

Die adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms: aktuelle Möglichkeiten

Stephanie von Orelli, Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich



Quintessenz

- Lange Zeit galt Tamoxifen als Medikament der Wahl zur adjuvanten Behandlung von hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen.
- In verschiedenen Studien konnte nun gezeigt werden, dass die Aromatasehemmer (aromatase inhibitors AI) Letrozol, Anastrozol bzw. Exemestan adjuvant eingesetzt zu einer verglichen mit der alleinigen Tamoxifentherapie signifikanten Verminderung der Brustkrebsrückfälle führt.
- Die Aromatasehemmer wurden erst bei postmenopausalen Patientinnen geprüft. Studien, in denen Aromatasehemmer in Kombination mit einer ovariellen Suppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt werden, sind momentan im Gang.
- Noch nicht ganz geklärt ist, wann Aromatasehemmer allein oder nach einer vorgängigen Tamoxifentherapie eingesetzt werden sollen.
- Eine signifikante Reduktion der Brustkrebsrezidive lässt sich auch durch eine Verlängerung der antihormonellen Therapie mit Aromatasehemmern nach fünf Jahren Tamoxifen bewirken.
- Die im Vergleich zur Tamoxifentherapie erhöhte Osteoporose- und Frakturrate sowie das vermehrte Auftreten kardialer Ereignisse darf nicht ausser Acht gelassen werden. Dem gegenüber treten unter Tamoxifen Thromboembolien und Uteruskarzinome auf.

Summary

Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: current possibilities

- *Tamoxifen was long considered the treatment of choice for adjuvant therapy of hormone receptor-positive breast cancers.*
- *Various studies have now shown that use of the aromatase inhibitors (AI) letrozole, anastrozole or exemestane as adjuvant therapy results in a significant fall in breast cancer recurrences compared with tamoxifen alone.*
- *The aromatase inhibitors were first tested in postmenopausal patients; studies on the use of aromatase inhibitors combined with ovarian suppression in premenopausal patients are now in progress.*
- *It is not yet entirely clear when aromatase inhibitors should be given alone or after prior tamoxifen therapy.*
- *A significant reduction in breast cancer recurrences can also be achieved by prolonging antihormonal therapy with aromatase inhibitors after five years of tamoxifen.*
- *The increased osteoporosis and fracture rates and the greater frequency of cardiac events compared with tamoxifen should not be disregarded. Against this, thromboembolic disease and uterine cancer occur under tamoxifen.*

Einleitung

Zwischen 2001 und 2003 wurde die jährliche Inzidenz des Mammakarzinoms in der Schweiz auf über 5200 Erkrankungen geschätzt, und über 1350 Patientinnen starben daran [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit, insgesamt gesehen, sieben Jahre unter demjenigen für Malignome im allgemeinen [2]. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu; etwa drei Viertel der betroffenen Frauen befinden sich in der Postmenopause [3].

Die Mammakarzinome können in zwei Typen, die hormonrezeptorpositiven und die hormonrezeptornegativen, eingeteilt werden. Bei den hormonrezeptorpositiven Tumoren werden, im Gegensatz zu den hormonrezeptornegativen, Steroidhormonrezeptoren für die Hormone Östrogen und Progesteron an der Oberfläche der Tumorzellen bzw. im Zellkern exprimiert. Der Anteil der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinome beträgt etwa 80% [3].

Der meist immunhistochemische Nachweis von Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) im Tumorgewebe gehört heute in der Brustkrebsdiagnostik zu den Routineuntersuchungen. Gemäss dem Konsensus von St. Gallen ist ein Anteil hormonreaktiver Zellen von $\geq 10\%$ als positiv zu werten [4].

Therapie

Initiale Therapie

Die initiale Therapie des primären Mammakarzinoms besteht laut Empfehlungen der Arbeitsgruppe Guideline Mammakarzinom, chirurgische Therapie [5], wenn immer möglich aus der brusterhaltenden Chirurgie, gefolgt von einer lokalen Radiotherapie. Eine Mastektomie wird nur empfohlen, wenn die brusterhaltende Therapie kontraindiziert ist.

