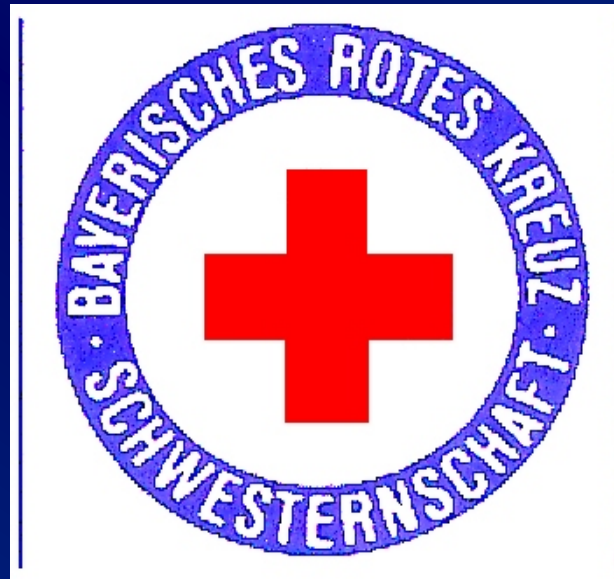


Adjuvante endokrine Therapie beim Mammakarzinom mit Aromatasehemmern



Dr. med. Günter Raab
Frauenklinik vom Roten Kreuz, München

Adjuvante endokrine Therapie beim Mammakarzinom mit Aromatasehemmern

Vorstellung der ATAC - Studie

(The ATAC Trialists` Group, Lancet 2002, 359: 2131)

ATAC

Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination

Primärtherapie Operation +/- Radiotherapie +/- Chemotherapie

1:1:1 Randomisiert, doppelblind

(postmenopausal, Rezeptor-positiv/-negativ/-unbek., G1-3, N 0/+, T1-3, M0)

1 mg Anastrozol*
+ Tamoxifen Placebo

20 mg Tamoxifen*
+ Anastrozol Placebo

20 mg Tamoxifen*
+ 1 mg Anastrozol

Therapiedauer : 5 Jahre (bzw. bis Rezidiv, Metastase,
Zweitkarzinom oder Tod)

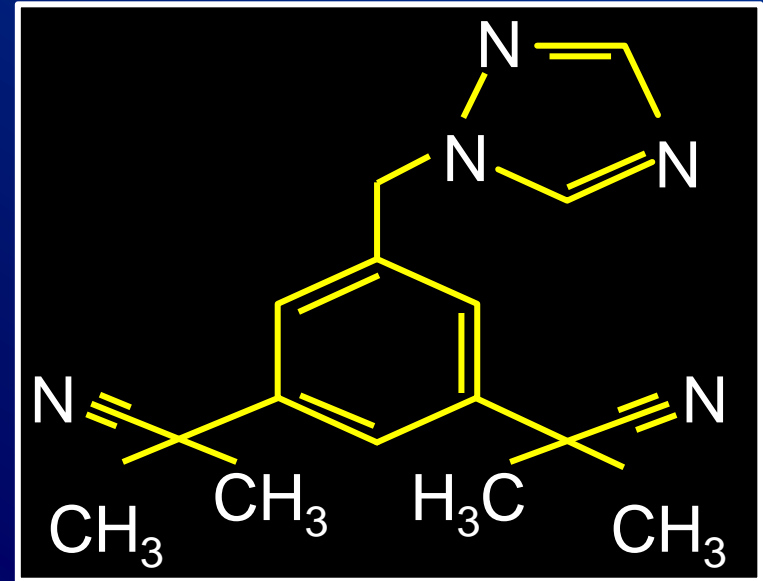
Studienziele: 1. Krankheitsfreie Überlebenszeit, Verträglichkeit
2. Zeit bis zum Auftreten von Metastasen,
Sekundärkarzinome, Überleben

5 Jahre Follow-up + Standardbehandlung

* 1x pro Tag, oral

Arimidex Profil

- Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
- Oral wirksam
- 1 x tägliche Dosierung
- Hoch-selektiv
- Fast vollständige Aromatase- und Östrogensuppression
- Fortgeschrittenes Mammakarzinom, in der Postmenopause:
 - Überlebensvorteil* vs. Tamoxifen bei hormonsensiblen MCA (1st Line)
 - Überlebensvorteil** vs. Megestrolacetat (2nd Line)
- Über 500.000 Patientenjahre Erfahrung



