

## Fortgeschrittenes Mammakarzinom

# Letrozol setzt neue Standards in der hormonellen Therapie

Ohne direkten Einfluss auf den Östrogenrezeptor vermag der Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) selbst in niedrigster Dosis die körpereigene Östrogensynthese um 80–90% zu senken. Damit wird östrogenabhängigen Tumoren ihr wichtigster Wachstumsfaktor entzogen. Östrogene Partialwirkungen wie unter Tamoxifen, die zu Resistenzen führen können, werden so vermieden. Das führt in der hormonellen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms zu bislang unerreichten Vorteilen für das Überleben und die Lebensqualität der Patientinnen.

**A**romatasehemmer wie Letrozol beeinflussen im Unterschied zu Antiöstrogenen direkt die Östrogenproduktion (Abb. 1). Das gilt, wie Dr. Jens Huober\* aus Tübingen auseinandersetzt, auch für die Östrogenbildung in der Tumorzelle selbst. Im Gegensatz dazu blockieren Antiöstrogene lediglich den Östrogenrezeptor. Die Hormonsynthese hingegen wird durch Substanzen wie Tamoxifen nicht unterdrückt. Daher muss bei deren Anwendung auch mit den proliferationsfördernden Effekten des Östrogens gerechnet werden.

Es wird vermutet, dass die Resistenzentwicklung unter Langzeitanwendung von Antiöstrogenen darauf zumindest teilweise zurückzuführen ist.

Huober zitierte auch aus einer aktuellen In-vitro-Studie von Bhatnagar aus dem Jahr 2001, dass Letrozol in allen für die Tumorgenese wesentlichen präklinischen Modellen das Östrogenbildende Enzym hemmt (Abb. 2). Dieser Effekt ist deutlich stärker als der eines anderen nicht steroidal Aromatasehemmers, der zum Vergleich mitgemessen wurde.

In der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung unter Antiöstrogenentherapie hatte sich Letrozol bereits gegen die bisherigen Standards durchgesetzt. Die Zulassung für diese Indikation liegt seit 1997 vor. Die

klinischen Ergebnisse sind sehr ermutigend. In einer aktuellen Vergleichsstudie (C. Rose et al.) an 713 postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zeigte Letrozol im Vergleich zu Anastrozol deutlich höhere Ansprechraten: 19,1% versus 12,3% ( $p = 0,014$ , Odds ratio 1,70). Diese Beobachtung korreliert mit der bereits länger bekannten stärkeren Östrogen senkenden Potenz des Letrozols.

### Letrozol überzeugt in der First-line-Therapie

Nun wurde in einer bislang einzigartigen First-line-Studie untersucht, ob Letrozol auch in der First-line-Therapie Vorteile bringt. Die doppelblinde und randomisierte Multizenterstudie schloss 939 postmenopausale Patientinnen mit lokal

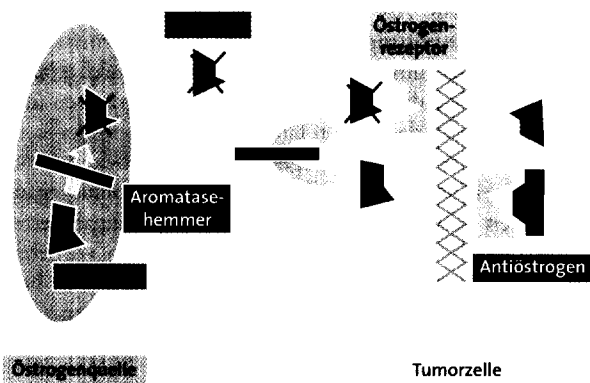


Abb. 1: Wirkmechanismus der Antiöstrogene im Unterschied zu Aromatasehemmern.

Quelle: nach Huober 2002

\* Symposium „Innovationen in der Therapie des Mammakarzinoms“ auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom 6.–8. Juni 2002 in Nürnberg. Veranstalter: harma GmbH, Nürnberg.