Bei grossen Tumoren oder wenn eine Verkleinerung des Tumors die Möglichkeit einer erfolgreichen brusterhaltenden Chirurgie erhöht, ist eine präoperative systemische Therapie indiziert [6, 7].

Adjuvante systemische Therapie

Dem folgt die adjuvante systemische Therapie, deren Wahl gemäss dem International Expert

Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer, basierend auf der Konferenz in St. Gallen von 2005 [4] massgeblich vom Hormonrezeptorstatus bestimmt wird. Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren erhalten eine endokrine Therapie. Fragliche hormonsensitive Karzinome sollten wie sichere hormonsensitive ebenfalls endokrin behandelt werden [4]. Zudem wird das individuelle Risiko der Patientin für das Wiederauftreten der Erkrankung eruiert. An der Konferenz in St. Gallen wurde dafür eine differenzierte Risikoklassifikation verabschiedet, die eine individuelle, an der Prognose orientierte Therapie erlaubt (Tab. 1 [4]). Zu erwähnen ist hier, dass der Hormonrezeptorstatus insbesondere als prädiktiver Faktor eine wichtige Rolle spielt.

Endokrine Therapie

Eine endokrine Therapie ist gemäss den St.-Galler-Empfehlungen [4] bei folgenden Patientinnen indiziert:

- Patientinnen mit ER/PR-positiven Tumoren oder unklarem Hormonrezeptorstatus und tiefem Risiko;
- Patientinnen mit ER/PR-positiven Tumoren oder fraglichem Hormonrezeptorstatus und mittlerem Risiko; hier ist vor der endokrinen Therapie meistens auch eine Chemotherapie angezeigt;
- Patientinnen mit hormonsensitiver Krankheit und hohem Risiko nach einer Chemotherapie.

Tamoxifen gehört zu den Standardpräparaten der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms. Es wurde über lange Zeit in einer täglichen Dosierung von 20 mg oral für fünf Jahre verabreicht. Seine Wirkung erfolgt über eine kompetitive Bindung an den Östrogenrezeptor.

Der Gewinn einer Tamoxifenbehandlung bei *postmenopausalen Frauen* mit hormonrezeptorpositiven Tumoren wurde bereits in zahlreichen Studien belegt. In einer Metaanalyse der Daten aus 55 Studien mit insgesamt 37 000 untersuchten Frauen lag der Rückgang an Rezidiven nach einer Behandlungszeit von einem, zwei und fünf Jahren bei 21, 29 und 47%. Zudem reduzierte sich in den genannten Zeitintervallen die durch das Mammakarzinom bedingte Mortalität um 12, 17 und 26% [8]. Eine höhere Dosierung bzw. eine länger dauernde Therapie wurde bis jetzt nicht adäquat untersucht. Aussagen über einen möglichen Gewinn durch eine längere Gabe von Tamoxifen werden aus den noch unpublizierten Daten der ATLAS- (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) und der ATTOM-Studie (Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More) erwartet (Tab. 2 [4]). Tamoxifen blockiert die Östrogenrezeptoren, zeigt aber auch eine Östrogenpartialwirkung. Diese geht mit einem protektiven Effekt auf die Knochen und, wie in einigen Studien nachgewiesen, wahrscheinlich mit einer kardioprotektiven Wirkung einher. Auch die Nebenwirkungen wie das vermehrte Auftreten von Endometriumkarzino-

Tabelle 1. Risikokategorien für Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom (nach Goldhirsch et al. [4]).