*Milla-Santos, 2001

**Buzdar, 1998

Studienendpunkte

Primäre Studienziele

- Krankheitsfreies Überleben
- Verträglichkeit

Sekundäre Studienziele

- Inzidenz neuer (kontralateraler) Mammakarzinome
- Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen
- Überleben (Daten in 2 Jahren verfügbar)
- Hormonrezeptor-positive Studienpopulation (im Protokoll definierte Subgruppe)

Subprotokolle

Patientinnen (n)

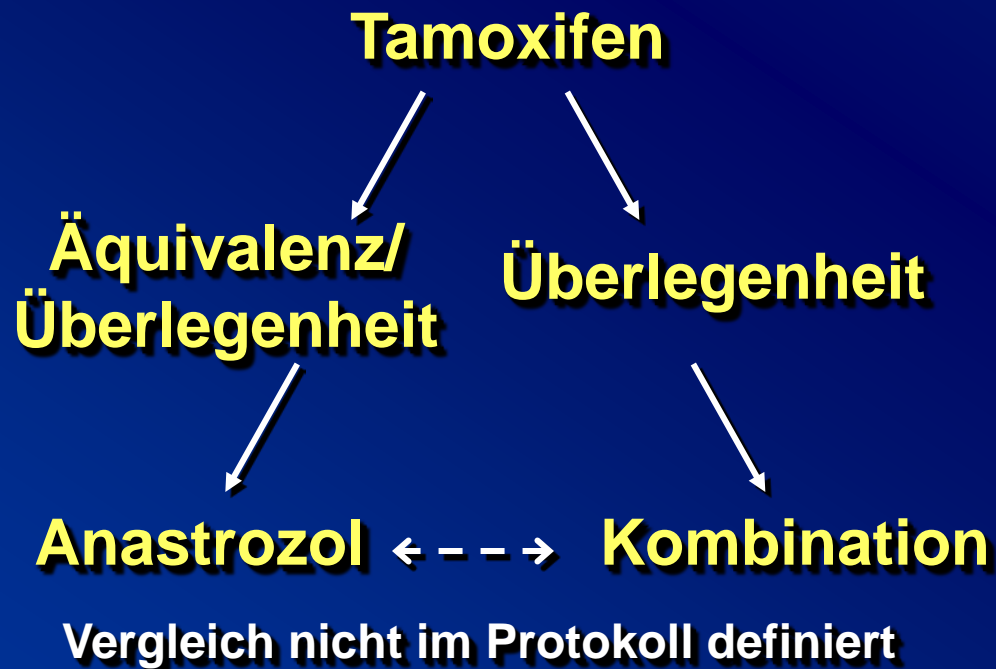
Hauptstudie

9366

Subprotokolle (Ergebnisse 2002)

- Pharmakokinetik 357
- Lebensqualität 1.105
- Endometrium 285
- Knochen 308

Statistischer Versuchsaufbau



Krankheitsfreies Überleben:

- Log-Rank Test
- 1056 Events notwendig
- 95.2% CI zur statist. Adjustierung für eine Interimanalyse (Protokoll-definiert)

Inzidenz für neue Brusttumoren (kontralateral):

- Logistische Regressionsanalyse

Inzidenz für vordefinierte unerwünschte Ereignisse:

- Logistische Regressionsanalyse

Patientencharakteristika

	Arimidex (n=3125)	Tamoxifen (n=3116)	Kombination (n=3125)
Alter (Jahre)	64.1	64.1	64.3
Gewicht (kg)	70.8	71.1	71.3
Rezeptorstatus (%)			
Positiv	83.7	83.3	84.0
Negativ	7.4	8.0	6.9
Andere	8.9	8.7	9.1
Primärtherapie (%)			
Mastektomie	47.8	47.3	48.1
Axilladisektion	95.5	95.7	95.2
Radiotherapie	63.3	62.5	62.0
Chemotherapie	22.3	20.8	20.8
Tamoxifen, Vortherapie	1.6	1.7	1.7

