17 die erste Untersuchung, die für eine Subgruppe einen signifikanten Überlebensvorteil für die Behandlung mit einem Aromatasehemmer in der Adjuvanz zeigen konnte.

Nach Entblindung wurde allen Patientinnen eine weitere Therapie mit Letrozol angeboten. Die Gruppe der Patientinnen, die aus der Placebogruppe in die Letrozolgruppe gewechselt hatten wurde verglichen mit den Patientinnen aus der Placebogruppe, die sich entschlossen hatten, keine weitere Therapie durchführen zu lassen, die mithin also lediglich 5 Jahre Tamoxifen eingenommen hatten. Es ließ sich eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,31), des metastasenfren Überlebens (HR 0,28) und eine knapp nicht signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,53,  $p=0,05$ ) demonstrieren. Damit konnte erstmalig gezeigt werden, dass eine Wiederaufnahme einer endokrinen Therapie nach jahrelanger Pause einen deutlichen Vorteil für die Patientin bringen kann. Dies ist insbesondere für die Patientinnen, die aufgrund fehlender Daten ihre Therapie nach 5 Jahren Tamoxifen vor längerer Zeit (unter 5 Jahre) beendet haben und für die eine weitere Option gesucht wird, von entscheidender Bedeutung.

Zusammenfassend zeigen alle vorgelegten Untersuchungen, dass die adjuvante endokrine Therapie des frühen Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau einen Aromatasehemmer enthalten sollte. Bezüglich der Indikation der einzelnen Substanzen (Exemestan, Anastrozol, Letrozol) und Schemata (upfront, switch, erweiterte Adjuvanz) sollte man sich streng an den vorliegenden Studien orientieren. Einen kleinen Überblick soll der abschließende Algorithmus bieten.

Algorithmus 2  
Primäres Mamma Ca in der Postmenopause