Geringes Risiko	
N0-Mammakarzinom und folgende Merkmale	
–	Tumor mit Durchmesser von <2 cm und
–	Grad I und
–	Keine peritumorale vaskuläre Invasion und
–	Keine HER2/neu-Überexpression oder -Amplifikation und
–	Alter >35 Jahre
Mittleres Risiko	
N0-Mammakarzinom und mindestens eines der folgenden Merkmale	
–	Tumor mit Durchmesser von >2 cm oder
–	Grad II–III oder
–	Peritumorale vaskuläre Invasion oder
–	HER2/neu-Überexpression oder -Amplifikation oder
–	Alter <35 Jahre
–	Ein bis drei Lymphknoten befallen und
–	HER2/neu weder überexprimiert noch amplifiziert
Hohes Risiko	
–	Ein bis drei Lymphknoten befallen und
–	HER2/neu überexprimiert oder amplifiziert
–	Mindestens vier Lymphknoten befallen

Tabelle 2. Übersicht über die Studienanordnungen.

Aromatasehemmer «up front»		
ATAC	Anastrozol	
BIG-1-98	Letrozol	
TEAM	Exemestan	
Sequentieller Aromatasehemmer		
IES	Tamoxifen	Exemestan
ABCSG-8/ARNO/ITA	Tamoxifen	Anastrozol
BIG-1-98	Tamoxifen	Letrozol
	Letrozol	Tamoxifen
Sequentieller Aromatasehemmer «extended»		
MA-17	Tamoxifen	Letrozol
NSABP-B-33	Tamoxifen	Exemestan

men und thromboembolischen Komplikationen sind auf diese Partialwirkung zurückzuführen. Da bei postmenopausalen Frauen, im Gegensatz zu den prämenopausalen, das Östrogen hauptsächlich durch die Aromatisierung von Androgenen in Geweben wie Fett, Muskeln und Leber sowie in der Brustdrüse und im Tumor selbst entsteht, haben in dieser Situation in der Therapie des Mammakarzinoms neben Tamoxifen auch Aromatasehemmer (AI) einen hohen Stellenwert. AI der dritten Generation – Anastrozol, Exemestan und Letrozol – hemmen die periphere Konversion von Androgenen zu Östrogenen an der Aromatase. AI sind in der Lage, die zirkulierenden Östrogene effektiv um mehr als 95% zu senken [9] und zusätzlich auch die intratumoralen Östrogenkonzentrationen zu reduzieren [10]. Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt für einen wesentlichen Teil der antitumoralen Wirksamkeit verantwortlich ist.

Anastrozol und Letrozol sind nichtsteroidale Aromatasehemmer, die eine reversible Bindung mit dem Hämanteil der Aromatase eingehen. Exemestan hingegen ist ein steroidaler Aromatasehemmer, der irreversibel an die aktive Bindungsstelle des Enzyms bindet und dadurch die Konversion von Androgenen zu Östrogenen blockiert. Bei einer Krankheitsprogredienz kann diese unterschiedliche Wirkungsart auch dazu führen, dass mit nichtsteroidalen Aromatasehemmern behandelte Patientinnen auf steroidale AI noch empfindlich reagieren [11].

Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit der AI in der adjuvanten Behandlung der frühen Mammakarzinome im Vergleich zur fünfjährigen Standardtherapie mit Tamoxifen sowie die Umstellung auf AI nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen untersucht.

Initiale adjuvante Therapie («up front»-Therapie:

Aromatasehemmer anstelle von Tamoxifen)

Im Rahmen der ATAC-Studie (Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination) wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren *Anastrozol* und Tamoxifen bei 6241 postmenopausalen Frauen mit lokalem Brustkrebs miteinander verglichen. Nach 68 Monaten (medianer Follow-up) zeigte sich unter Anastrozol eine signifikante Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens um 13% und eine signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zur Progression um 21%. In der Anastrozolgruppe traten mit 14% signifikant weniger Fernmetastasen und mit 42% signifikant weniger kontralaterale Karzinome auf. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte bis jetzt nicht gezeigt werden. Das Nebenwirkungsprofil unter Anastrozol unterschied sich von demjenigen unter Tamoxifen, insbesondere traten unter dem Aromatasehemmer weniger Endometriumpkarzinome und thromboembolische Ereignisse auf, jedoch häufiger Arthralgien und Frakturen [12].