Krankheitscharakteristika

	Arimidex (n=3125)	Tamoxifen (n=3116)	Kombination (n=3125)
Primärtumor, Größe (%)			
T1 (≤ 2 cm)	63.9	62.9	64.1
T2 (> 2 cm und ≤ 5 cm)	32.6	34.2	32.9
T3 (> 5 cm)	2.7	2.2	2.3
Nodalstatus (%)			
N+	34.9	33.6	33.5
Grading (%)			
G1	20.8	20.5	21.2
G2	46.8	47.8	46.6
G3	23.7	23.3	23.7
unbekannt	8.7	8.4	8.5

Erste Auswertung

- Notwendige Ereignisse* für statistische Analyse: 1056
- Gesamtzahl von ersten Ereignisse: 1079
- Ereignisse bei hormonsensiblen Patientinnen: 766
- Mediane Therapiedauer (Monate): 30,7
- Medianes Follow-up (Monate): 33,3

*Lokoregionäre Rezidive, Metastasen, kontralaterale Mammakarzinome, Todesfälle

Krankheitsprogression*

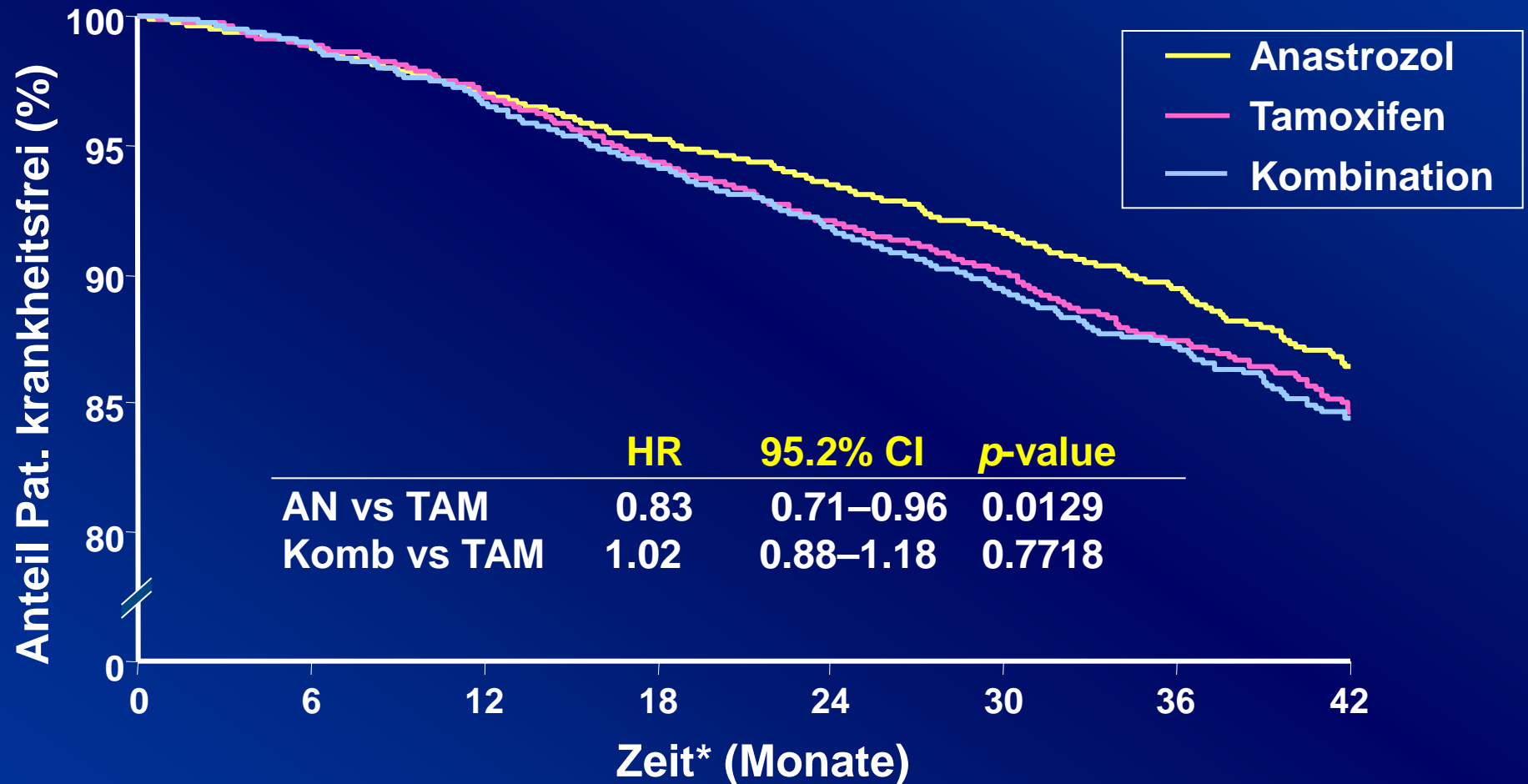
Arimidex Tamoxifen Kombination

	(n=3125)	(n=3116)	(n=3125)
Erstes Krankheitsereignis	317	379	383
Lokoregional	67	83	81
Fernmetastasen	156	181	202
Kontralaterale Mammakarzinome			
invasiv	9	30	23
DCIS	5	3	5
Todesfälle			
Ursache Mammakarzinom	2	1	2
andere Ursachen	78	81	70

*Intention-to-treat Population

Krankheitsfreies Überleben

Kaplan–Meier Kurven (intention-to-treat Population)



*Auftreten von lokoregionären Rezidiven, Metastasen, kontralateralen Mammakarzinomen, Todesfällen

Überlegungen zu den Kombinationsergebnissen

Die Ursache für die Tamoxifen-vergleichbare Effektivität der Kombinationstherapie (HR 1,01) ist noch nicht bekannt.

Theorie 1

- Maximale Östrogensuppression durch Arimidex
- Agonistischer Effekt von Tamoxifen

Theorie 2

- Effektive Rezeptorblockade durch Tamoxifen
- Nur geringer Einfluss der zusätzlichen Östrogensuppression durch Arimidex

