

Neue Therapien

Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO), Istanbul,
29. September bis 3. Oktober 2006

Targeted therapy bei Mammakarzinom

Highlights bei HER2-positivem Brustkrebs

Es hat sich an internationalen Kongressen eingebürgert, dass hervorragende Studienresultate an eigens einberufenen Pressekonferenzen der Kongressveranstalter hervorgehoben werden. Am ESMO-Kongress in Istanbul wurden in diesem Rahmen neue Daten zu Trastuzumab und Lapatinib in der tumorspezifischen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms erläutert.

Ziel der idealen Tumorthherapie ist es, Tumorgewebe unter Schonung des gesunden Gewebes spezifisch zu eliminieren. Die heutigen brusterhaltenden chirurgischen Eingriffe sowie die heutige Radiotherapie erreichen dieses Ziel immer besser; dank der adjuvanten endokrinen respektive Chemotherapie konnte die Mortalität zudem markant gesenkt werden. Allerdings: Die Behandlungs- und

Tumorspezifität ist noch nicht sehr hoch. Die endokrine Behandlung setzt immerhin voraus, dass es sich um ein hormonrezeptorpositives Karzinom handelt und erhöht damit die Spezifität. Nach der Entdeckung der extrazellulären Domäne des Human-Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors 2 (HER2) vor etwa 30 Jahren wurde um die Jahrtausendwende mit dem humanisierten monoklonalen Anti-

körper Trastuzumab ein weiterer Schritt in die Richtung der gezielten Tumorthherapie eingeleitet.

HER2-Rezeptor-Hemmung

Bei 20 bis 25 Prozent aller invasiven Mammakarzinome findet man eine HER2-Überexpression, welche eine Schlüsselrolle in der onkogenen Transformation spielt. Trastuzumab bindet ausserhalb der Zellmembran an den HER2-Rezeptor. Damit ist eine spezifischere, auf biologischen Markern basierende Tumorthherapie möglich. Der genaue Wirkmechanismus und wie es zur therapeutischen Wirkung kommt, ist noch nicht restlos aufgeklärt. Die erste Zulassung von Trastuzumab bezog sich auf die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms im Rahmen einer Phase-III-Studie (1). Dabei

erhielten die Patientinnen entweder eine Chemotherapie alleine oder eine Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab. Die Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie verzögerte die Krankheitsprogression (7,4 vs. 4,6 Mte; $p < 0,001$), bewirkte eine höhere Response rate (50 vs. 32%, $p < 0,001$) und eine längere Überlebensrate (25,1 vs. 20,3 Mte; $p = 0,046$).

Gemäss *Bernhard Pestalozzi*, Onkologe am Zürcher Universitätsspital, hat sich Trastuzumab mittlerweile auch beim primären Mammakarzinom bewährt, wie zwei weitere bahnbrechende Studien vor Jahresfrist gezeigt haben (2, 3): «Seit diesen beiden Arbeiten ist es eigentlich für die Onkologen klar, dass Trastuzumab auch in der adjuvanten Situation wirkt. In der US-Studie wurden nur nodal Positive geprüft (3). Bei diesen ist es für mich klar, dass Trastuzumab gegeben werden soll. In der anderen Studie gab es auch nodal Negative (2). Betrachtet man die beiden Gruppen, dann gab es zwischen Positiven und Negativen keine Unterschiede. Die meisten Fachleute sind der Ansicht, dass es beiden Gruppen gegeben werden sollte. Dies bedeutet heute, dass bei jeder HER2-positiven Patientin unabhängig vom Nodalstatus nach einem Jahr Chemotherapie oder schon während der Therapie mit einem Taxan – nicht jedoch während einer Anthrazyklin-Behandlung – Trastuzumab gegeben werden kann», so Pestalozzi. Tendenziell sind die Ergebnisse besser, wenn Trastuzumab gleichzeitig mit dem Taxan gegeben wird anstatt erst anschliessend. Derzeit geht es darum herauszufinden, wie die Behandlung mit Trastuzumab optimiert werden kann. Hierbei geht es auch um die Frage, ob es vorgängig oder weniger lange gegeben werden kann.