Im Rahmen der BIG-1-98-Studie (Breast-ARNO-Group-1-98) wurden 8010 postmenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom während fünf Jahren entweder mit *Letrozol* oder mit Tamoxifen bzw. mit Letrozol gefolgt von Tamoxifen oder umgekehrt behandelt [13]. Die Analyse der Daten von 4922 Patientinnen unter Monotherapie ergab nach einer medianen Beobachtungszeit von 51 Monaten unter Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen eine signifikante Risikoreduktion um 18% für ein Ereignis, das die erkrankungsfreie Zeit beendet. Das Gesamtüberleben wurde nicht signifikant beeinflusst [14]. In der BIG-1-98-Studie wurden die Nebenwirkungen prospektiv sehr genau erfragt und erfasst.

Thromboembolien, Endometriumpkarzinome und vaginale Blutungen traten unter Tamoxifen häufiger auf. In der Letrozolgruppe traten mehr skelettale und kardiale Ereignisse auf, ausserdem kam es vermehrt zu einer Hypercholesterinämie [13, 14].

Der Vergleich der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen bleibt aufgrund der sehr verschiedenen Erfassungsart und Darstellung schwierig. Die TEAM-Studie (Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multicenter Study) schloss 4400 postmenopausale Frauen mit primärem Brustkrebs ein. Die Patientinnen erhielten nach der Randomisierung für fünf Jahre entweder Tamoxifen oder Exemestan. Die guten Resultate aus der IES-Studie (Intergroup Exemestane Study) bezüglich eines krankheitsfreien Überlebens im Zusammenhang mit einer Umstellung von Tamoxifen auf Exemestan nach einer Behandlungsdauer von zwei bis drei Jahren führten zu Protokolländerungen. Die Resultate werden erwartet [15].

Sequentielle Therapie («Switch-Therapie»: Umstellung auf Aromatasehemmer nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen)

Nach einer zwei- bis dreijährigen Rezidivfreiheit unter Tamoxifen erfolgte die Umstellung auf *Exemestan*. Diese wurde in der IES-Studie an 4724 postmenopausalen Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom und ER-positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus untersucht [16]. Nach zweieinhalb Jahren Studiendauer zeigte sich unter Exemestan eine signifikante Verringerung des Rezidivrisikos um 32%, eine Reduktion der kontralateralen Mammakarzinome um 56% sowie eine deutliche Reduktion der Fernmetastasierung um 48%. Das krankheitsfreie Überleben betrug drei Jahre nach der Randomisierung in der Exemestangruppe 91,5% und 86,1% in der Tamoxifengruppe. Nach einem Follow-up von 55,7 Monaten konnte eine signifikante Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens um 24% (354 vs. 455 erste Ereignisse) festgestellt werden. Zudem zeigte sich nach dem Ausschluss von Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate um 17% (210 vs. 251 Todesfälle) [17]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 55,7 Monate. Diese Zeitspanne setzte sich aus einer dreijährigen Behandlung mit dem Aromatasehemmer und einer Nachbeobachtung von über zwei Jahren nach Therapieabschluss zusammen. Im Vergleich zu Tamoxifen kam es unter Exemestan zu weniger Thromboembolien, Krämpfen, gynäkologischen Ereignissen und Zweitkarzinomen. Dem gegenüber traten unter Exemestan vermehrt Knochenfrakturen, Arthralgien und muskuloskelettale Schmerzen auf. Auch ischämische kardiale Ereignisse konnten unter Exemestan häufiger festgestellt werden (229 vs. 200 unter Tamoxifen), jedoch nicht signifikant.

Die Deutsche ARNO-Studie (ARimidex Nolvadex), die zusammen mit der ganz ähnlich konzipierten ABCSG-8-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) und der kleineren Italienischen ITA-Studie ausgewertet wurde [18, 19], untersuchte die Umstellung auf Anastrozol nach einer Tamoxifentherapie von zwei Jahren. Die Resultate zeigten, dass das Risiko eines Rückfalls bei Frauen, die nach zwei bis drei Jahren

mit Tamoxifen auf Anastrozol umgestellt wurden, gegenüber dem Risiko der Frauen, die weiterhin mit Tamoxifen behandelt wurden, um 41% sank. Für sich genommen zeigten zwei der drei Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil mit Anastrozol. Durch die Metaanalyse [19] konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von 29% zugunsten von Anastrozol gezeigt werden. Diese Daten bestätigen die positiven Ergebnisse der Umstellung auf einen Aromatasehemmer nach einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifenbehandlung aus der IES-Studie.