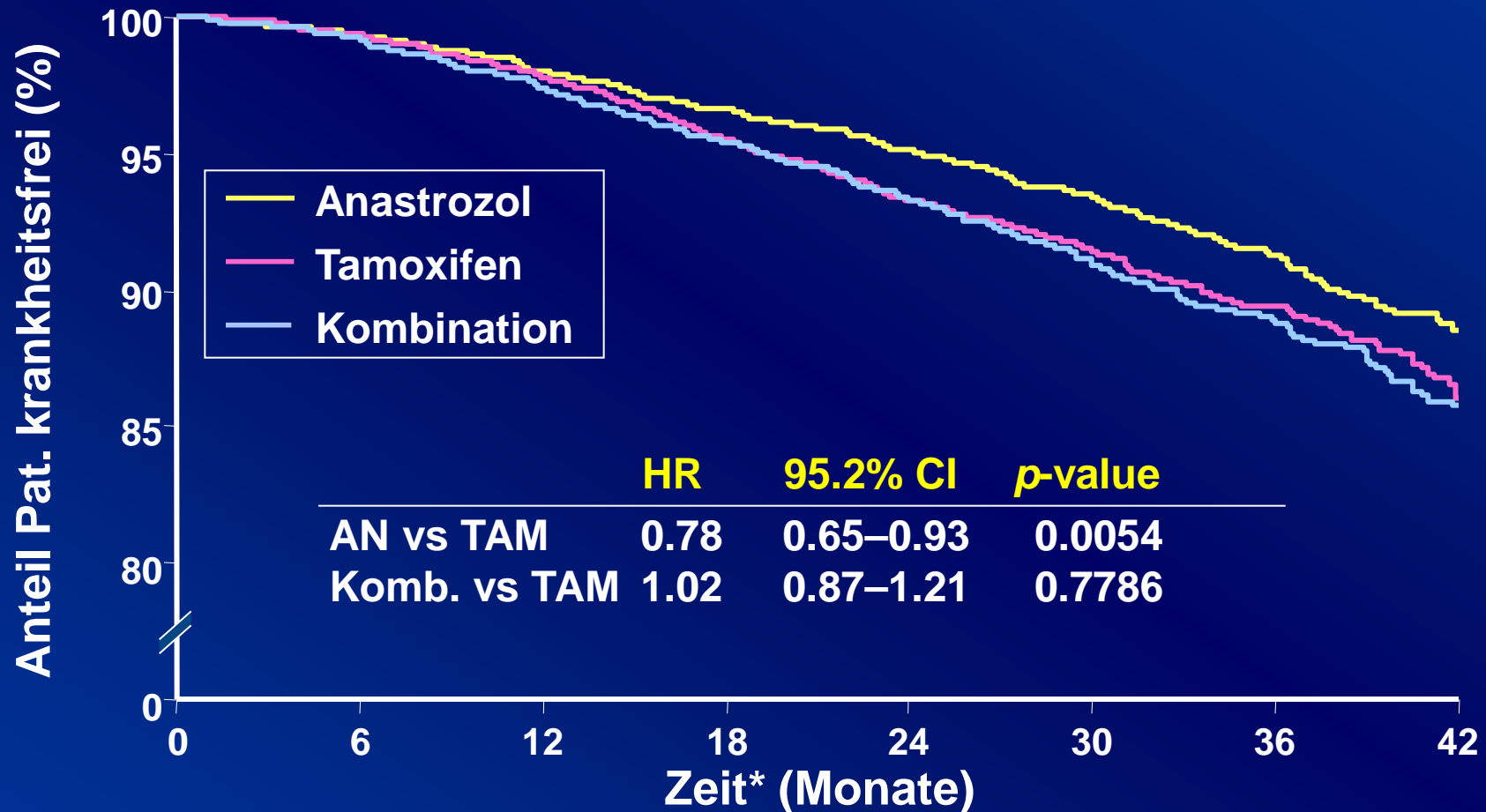


Krankheitsprogression - nur Rezeptor-positiv

	Arimidex (n=2616)	Tamoxifen (n=2597)	Kombination (n=2624)
Erste Ereignisse	216	272	278
Lokoregional	35	48	56
Fernmetastasen	104	125	140
Kontralaterale Mammakarzinome			
Invasiv	8	27	20
DCIS	3	3	5
Todesfälle			
Ursache Mammakarzinome	2	1	1
andere Ursachen	64	68	56

Krankheitsfreies Überleben - nur Rezeptorpositiv

Kaplan–Meier Kurven



*bis zum Auftreten von lokoregionären Rezidiven, Metastasen, kontralateralen Mammakarzinomen, Todesfällen

ATAC – Subprotokoll

Lebensqualität

ATAC - Subprotokoll Lebensqualität

- **Untersuchung mit FACT-B Fragebogen
(Functional Assessment of Cancer Therapy -
Breast)**
- **Inzidenz spezieller endokriner Symptome,
emotionaler + sozialer Einfluss der Therapie**
- **N = 1097**
- **Ergebnisse: ASCO 2002**

ATAC-Subprotokoll

Lebensqualität - Ergebnisse (1)

- Eine der größten randomisierten Studien zu dieser Fragestellung (adj. Therapie)
- Exzellente Compliance mit der Befragung (2 Jahre Therapiedauer)
- Keine signifikanten Unterschiede für Endokrinen-Symptom-(ES)-Score insgesamt:
 - Vorteile Arimidex: Fluor, Schwitzen
 - Vorteile Tamoxifen: Vaginale Trockenheit, Sexualität

ATAC-Subprotokoll

Lebensqualität - Ergebnisse (2)

- **TOI*-Bewertung gleich, leichte Verbesserung in beiden Gruppen**
- **Unterschiedliche Beurteilung der Nebenwirkungen von Patientin und Arzt (v.a. sexuelle Fragen)**
- **Ausgezeichnete Basis für die weitere QoL-Untersuchung der endokrinen Therapie**

*TOI = Bewertung von physischem und funktionellem Wohlergehen (well-being) + Brustkrebs-Teilfragebogen

ATAC – Subprotokoll

Endometrium

ATAC - Subprotokoll

Endometrium

- Ziel: Bestimmung der Hintergrundinzidenz von Endometriumveränderungen
- Methode: Gewinnung von Biopsien durch Hysteroskopie, TVUS
- N = 279 (A: n = 99, T: n = 92, C: n = 88)
- Ergebnisse: ASCO 2002, Duffy et al.