Neue Daten zu Trastuzumab

Vom ESMO 2006 liegen nun Daten zu zwei weiteren Studien mit Trastuzumab vor, die an der offiziellen Pressekonferenz vorgestellt wurden. Eine Studie (open label, Phase III) prüfte bei Patientinnen mit metastasierendem HER2-positivem und hormonpositivem (ER u./o. PgR) Mammakarzinom die Kombination des Aromatasehemmers Anastrozol mit Trastuzumab ($n = 103$) versus Anastrozol alleine ($n = 104$) (4). Patientinnen in der Kombi-

nationsgruppe hatten ein verlängertes progressionsfreies Überleben (4,8 vs. 2,4 Mte; $p = 0,0016$). Die gesamte Tumorresponserate lag unter der Kombinationsbehandlung bei 20,3% und war damit signifikant besser als unter der Monotherapie (6,8%; $p = 0,018$). Unter der Kombination wurde auch ein tendenziell verlängertes Überleben beobachtet (28,5 vs. 23,9 Mte; $p = 0,325$). «Dies ist das erste Mal, dass Trastuzumab mit einer Hormontherapie kombiniert wurde, bei Patientinnen, die HER2- und Hormonrezeptor-positiv sind. Dies betrifft nur rund 10% der Mammakarzinom-Patientinnen, und es ist interessant herauszufinden, ob damit die Hormontherapie noch verbessert werden kann», so Pestalozzi. Interessant wäre es allerdings gemäss dem Onkologen, eine Studie zu führen, bei der Anastrozol plus Trastuzumab mit Anastrozol gefolgt von der Kombination Anastrozol plus Trastuzumab geprüft würde. «Vergibt man sich etwas, wenn Trastuzumab erst später dazu gegeben wird?», so Pestalozzi fragend.

In einer Phase-II-Studie (5) wurden 112 Patientinnen mit metastasierendem HER2-positivem Mammakarzinom mit einer Dreierkombination behandelt (Trastuzumab, Docetaxel, Capecitabin). Diese Therapiegruppe wurde mit einem Kollektiv verglichen ($n = 110$), das nur Trastuzumab und Docetaxel erhielt. Nach 18 Monaten schnitten beide Gruppen mit einer vergleichbar guten Gesamtantwort von 71 respektive 73% ab. In der Tripple-Therapie-Gruppe lag die Rate der vollständigen Response bei 18%. Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug in dieser Gruppe 18,2 Monate und war damit 4,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,045$). Damit zeigte sich durch die Zugabe von Capecitabin ein Behandlungsnutzen.

Es ist gemäss Pestalozzi immer noch unklar, wie in der metastasierten Form am besten vorgegangen werden soll. In der grossen Zulassungsstudie (1) wurden mit Anthrazyklinen vorbehandelte Patientinnen mit einem Taxan plus Trastuzumab, die Anthrazyklin-naiven Frauen hingegen mit einem Anthrazyklin plus Trastuzumab behandelt. Letztere hatten eine deutlich erhöhte Kardiotoxizität. Wird Trastuzumab aber vor einem Anthrazyklin gegeben, kommt es zu keiner er-

höhten Kardiotoxizität. Laut Pestalozzi untersucht eine laufende Studie, ob Trastuzumab mit pegyliertem Doxorubicin gegeben werden kann. In einer Reihe von Studien wurde die Response von Trastuzumab in der Kombination mit Paclitaxel, Carboplatin und weiteren Chemotherapien nachgewiesen. Allerdings gibt es nur zu den Taxanen Daten aus randomisierten Studien. Bei progredientem Tumor sei die Wirkung nach einer ersten Chemotherapie mit Taxol plus Trastuzumab noch unbekannt. «Bringt es etwas, wenn bei Progression unter Chemotherapie plus Trastuzumab eine zweite Chemotherapie wieder mit Trastuzumab kombiniert wird? Es gibt bis jetzt nur retrospektive Analysen, die auf Response hinweisen. Dabei sind die Ergebnisse mit denen der Chemotherapie ohne Trastuzumab vergleichbar», meint Pestalozzi und ergänzt: «Die Antwort ist noch offen.»