Für den Vergleich dieser obengenannten Studien ist deren Aufbau nochmals kritisch zu betrachten. So liegt es auf der Hand, dass Patientinnen, die erst randomisiert werden, nachdem sie unter Tamoxifen während zwei bis drei Jahren rezidivfrei waren, eine prognostisch viel günstigere Ausgangslage haben, als solche, die bereits zu Beginn der adjuvanten Hormontherapie in die jeweilige Gruppe eingeteilt werden. Nur die ABCSG-8- und die BIG-1-98-Studie sowie der modifizierte TEAM-Trial untersuchten die sequentielle Behandlung bei Patientinnen, die «up front» randomisiert wurden.

Erweiterte adjuvante Therapie («extended» adjuvante Therapie: Aromatasehemmer nach fünf Jahren Tamoxifen)

Im ursprünglichen Protokoll der MA-17-Studie (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG] MA-17 Trial) wurden bei 5127 postmenopausalen Patientinnen während fünf Jahren Letrozol und Plazebo im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifenbehandlung miteinander verglichen [20]. Nach 2,4 Jahren wurden die Resultate einer Zwischenauswertung präsentiert. Das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung wurde unter Letrozol im Vergleich zu Plazebo signifikant um 43%, das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms um 46% reduziert. Das krankheitsfreie Überleben wurde um 6% verbessert. Aufgrund dieser Daten wurde die Studie entblindet und den Patientinnen der Plazebogruppe eine Letrozolbehandlung angeboten. In bezug auf das Gesamtüberleben war insgesamt kein bedeutender Unterschied zwischen Letrozol und Plazebo festzustellen. In der Subgruppe der nodalpositiven Patientinnen zeigte sich aber ab dem 35. Monat eine Separation der Kaplan-Meier-Kurven mit eindeutigen Vorteil zugunsten von Letrozol.

Auch für Exemestan konnte jüngst ein Vorteil in der erweiterten adjuvanten Therapie gezeigt werden. Die ähnlich wie die MA-17- konzipierte NSABP-B33-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) sah eine fünfjährige Behandlung mit Tamoxifen oder eine Sequenz mit Tamoxifen (fünf Jahre) und Exemestan (fünf Jahre) vor. Sie wurde nach der Publikation der Zwischenanalyse aus der MA-17-Studie aus ethischen Gründen abgebrochen. Erste, am SABCS 2006 präsentierte Resultate zeigten nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten trotz Ent-

blindung und vorzeitigem Studienabbruch unter Exemestan im Vergleich zu Plazebo eine Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens um 32% und des rezidivfreien Überlebens um 50% [21]. Besondere Vorsicht bei der Mammakarzinombehandlung mit Aromatasehemmern gilt im Zusammenhang mit dem Osteoporose- und Frakturrisiko, da AI generell mit einem Verlust an Knochendichte und so mit einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko verbunden sind. Aufgrund der Resultate der allerdings kleinen EXE-027-Studie bestand die Hoffnung, dass sich Exemestan mit seiner stereoidalen Struktur von den nichtsteroidalen AI abgrenzt. Im Rahmen dieser Studie wurden bereits ein Jahr nach dem Absetzen einer zweijährigen Exemestantherapie wieder Knochendichtewerte nachgewiesen, die denen einer Plazebobehandlung entsprachen [22]. In der Intergroup-Exemestan-Studie mit einem grösseren Patientinnenkollektiv zeigte sich jedoch auch nach einer Exemestaneinnahme im Vergleich zur Tamoxifenbehandlung eine signifikante Erhöhung der Frakturen [17].