	A	T	C	
Alle E-Veränderungen		9%	17%	27% p = 0.18
Polypen		7%	15%	16% ns
Atypische Hyperplasie		0%	1.9%	0% ns
Endometriumdicke (mm)				
Baseline		3.0	3.9	3.0
12 Monate		4.0	6.5	7.0
24 Monate		3.0	7.0	7.0

Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse (UE)

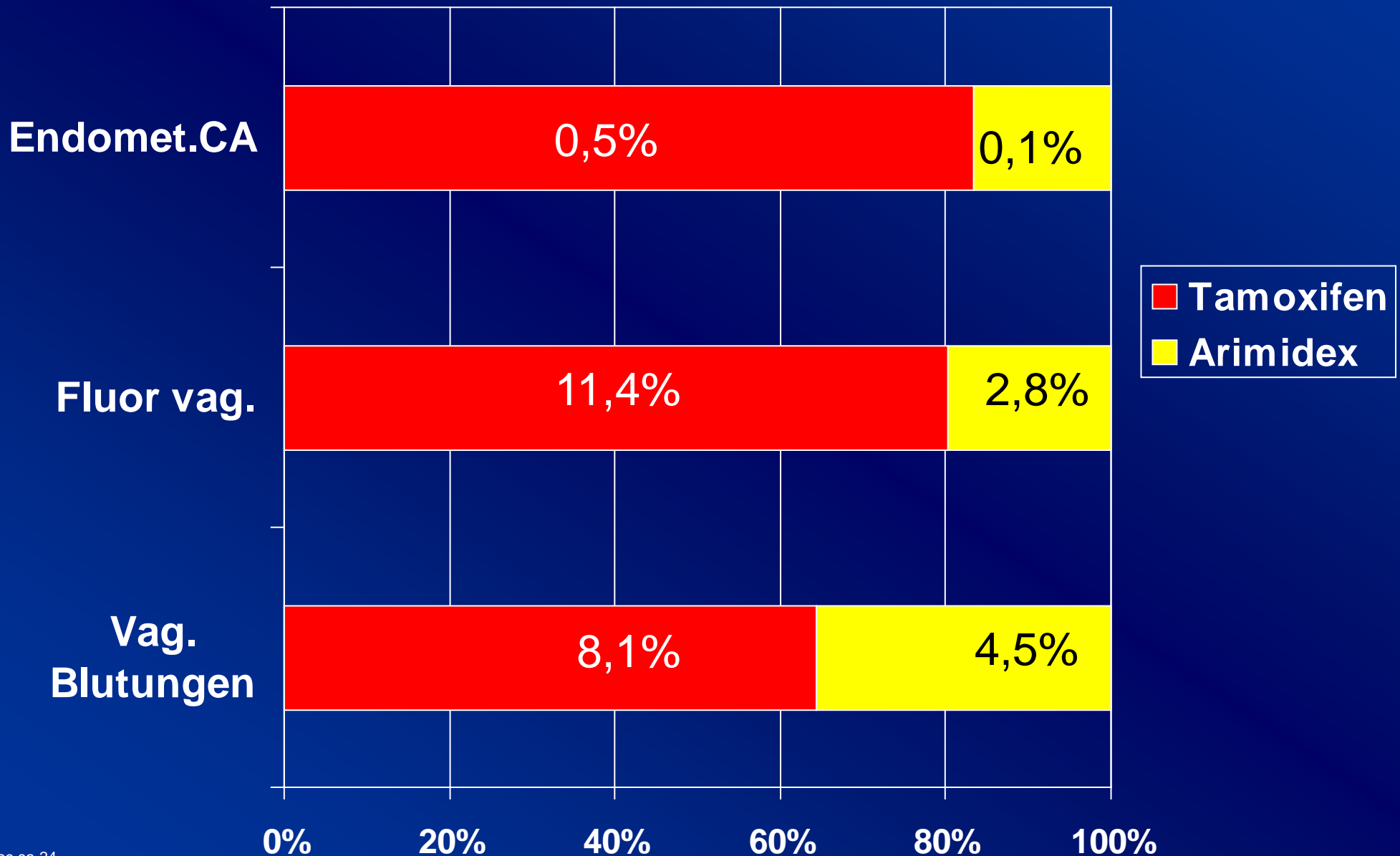
in %	Arimidex (n=3092)	Tamoxifen (n=3093)	Kombination (n=3098)
UE, gesamt	91.3	92.0	91.9
Substanz-bedingte UE	56.1	63.4	63.9
Schwere UE (SUE)	22.2	24.4	24.3
Substanz-bedingte schwere UE	2.8	5.9	5.1
Therapieabbrüche			
wg. UE	7.8	11.1	10.8
wg. Substanz-bedingten UE	5.1	7.2	7.3

