

Hormontherapie des Mammakarzinoms – Update 2000

B. Thürlimann

Einführung

Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahren wieder einen Aufschwung genommen, nachdem vorher die Chemotherapie mehr im Lichte der therapeutischen Bühne gestanden ist. Ursache für diese Entwicklung waren einerseits die Resultate der «Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group» im adjuvanten Therapiebereich und andererseits die Entwicklung neuer spezifischer, nebenwirkungsarmer Substanzen, vor allem die neuen Drittgenerations-Aromatasehemmer.

Adjuvante Therapie

In der adjuvanten Behandlung zeigten die Auswertungen der weltweiten Zusammenarbeit der «Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group», dass die endokrine Therapie insgesamt mindestens so wirksam ist wie die adjuvante Chemotherapie. Die ovarielle Ablation, meist in Form der Ovariectomie geprüft, zeigte insgesamt einen mindestens ebenso grossen Effekt wie die Chemotherapie [1, 2]. Die Gösse des Gewinns zeigte auch nach über 15 Jahren keine Tendenz zur Abnahme. Bei Patientinnen mit klarer hormoneller Abhängigkeit der Erkrankung, definiert als Tumoren mit positiven Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren, war der Effekt für die heute übliche Behandlung mit Tamoxifen während 5 Jahren sogar noch grösser. Die relative Risikoreduktion betrug etwa 40%. Die Nicht-Brustkrebs-Todesfälle waren nicht erhöht, einzig bei der Untergruppe der Endometriumkarzinome wurde die erwartete erhöhte Inzidenz beobachtet. Andererseits wurde festgestellt, dass die 5jährige Tamoxifeneinnahme zu einer deutlichen Reduktion der erwarteten, neuen Brustkrebsfälle in der kontralateralen Brust führt [3]. Aufgrund dieser und anderer Beobachtungen wurde Tamoxifen in verschiedenen Studien zur Chemoprävention des Mammakarzinoms geprüft. Die grösste, amerikanische Studie zeigte eine signifikante,

relevante Reduktion der Brustkrebsfälle um etwa 50%, wie dies aufgrund der vorher erwähnten Verminderung der kontralateralen Brustkrebsfälle bei Mammakarzinompatientinnen erwartet wurde. Zwei europäische, allerdings viel kleinere Studien mit anders definierten Risikopopulationen zeigten diesen Effekt nicht. Eine weitere internationale Studie ist noch nicht abgeschlossen. Eine amerikanische Studie mit Raloxifen, einer Weiterentwicklung des Antiöstrogens Tamoxifen, welche zur Osteoporosebehandlung entwickelt wurde, zeigte ebenfalls eine relevante Reduktion der Inzidenz der Brustkrebsfälle für Raloxifen gegenüber Placebo. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurde Tamoxifen in den USA zur Chemoprävention des Mammakarzinoms bei gesunden Frauen zugelassen [4].

Palliative Therapie

Die Neuerungen in der palliativen Therapie ergaben sich vor allem durch die Einführung der Drittgenerations-Aromatasehemmer, sowie in jüngster Zeit von neuen Antiöstrogenen, den selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) und den Estrogen Receptor Downregulators (ERD).

Bereits in den achtziger Jahren wurden die Zweitgenerations-Aromatasehemmer Fadrozole und Formestane getestet und in den neunziger Jahren in der Klinik eingeführt. Sie erwiesen sich als ähnlich wirksam wie Tamoxifen, waren jedoch noch seltener als Tamoxifen mit Nebenwirkungen belastet [5, 6]. Wenige Jahre später wurden zuerst Anastrozole, dann Letrozole und schliesslich Exemestane in die Klinik eingeführt. Anastrozole zeigte einen Überlebensvorteil gegenüber der damaligen Standardbehandlung mit Megestrolacetat bei Patientinnen, welche trotz Tamoxifen einen Rückfall oder eine Krankheitsprogression erlitten hatten [7]. Später zeigten Letrozole gegenüber Megestrolacetat sowie gegenüber Aminoglutethimid (Orimeten) klare Vorteile in mehreren Studienparametern [8, 9]. In einer kürzlich publizierten Studie war auch Exemestane in den meisten Endpunkten vorteilhaft gegenüber einer Behandlung mit Megestrolacetat [10].

Für Anastrozole liegen auch bereits Untersuchungsergebnisse einer grossen Studie gegenüber Tamoxifen vor. Dabei zeigte sich bei Patientinnen mit klar definierter, hormonabhängiger Krankheit ein Vorteil, indem Anastrozole das progressionsfreie Überleben verlängerte und bezüglich thromboembolischer Komplikationen auch besser verträglich war [11]. Ermutigende Resultate liegen offenbar auch für den Vergleich von Letrozole gegenüber Tamoxifen vor. Exemestane wird ebenfalls gegen Tamoxifen geprüft. Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse dieser Studie vor. Hingegen wurde in einer europäischen Multizenterstudie gezeigt, dass Exemestane auch nach Behandlungsversagen von Tamoxifen und Anastrozole oder Letrozole noch wirksam ist. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Exemestane als Aromatasehemmer mit steroidal-ähnlicher Struktur einen anderen

Korrespondenz:
PD Dr. B. Thürlimann
Departement Innere Medizin
Fachbereich Hämatologie/Oncologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen

Tabelle 1

Neuere Medikamente für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms.