Zusammenfassung

Jene Studien, die den Einsatz von Aromatasehemmern von Anfang an adjuvant zu Tamoxifen untersuchten («up front»), ergaben bis heute keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Studien wurden allerdings auch nicht so geplant, dass innerhalb der bis jetzt abgelaufenen Beobachtungszeit ein Überlebensunterschied hätte nachgewiesen werden können. Die Umstellung nach einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifenbehandlung auf einen AI hingegen zeigte laut den Resultaten der gemeinsamen Analyse der ARNO/ABCSG-8/ITA-Studie und der Subgruppenanalyse der IES-Studie eine Erhöhung des Gesamtüberlebens, wobei dies in der IES-Studie nicht für die «intention-to-treat»-Analyse der Fall war, sondern einzig in der Subgruppenanalyse nach Ausschluss der hormonrezeptornegativen Tumoren. Möglicherweise ist der Erfolg der Switch-Strategie mit der Sensibilisierung der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinome für die Östrogensuppression mit AI durch den partiellen Östrogenantagonisten Tamoxifen zu erklären. Das ASCO Technology Assessment empfiehlt aufgrund der vorliegenden Studiendaten, dass eine optimale adjuvante Hormontherapie für postmenopausale Frauen mit hormonsensitivem Mammakarzinom einen AI entweder als Initialtherapie oder nach Behandlung mit Tamoxifen beinhalten sollte [23]. Im Konsens von St. Gallen 2005 werden diese Empfehlungen noch weiter spezifiziert [4]: Bei den hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Mammakarzinomen werden die AI in den Indikationen, in denen sie durch Studien abgesichert sind, als Alternative empfohlen. Dabei kommen folgende Optionen in Frage: 1. ein Aromatasehemmer allein (Anastrozol, Letrozol);

2. Tamoxifen für zwei bis drei Jahre, dann Wechsel auf einen Aromatasehemmer (Exemestan, Anastrozol) oder
3. Wechsel auf einen Aromatasehemmer (Letrozol) nach fünf Jahren Tamoxifen.

Bei der Wahl von AI oder Tamoxifen sollte das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der Substanzen mit in die Entscheidung einbezogen werden.

Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Bei *prämenopausalen Frauen* mit hormonrezeptorpositiven Tumoren wurde die Wirksamkeit von Tamoxifen in mehreren Studien belegt [24]. Zusätzlich und bei einer Kontraindikation für Tamoxifen ist die Ovariectomie bzw. die medikamentöse Ovarsuppression mit GnRH-Analoga in Betracht zu ziehen [25, 26].

Bei prämenopausalen Frauen mit einem stark hormonabhängigen Tumor scheint eine Kombinationstherapie aus Tamoxifen und GnRH-Analoga gute Resultate zu zeigen [27, 28]. Bei Kontraindikation für Tamoxifen ist in diesen Fällen gemäss dem Konsens von St. Gallen 2005 eine Kombination von Aromatasehemmern und GnRH-Analoga im Rahmen von klinischen Studien eine Option [4]. Es laufen im Moment in der Schweiz drei Phase-III-Studien zum adjuvanten Einsatz von AI bei prämenopausalen Patientinnen: In der dreiarmligen SOFT-Studie (Suppression of Ovarian Function Trial) soll bei 3000 Patientinnen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie während fünf Jahren die Wirkung von Tamoxifen allein bzw. einer ovariellen Suppression kombiniert mit Tamoxifen bzw. einer ovariellen Suppression und Exemestan untersucht werden. Bei der zweiarmligen TEXT-Studie (Tamoxifen und

EXemestan Trial) werden 1850 Patientinnen untersucht, die über fünf Jahre entweder mit einem GnRH-Analogen (Triptorelin) und Tamoxifen bzw. mit einem GnRH-Analogen und Exemestan behandelt werden. Auch in dieser Studie können die Patientinnen, falls indiziert, eine Chemotherapie erhalten. Der Unterschied zur SOFT-Studie liegt insbesondere darin, dass in der TEXT-Studie die ovarielle Suppression gleich nach der Operation gegeben wird und kein Arm mit alleiniger Tamoxifengabe besteht. Die PERCHE-Studie (Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy trial) schliesslich sollte bei 1750 Patientinnen unter ovarieller Suppression die Wirksamkeit einer zusätzlichen Chemotherapie bei Frauen untersuchen, die entweder mit Tamoxifen oder mit Exemestan behandelt werden. Leider wurde diese Studie im Dezember 2006 aufgrund der sehr schleppenden Patientinnenrekrutierung abgebrochen.