Verträglichkeit - Vordefinierte Nebenwirkungen

	Arimidex (n=3092)	Tamoxifen (n=3093)	p-Wert
Hitzewallungen	34.3	39.7	<0.0001
Muskel-Gelenk Probleme	27.8	21.2	<0.0001
Fatigue/Müdigkeit (Asthenia)	15.7	15.1	n.s.
Stimmungsveränderungen	15.5	15.2	n.s.
Übelkeit und Erbrechen	10.5	10.2	n.s.
Gewichtszunahme*	9.2	11.0	0.02
Frakturen	5.8	3.7	<0.0001
Vaginale Blutungen	4.5	8.1	<0.0001
Fluor vaginalis	2.8	11.4	<0.0001
Endometriumkazinom	0.1	0.5	0.03
Augenkatarakte	3.5	3.8	n.s.
Ischaemische kardio-vaskul. Ereignisse	2.5	1.9	n.s.
Ischämische cerebrovaskul.Ereign.	1.0	2.1	0.0006
Venöse thromboembolische Ereign.	2.1	3.5	0.0006
- tiefe Venenthrombosen (DVT)	1.0	0.02	

* $\geq 10\%$ Gewichtszunahme im Vergl. zur Baseline nach 2 Jahren

Unerwünschte gynäkologische Ereignisse



Zusammenfassung (1): Wirksamkeit

Arimidex ist Tamoxifen signifikant überlegen:

- **Krankheitsfreies Überleben (DFS):**

Alle Patientinnen (HR=0.83, p=0,0129)

Hormonsensible Patientinnen (HR=0.78, p=0,0054)

- **Inzidenz für kontralaterale Mammakarzinome**

Alle Patientinnen (OR=0.42, p=0,0068)

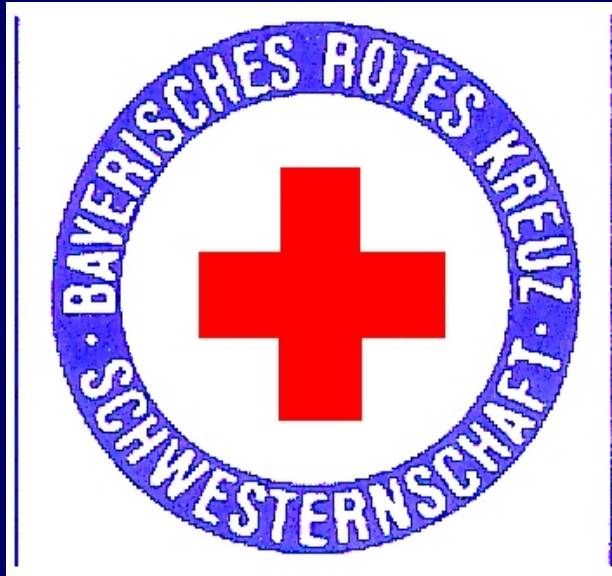
Zusammenfassung (2): Verträglichkeit

- Alle drei Therapieoptionen waren gut verträglich
- **Arimidex** war signifikant besser verträglich für:
 - Endometriumkarzinome
 - Vaginale Blutungen
 - Fluor vaginalis
 - Ischämische cerebrovaskuläre Ereignisse
 - Venöse thromboembolische Ereignisse
 - Hitzewallungen
 - Gewichtszunahme
- **Tamoxifen** besser verträglich für:
 - Muskel-Gelenkbeschwerden
 - Frakturen

Schlussfolgerung

- **Arimidex: Erster Aromatasehemmer mit überlegener Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber dem derzeitigen adjuvanten Standard Tamoxifen.**
- **Das Nutzen-Risiko Profil spricht für die adjuvante Therapie mit Arimidex bei postmenopausalen Frauen.**
- **Pharmakologische Unterschiede** der verschiedenen Aromatasehemmer sprechen gegen einen Klasseneffekt in der adjuvanten Therapie (Nebenwirkungen, Selektivität)
- **Chemopräventionsstudie mit Arimidex bei hohem Risiko und DCIS: IBIS-II-Studie** (Start im Herbst 2002)

Adjuvante endokrine Therapie beim Mammakarzinom mit Aromatasehemmern



Vielen Dank !

**Dr. med. Günter Raab
Frauenklinik vom Roten Kreuz, München**