

Zielgerichtete Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Lapatinib vermindert Hirnmetastasen bei Brustkrebspatientinnen

Trastuzumab (Herceptin®) verlängert das Leben von Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Mammakarzinom. Doch damit treten vermehrt Hirnmetastasen auf. Lapatinib (Tyverb®) hat sich als Alternative erwiesen. Es senkt dieses Risiko eindrücklich. Das war ein wichtiges Fazit am ASCO-Meeting 2007.

Die Identifizierung tumorspezifischer Zielstrukturen bietet neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Beispiele für diese Ansätze sind Trastuzumab und seit Kurzem auch Lapatinib. Mit diesen Substanzen ist es möglich, zielgerichtet übliche Resistenzmechanismen zu umgehen. Darüber hinaus werden durch die zielgerichtete Therapie (targeted therapy) eine selektive Wirkung und damit eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu herkömmlichen Zytostatika erzielt.

Seit 1. August 2007 kassenzulässig

Lapatinib hat sich als neue wirksame Behandlungsalternative bei HER2-positivem Mammakarzinom etabliert. So hat es sich gemäss der EGF100151-Studie bei Trastuzumab-resistentem HER2-positivem Mammakarzinom als wirksam erwiesen (1, 2): Knapp 400 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die auf Trastuzumab resistent waren, erhielten entweder Capecitabin alleine oder dieses zusammen mit Lapatinib. Hierbei zeigten Patientinnen mit der Kombinationstherapie nahezu eine Verdoppelung der progressionsfreien Zeit (8,4 Mt. vs. 4,4 Mt., $p = 0,00004$). Gleichzeitig wurde die Rate der primär progredienten Patientinnen von 22 auf 11% im Kombinationsarm halbiert. Aufgrund dieser Ende 2006 publizierten Studie (2) wurde Lapatinib in Kombination mit Capecitabin kürzlich zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs zugelassen, sofern

▲ HER2 überexprimiert ist und

▲ ein Rezidiv nach Trastuzumab-Therapie oder auch durch Nichtansprechen auf diese Behandlung eingetreten ist.

Seit 1. August ist Lapatinib in der Schweiz in dieser Indikation kassenzulässig.

Weniger Hirnmetastasen durch Passage der Blut-Hirn-Schranke

Bis zu einem Drittel aller Frauen mit HER2-positivem metastasierendem Mammakarzinom entwickeln Metastasen im Gehirn oder anderen Orten des Zentralnervensystems (3). Die Therapiemöglichkeiten bei Hirnmetastasen sind sehr belastend und waren bislang auch nicht sehr erfolgreich, denn vier von fünf Patientinnen sterben innerhalb von einem Jahr ab dem Zeitpunkt der Diagnose (4). Trastuzumab ist sehr effektiv bei der Behandlung einer Leber- und Lungenmetastasierung bei HER2-positiven Patientinnen, aber es scheint eine Hirnmetastasierung nicht verhindern zu können. Auch eine Progression vermag Trastuzumab nicht aufzuhalten (5).

Bereits vor Jahresfrist konnten Lin et al. zeigen, dass es unter Lapatinib im Vergleich zu Trastuzumab zu weniger Hirnmetastasen kommt (4). Der Grund dafür wird in der Durchgängigkeit von Lapatinib durch die Blut-Hirn-Schranke gesehen. Trastuzumab kann diese Schranke nicht passieren (6). Die lebensverlängernde Therapie unter Trastuzumab birgt das Risiko des vermehrten Auftretens von Hirnmetastasen (5). Eine aktuelle Studie hierzu wurde am ASCO präsentiert: Die Autoren hatten insgesamt 750 HER2-positive Patientinnen identifiziert.

Von ihnen wurden 689 mit Trastuzumab behandelt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 32 Monate. Patientinnen unter Trastuzumab wiesen ein um das 2,84-fache erhöhtes Risiko für Hirnmetastasen auf ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Patientinnen ohne Trastuzumab (7). Daraus folgert, dass der Prävention und Therapie von Hirnmetastasen bei Mammakarzinom-Patientinnen künftig viel Beachtung geschenkt werden muss (8).

Vorbestehende ZNS-Metastasen: Läsionen deutlich verringert

Eine derzeit laufende multizentrische Phase-II-Studie zeigt bereits in der Zwischenauswertung die klinische Wirksamkeit von Lapatinib bei mehrfach vorbehandelten HER2-positiven Patientinnen mit ZNS-Metastasen (9). Bei den 241 in die Studie aufgenommenen Patientinnen konnte nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Schädelbestrahlung radiologisch eine Progression der Hirnbefunde dokumentiert werden. Diese Patientinnen wurden auf eine Lapatinib-Monotherapie umgestellt. Die anschliessende radiologische Beurteilung zeigte bei 19 Patientinnen ein partielles Ansprechen mit einer Volumenreduktion der Hirnläsionen um mindestens 50%. Vereinzelt verschwanden die Metastasen praktisch vollständig. Ausserhalb des ZNS wurde keine Tumorprogression beobachtet. Die Neurosymptomatik verschlechterte sich nicht, und die Patientinnen hatten auch keinen erhöhten Steroidbedarf. Bei weiteren 46 Patientinnen verminderte sich das Volumen der Gehirnläsionen um mindestens 20%. Schliesslich stabilisierte sich bei 102 Patientinnen der Krankheitszustand während mindestens acht Wochen. Somit kam es bei jeder fünften Patientin innerhalb des ersten halben Jahres unter Lapatinib zu keiner Krankheitsprogression. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen wurden Diarrhö, Hautausschlä-

ge, Nausea, Erbrechen sowie Fatigue und Anorexie genannt.