Nachsorge

Neben der Suche nach einem lokoregionären Rezidiv oder nach Zweittumoren sollte in der Nachsorge insbesondere auf therapieinduzierte Langzeitnebenwirkungen geachtet werden. Wir führen die Nachsorgeuntersuchungen initial alle drei Monate, nach dreijähriger Rezidivfreiheit alle sechs Monate und ab dem sechsten rezidivfreien Jahr alle zwölf Monate durch.

Sinnvoll sind die Langzeitnachsorge und eine Mitbetreuung dieser Patientinnen durch Brustkrebsexperten, die über die Resultate der aktuellen Studien informiert sind. Die Bedeutung einer solchen Betreuung wird in Zukunft wahrscheinlich noch zunehmen, da ein klarer Trend besteht, endokrin sensitive Mamakarzinompatientinnen mit ihrer annähernd konstanten Langzeitrückfallrate länger als bisher angenommen zu behandeln.

Empfohlene Literatur

- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16:1569–83.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD000486.
- Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonnetterre J, Roche H, Murray R et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicenter multinational study. *Eur J Cancer.* 1997;33:1767–73.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60–2.
- Coates AS, Keshyviah A, Thurlimann B, Mouridsen L, Forbes JF, Paridaens R et al. Five Years of letrozol compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):486–92 Epub 2007 Jan 2.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Feb 17;369(9561):559–70.

- Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet.* 2005;366:455–62.
- Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7:991–6.
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005; 23:619–29.
- Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1736–50.

Das vollständige Literaturverzeichnis [1–28] finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:

Dr. med. Stephanie von Orelli
Prof. Dr. med. Daniel Fink
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Frauenklinikstrasse 10
CH-8091 Zürich

Die adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms: aktuelle Möglichkeiten /

Endocrinothérapie adjuvante du cancer du sein: possibilités actuelles

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

Literatur

- 1 Vereinigung Schweizer Krebsregister: www.vskr.ch.
- 2 Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C. Heft 25 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Brustkrebs. Robert Koch-Institut. Berlin 2005.
- 3 Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76:27–36.
- 4 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16:1569–83.
- 5 Benz J, Berclaz G, Dupont Lampert V, Eicher E, Harder F, Köchli O, et al. Tumorektomie oder Mastektomie? *Schweizerische Ärztezeitung* 2003;84:1956–66.
- 6 Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast.* 2005;14:576–81.
- 7 Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22:2303–12.
- 8 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD000486.
- 9 Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431–42.
- 10 Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;79:93–102.
- 11 Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonnetterre J, Roche H, Murray R, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicenter multinational study. *Eur J Cancer.* 1997;33:1767–73.
- 12 Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60–2.
- 13 The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group; Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A Comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747–57.
- 14 Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen L, Forbes JF, Paridaens R, et al. Five Years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):486–92 Epub 2007 Jan 2
- 15 Ryan PD, Goss PE. Adjuvant hormonal therapy in peri- and postmenopausal breast cancer. *Oncologist.* 2006;11:718–31.
- 16 Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081–92.
- 17 Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9561):559–70.
- 18 Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet.* 2005;366:455–62.
- 19 Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7:991–6.
- 20 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793–802.

- 21 Mamounas E, et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen(TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. Abstract 49. SABCs 2006.
- 22 Lonning PE, et al. ASCO 2005. Oral Presentation. Abstract 531.
- 23 Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23:619–29.
- 24 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998;351:1451–67.
- 25 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1996;348:1189–96.
- 26 Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. The International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1833–46.
- 27 Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapies for pre-/perimenopausal women. *Breast.* 2005;14:547–54.
- 28 Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, Goldhirsch A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 2.