Hemmung der intrazellulären Signaltransduktion

Jährlich wird bei rund 70000 Frauen in Europa ein HER2-positives Mammakarzinom diagnostiziert, und bei rund der Hälfte dieser Frauen metastasiert es leider trotz Behandlung. Es werden daher dringend neue Therapieansätze benötigt.

Lapatinib ist ein neues, oral anwendbares Onkotherapeutikum mit einem innovativen Wirkansatz für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom. Die Substanz, im Rahmen von klinischen Studien bei über 4000 Patientinnen bereits eingesetzt, wirkt nicht wie ein Antikörper auf der Zelloberfläche, sondern dringt in die Zelle ein und blockiert die intrazelluläre Domäne des EGF- (auch HER1 genannt) und HER2-Rezeptors. Die an diesen Stellen zuständige Tyrosinkinase als wichtiger intrazellulärer Signaltransduktor wird damit gleich an zwei Stellen gehemmt. Die Überexpression von EGF- und HER2-Rezeptoren beim Mammakarzinom ist mit einer erhöhten Rückfallhäufigkeit, dem Fortschreiten der Erkrankung sowie einer schlechten Prognose assoziiert.

Lapatinib wirkt als dualer Tyrosinkinaseinhibitor, allerdings scheint beim Mammakarzinom nur die Wirkung auf HER2 klinisch relevant.

Lapatinib: aktuelle Studiendaten

Erste ermutigende Ergebnisse in der primären Monotherapie wie auch in der Monotherapie nach Trastuzumab-Vorbehandlung und in Kombination mit Trastuzumab bei dessen Resistenz liegen nach Angaben des Herstellers, GlaxoSmith-Kline (GSK), bereits vor. Die Anträge für die Zulassungen sind eingereicht bei der European Medicines Agency (EMA) und der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA; Fast-Track-Verfahren) und werden für das Jahr 2007 erwartet.

Die auf dem ESMO 2006 vorgestellten Studiendaten: Eine bahnbrechende, an der offiziellen ESMO-Presskonferenz vorgestellte Studie (7) zeigte bei rezidivierendem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, dass die Kombination von Lapatinib und Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin allein die Zeit bis zur Progression nahezu verdoppelt. Evaluiert wurden 399 Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einer Behandlung mit Trastuzumab und anderen Onkotherapien progrediert war. Im April 2006 wurde die Studie aufgrund einer Empfehlung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) abgebrochen, weil die Ergebnisse der Zwischenauswertung eine klare Überlegenheit der Kombination von Lapatinib mit Capecitabin bei guter Arzneimittelsicherheit zeigte: Die Überlebenszeit betrug 36,7 Wochen im Kombinationsarm im Vergleich zu 19,1 Wochen mit Capecitabin allein ($p = 0,00008$). Bei dieser Zwischenauswertung wurden die Daten von 324 Patientinnen ausgewertet (163 in der Kombitherapie, 161 in der Monotherapie). Hirnmetastasen wurden in der Monotherapiegruppe bei 11, in der Therapie mit Lapatinib bei 4 Patientinnen beobachtet. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten hingegen in beiden Studienarmen etwa gleich häufig (14% unter der Kombination, 11% unter Capecitabin allein). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Lapatinib wurde kardial gut vertragen. Auftretende kardiale Einschränkungen waren reversibel, und die verminderte linksventrikuläre Auswurfslfraktion war klinisch nicht feststellbar. Die Ergebnisse einer weite-

ren Analyse der Herzfunktion bei Frauen, die mit Lapatinib behandelt wurden, zeigten, dass bei 42 (1,3%) von 3127 Patientinnen mit Lapatinib die LVEF abnahm (8). Allerdings waren 38 Ereignisse asymptomatisch und nur 4 symptomatisch.