In die gleiche Richtung weist die Zulassungsstudie mit Lapatinib (2), deren aktualisierte Daten am ASCO-Meeting vorgebracht wurden und über den Verlauf der Hirnmetastasierung Aufschluss gaben (3). Die retrospektive Subgruppenanalyse ergab, dass es unter der Kombination von Lapatinib mit Capecitabin seltener zur Entwicklung von ZNS-Metastasen kam (2% vs. 11%, $p = 0,0445$). Zudem ergab die weitere Auswertung, dass die Höhe der Serum-HER2-mRNA positiv mit der Dauer der progressionsfreien Zeit korreliert war.

In der klinischen Prüfung: (neo-)adjuvante Therapien

Mit den Studien ALTO und Neo-ALTO sollen jetzt weitere Indikationen von Lapatinib geprüft werden (10). Bei der Studie ALTO (= Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial) handelt es sich um eine randomisierte multizentrische Studie (Open Label, Phase 3), welche Lapatinib mit Trastuzumab in der adjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom untersucht.

Mit Neo-ALTO soll geprüft werden, ob die chirurgische Resektion von HER2-positiven Mammakarzinomen mit einer Größe von über 2 cm erleichtert wird, wenn den betroffenen Frauen schon präoperativ (neoadjuvant) für 18 Wochen Lapatinib, Trastuzumab oder beides, je in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird. Postoperativ sollen alle Frauen eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Eine neue Studie mit Trastuzumab weist auf den erwarteten Erfolg dieser Behandlungsstrategie hin: Der monoklonale Antikörper wurde bei lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom neoadjuvant zusammen mit einer Chemotherapie (AT/CMF) verabreicht (11). Nahezu doppelt so viele Patientinnen (43%) sprachen auf diese Therapie, die Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie, an (nur 23% bei alleiniger Chemotherapie). Dies bedeutet, dass das invasive Tumorwachstum sowohl lokal als auch in den axillären Lymphknoten insgesamt signifikant ($p = 0,002$) reduziert werden konnte.

Trastuzumab in Kombination

Die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab, Letzterer ein Inhibitor der HER2-Dimerisierung, binden an verschiedene Epitope der extrazellulären Domäne von HER2. So vermag Pertuzumab anders als Trastuzumab die Homo- und Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Kinase-Familie zu blockieren. Xenograft-Modelle legen nahe, dass eine Kombination beider Substanzen infolge ihrer komplementären Wirkung zu einem besseren Behandlungsergebnis führen könnte. Im Rahmen einer Studie mit HER2-positiven Patientinnen, die zuerst konventionell und dann mit Trastuzumab vorbehandelt und dennoch progredient waren, wurde Pertuzumab hinzugegeben (12). Eine erste Auswertung zeigt, dass die Behandlung wirkt und gut vertragen wird. Die kardiale Verträglichkeit war neben der aktiven Wirkung der Kombination (definiert als Teilresponse oder Stabilisierung des Tumorwachstums) eine Bedingung, damit die Studie weitergeführt wird. Sehr interessant bei HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs erscheint auch die Studie BCIRG 007: Die Phase-III-Studie basiert auf dem präklinisch bekannten Synergismus zwischen Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab. Evaluiert wurde Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel oder Docetaxel/Carboplatin. Hierbei erwiesen sich beide Behandlungsarme als hochwirksam. Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug über zehn Monate, die mittlere Überlebenszeit mehr als drei Jahre. Allerdings war der Effekt der Zugabe von Carboplatin zu Docetaxel/Trastuzumab nicht besser als der der Docetaxel/Trastuzumab-Therapie alleine. Insgesamt ergibt sich ein komplexes Muster an Nebenwirkungen, sodass es nicht leicht fällt zu entscheiden, welcher Trastuzumab-Kombination letztlich der Vorzug gegeben werden soll. ▲

Thomas Ferber

Quellen:

1. Cameron D, Stein S, Zaks T et al.: Lapatinib plus capecitabine shows superior efficacy compared to capecitabine alone in patients with ErbB2 positive advanced or metastatic breast cancer initial biomarker data. SABCS 2006; General Session 1: Abstract 2.
2. Charles E, Geyer MD et al.: Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. NEJM 2006; 355: 2733–2743.
3. Geyer CE et al.: Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): Genomic and updated efficacy data. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1035.
4. Lin NU et al.: Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. Presented at the 2006 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
5. Siekiera W: Charakteristika von Patientinnen mit Hirnmetastasen beim HER2/neu-überexprimierenden, metastasierten Mammakarzinom. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät (2006).
6. Pestalozzi BC, Brignoli S: Trastuzumab in CSF. J Clin Oncol 2000; 18 (11): 2349–2351.
7. Pinder MC et al.: Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1018.
8. Lin NU, Winer EP: Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res, United States; 2007; 13 (6): 1648–1655.
9. Lin NU et al.: EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1012.
10. Poster zu den Studien ALTO und NEO-ALTO, St. Gallen Oncology Conferences, 14.–17.3.2007.
11. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM et al.: Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 532.
12. Baselga J, Cameron D, Miles D et al.: Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 1004.