Anastrozole	Arimidex®	AstraZeneca
Exemestane	Aromasin®	Pharmacia & Upjohn
Formestane	Lentaron®	Novartis
Fulvestrant	Faslodex®	AstraZeneca
Letrozole	Femara®	Novartis
SERM III		Eli Lilly
Toremifen	Fareston®	Bristol Myers Squibb

Wirkungsmechanismus hat als die nicht-steroidalen Substanzen Anastrozole und Letrozole [12]. Wir haben also nicht nur bessere Aromatasehemmer, sondern auch eine zusätzliche wirksame, zumindest nicht vollkommen kreuzresistente Substanz mit Exemestane in unserem endokrinen Therapiespektrum erhalten.

Neue Antiöstrogene befinden sich ebenfalls in klinischer Prüfung. Toremifen ist bereits in die Klinik eingeführt und wurde auch in der adjuvanten Situation geprüft. Resultate dieser Adjuvansstudie liegen noch nicht vor [13, 14]. Raloxifen (Evista®) wurde wie erwähnt als Antiosteoporotikum entwickelt und ist in dieser Indikation in einigen Ländern bereits zugelassen. Es ist auch wirksam in der endokrinen Therapie des Brustkrebses, allerdings sind die Erfahrungen gering und es ist kaum wirksam nach Tamoxifenversagen [15]. Der Platz in der Therapiestrategie des Mammakarzinoms ist vorerst unklar. SERM III befindet sich gegenwärtig in klinischer Prüfung. Es hat aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse keinerlei Aktivität an der Endometriumschleimhaut – wie Raloxifen – und kann so diese unerwünschte Wirkung von Tamoxifen eliminieren. Andererseits bleiben die positiven (östrogenen) Eigenschaften bezüglich Knochenstruktur erhalten.

Ein neues steroidales Antiöstrogen, Fulvestrant, wurde ebenfalls in die klinische Prüfung eingeführt. Es ist wirksam gegen Brustkrebs, auch nach Behandlungsversagen von Tamoxifen. Dieses Medikament wird gegenwärtig in der Schweiz im Rahmen einer klinischen Studie der Schweizerischen Arbeitsgesellschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) weiter geprüft und ist so in der Schweiz verfügbar. Eine Vergleichsstudie gegenüber Anastrozole wurde abgeschlossen, deren Resultate liegen jedoch noch nicht vor.

Weitere Aussichten

Die ermutigenden Ergebnisse bei der fortgeschrittenen Erkrankung des Mammakarzinoms haben dazu geführt, dass die neuen Substanzen auch in der adjuvanten Situation getestet wurden und werden. Eine grosse weltweite Studie mit fast 10 000 Patientinnen vergleicht Anastrozole gegenüber Tamoxifen und ge-

genüber der Kombination von Tamoxifen und Arimidex. Die weltweit grösste Studie zur Optimierung der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms wurde im Sommer 1999 abgeschlossen und befindet sich zurzeit in der Beobachtungsphase. Weitere Studien mit Aromatasehemmern werden derzeit durchgeführt. Dabei wird Letrozole gegenüber Tamoxifen und die Sequenz beider Substanzen geprüft. Diese Studie wird in der Schweiz durch die Studienzentrale der «International Breast Cancer Study Group» (IBCSG) koordiniert und an über 100 Spitälern in 18 Ländern durchgeführt. Exemestane wird in Sequenz mit Tamoxifen gegenüber Tamoxifen alleine geprüft. Schliesslich wird Letrozole gegenüber Placebo nach abgeschlossener 5jähriger adjuvanter Tamoxifen-therapie untersucht. Schweizer Patientinnen können in allen Universitäts- und grösseren Kantonsspitalern oder über ihren Privatnarkologen zusammen mit dem Hausarzt ebenfalls von den Vorteilen der Therapie-durchführung im Rahmen dieser 3 Studien profitieren (vgl. IBCSG-Homepage: www.ibcsg.org und SIAK-Homepage www.siak.ch). Diese Studienresultate werden uns nicht nur zeigen, ob die Erwartungen aus der fortgeschrittenen Situation sich auf die Drittgenerations-Aromatasehemmer übertragen lässt, sondern sie werden uns auch zeigen, wie wir diese Substanzen am besten einsetzen können.

Literatur

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 3 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- 4 Pritchard KI. Chemoprevention for Breast Cancer. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology Educational Book; 1999.
- 5 Perez Carrion R, Alberola Candel V, Calabresi F, Michel RT. Comparison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first line hormonal therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl 7):15-24.
- 6 Thürlimann B, Beretta K, Bacchi M, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Jungi WF, et al. First-line fadrozole HCl (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1996;7:471-9.
- 7 Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 1998; 83(6):1142-52.
- 8 Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Mellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16(2):453-61.
- 9 Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:639-45.

- 10 Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18 (7):1399-411.
- 11 Thürlimann BJK, Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar AU, Robertson JFR, Webster A, et al. on behalf of the "Arimidex" Study Group, Medizinische Klinik C, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland. Preliminary results of two comparative multicentre clinical trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex™ (anastrozole) and tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). *Breast* 1999;8(4):214; abstract 004 (6th Nottingham International Breast Cancer Conference, 22-24 September 1999).
- 12 Thürlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonnetterre J, Roché H, Murray R, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. *Eur J Cancer* 1997;33(11):1767-73.
- 13 Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, Pawlicki M, Pienkowski R, Gundersen S, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomised double-blind, the "nordic" phase III study. *Br J Cancer* 1997;76(2):270-7.
- 14 Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goedhals L, Bezwoda WR, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of tamoxifen in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2556-66.
- 15 Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, Hug V, Hortobagyi G. Phase II evaluation of Ly156758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1988;45:344-5.