Interessante Perspektiven tun sich auch auf in der Therapie von Hirnmetastasen und in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms.

Eine weitere Studie evaluierte die Monotherapie mit Lapatinib bei Patientinnen mit rezidiviertem inflammatorischem Brustkrebs (IBC) und bei solchen, die auf eine Anthrazyklin-Therapie nicht angesprochen hatten (9). Das IBC verläuft extrem aggressiv und ist mit schweren Symptomen und einer sehr schlechten Prognose verbunden. Es wurden 47 Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt, eine mit und eine ohne HER2-Überexpression. Beide Gruppen wurden täglich oral mit Lapatinib behandelt. Die Ergebnisse zeigen bei der Hälfte der Patientinnen mit HER2-Überexpression ein Ansprechen auf Lapatinib (16 von 32). Bei 2 Patientinnen kam es gar zu einem kompletten Ansprechen. In der zweiten Gruppe lag eine Überexpression mit EGFR vor. Hier sprach 1 von 15 Patientinnen auf die Therapie teilweise an. «Inflammatorischer Brustkrebs wächst generell sehr schnell und streut häufig in andere Körperteile. Die Daten zeigen, dass Diagnose und Behandlung sowohl auf biologischer als auch auf histologischer Basis erfolgen müssen. Lapatinib könnte eine wichtige neue Behandlungsoption für diese Frauen darstellen, die nach der Diagnose nur noch durchschnittlich drei Jahre zu leben haben», so der Kommentar von Maureen Trudeau, Studienleiterin der vorgestellten Untersuchung.

Alles in allem wird sich Lapatinib analog zu Trastuzumab in weiteren Studien bewähren müssen. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, und mit Spannung erwarten die Onkologie und auch viele Patientinnen, wie sich die Substanz in weiteren klinischen Studien – beispielsweise auch in der adjuvanten Situation – bewähren wird. ▲

Thomas Ferber

Interessenskonflikte: Reise-, Zeit- und Aufenthaltskosten wurden von der Firma GSK, Münchenbuchsee, übernommen. Der Beitrag basiert auf eigenen Recherchen, einem Pressegespräch mit Bernard Pestalozzi, USZ, Zürich, sowie auf offiziellen ESMO-Kongressinformationen.

Quelle: Pressekonferenz ESMO 2006, Istanbul, 1. 10. 2006.

Pressegespräch mit PD Dr. med. Bernhard Pestalozzi, Zürich.

Referenzen:

1. Dennis J. Slamon, M.D., Ph.D., Brian Leyland-Jones, M.D., Steven Shak, et al.: Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
2. Piccart-Gebhart M.J., et al. (The Herceptin Adjuvant [HERA] Trial Study Team): Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
3. Romond E.H., et al.: Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
4. Kaufman, B. et al.: Trastuzumab plus Anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer (MBC). *European Society of Medical Oncology Meeting 2006*. Abstract n. LBA2.
5. Wardley, A. et al.: Trastuzumab plus Docetaxel with or without Capecitabine in patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: primary efficacy results from randomised phase II study (CHAT). *European Society of Medical Oncology Meeting 2006*. Abstract n. LBA6.
6. Kataja, V. et al.: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 16: i10-i12; doi:10.1093/annonc/mdi816. (http://annonc.oupjournals.org/cgi/reprint/16/suppl_1/i10).
7. Cameron, D.A. et al.: Lapatinib in combination with capecitabine demonstrates superior efficacy compared with capecitabine alone in ErbB2+ advanced or metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) pretreated with chemotherapy and trastuzumab. *European Society of Medical Oncology Meeting 2006*. Abstract no. 1410.
8. Edith A. et al.: Cardiac safety experience in 3127 patients (pts) treated with Tykerb. *European Society of Medical Oncology Meeting 2006*. Abstract no. 1420.
9. Trudeau, M. et al.: Lapatinib (Tykerb®) monotherapy in patients (pts) with recurrent inflammatory breast cancer (IBC): clinical activity and biological predictors of response. *European Society of Medical Oncology Meeting 2006*. Abstract no. 1400.