

Fortgeschrittener Brustkrebs

**Vierversprechende Substanzen
in klinischer Entwicklung**

«Personalizing cancer care», Motto des diesjährigen ASCO-Jahresmeetings, bezieht sich auf zielgerichtete Therapien, gerade auch bei fortgeschrittenem respektive metastasiertem Brustkrebs. Neue Substanzklassen und Kombinationen in Phase-II-Studien versprechen Fortschritte in der individualisierten Therapie. Dabei stehen «tripel-negative» Tumoren wie auch der HER2-Status im Mittelpunkt.

PARP-Hemmer

Eine neue Klasse zielgerichteter Medikamente, sogenannte PARP-Inhibitoren, hat in zwei Phase-II-Studien bei «triple-negativen» und BRCA1-2-defizienten Mammakarzinomen vielversprechende Resultate gezeigt. Eine dieser Studien (1) wurde sogar auf einer Plenarsitzung vorgestellt. «Triple-negativer» Brustkrebs ist besonders aggressiv und schwer behandelbar, da Rezeptoren für Östrogen, Progesteron und HER2 fehlen und damit durch verfügbare Behandlungsformen nicht angegriffen werden können.

Bei PARP, Abkürzung für «Poly-ADP-Ribose-Polymerase», handelt es sich um ein Enzym zur Reparatur der DNA-Schädigung, einschliesslich der Chemotherapie-induzierten Tumorzellschäden. Aktuell wird untersucht, ob die Substanzen, die das PARP-Enzym hemmen, den Selbstreparaturmechanismus der Tumorzellen verringern, sodass sie die Krebszellen therapiesensitiver werden lassen und die Induktion des Tumorzelltods vorantreiben.

PARP-1-Inhibitor BSI-201

Eine randomisierte Phase-II-Studie bei Frauen mit metastasiertem, «triple-negativem» Mammakarzinom (1) untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit dem PARP-Inhibitor BSI-201 zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie versus Chemotherapie allein.

Die teilnehmenden 120 Patientinnen der Studie erhielten entweder eine Standardchemotherapie (CT; Gemcitabine und Carboplatin) plus den PARP-1-Hemmer (BSI-201) – oder die Standardchemo-

rapie allein. Endpunkte waren die klinische Benefitrate (CBR; definiert aus kompletter Remission, partieller Response bzw. Krankheitsstabilisierung über 6 Monate und mehr), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Resultate: Die Analysen der ersten 86 Patientinnen zeigten, dass fast 62% der Frauen unter der BSI-201-Kombination ein klinisches Benefit zeigten (vs. 21% in der CT-Gruppe). Das OS war mit 48% signifikant grösser (OS nur 16% unter alleiniger CT). Die Patientinnen der Studiengruppe lebten im Schnitt 9,2 Monate und hatten ein medianes PFS von 6,9 Monaten (vs. OS 5,7 Mo. und PFS 3,3 unter alleiniger CT). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war dabei in beiden Gruppen vergleichbar; BSI-201 war selbst gut verträglich und fügte der CT keine weiteren Begleitwirkungen zu.

Die Patientinnen in der Studiengruppe lebten also signifikant länger und erlebten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. «Die Resultate beweisen, dass BSI-201 eine vielversprechende Substanz für diese Krankheitsform ist, für die wir unbedingt neue, effektivere Therapien benötigen», sagte Studienleiter Joyse O'Shaughnessy, Dallas/Texas.

PARP-Hemmer Olaparib

In einer kleineren Phase-II-Studie (2) bei Frauen mit BRCA-1- oder BRCA-2-Mutationen und fortgeschrittenem Brustkrebs kam es bei mehr als einem Drittel unter dem PARP-Hemmer Olaparib in Monotherapie zum Tumorrückgang, nachdem sie zuvor drei Zyklen CT erhalten hatten. Diese Studie untersuchte erstmalig Olaparib in Monotherapie bei BCRA-defizientem Brustkrebs. Eine vorangegangene Phase-I-Studie hatte gezeigt, dass Frauen mit BCRA-defizientem Ovarialkarzinom auf diese Therapie ansprechen (ASCO 2008; Abstract 5510). Tumoren bei diesen Patientinnen besitzen einen Defekt in ihrer DNA-Reparaturfähigkeit. Angenommen wird, dass die Zugabe von Olaparib durch einen weiteren Mechanis-



Orlando/Florida, Convention Center: Beim 45. Jahrestreffen der ASCO diskutierten rund 30 000 Krebspezialisten aus über 100 Ländern über Studienresultate, alte und möglicherweise neue Standards in Diagnostik und Therapie zahlreicher Krebserkrankungen.

mus zur Apoptose der Tumorzellen führt. Die internationale Multizenterstudie prüfte die Responderate auf Olaparib (nachgewiesen als Tumorrückgang) bei 54 Brustkrebspatientinnen mit den genannten Tumorcharakteristika. Primärer Endpunkt war die objektive Responderate, sekundäre Endpunkte waren das PFS sowie die klinische Benefitrate.

Resultate: Bei 38% der Frauen kam es zur Response auf die höhere Dosis (von zwei Dosisschemata). Olaparib wurde insgesamt gut vertragen; die wesentlichen Nebenwirkungen waren leichte Fatigue, Nausea und Erbrechen. «Unsere Ergebnisse sind sehr vielversprechend für die Behandlung BCRA-defizienter Brusttumoren mit dem PARP-Hemmer Olaparib», resümierte Studienleiter Andrew Tutt, London.

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) beim HER2-positiven Tumor

Eine weitere neue Wirkstoffklasse, einsetzbar bei HER2-positivem Tumor, ist Trastuzumab-DM1 (T-DM1): Bei der neuen Substanzklasse handelt sich um sogenannte Antikörper-Arzneimittel-Konjugate («ADC – Antibody-Drug Conjugates»), welche zwei Behandlungsansätze in der Tumortherapie vereinen:

- ▲ Trastuzumab (Herceptin®), ein speziell gegen HER2 gerichteter Antikörper, der zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs bereits seit über zehn Jahren eingesetzt wird, sowie
- ▲ DM1, eine hochwirksame zelltötende Substanz (Chemotherapie), die in den Achtzigerjahren klinisch getestet wurde, deren Entwicklung aber aufgrund des Nebenwirkungsprofils gestoppt wurde.

Das Wirkprinzip: Trastuzumab transportiert den Wirkstoff DM1 zu Tumorzellen, die HER2-positiv sind. Dort blockiert es den HER2-Rezeptor und aktiviert das Immunsystem gegen die Tumorzellen. T-DM1 wird dann nach einer Weile in die Zelle aufgenommen und DM1 von Trastuzumab abgetrennt. Spätestens dann wird die Zelle durch DM1 abgetötet. Durch die Kombination beider Wirkstoffe ist T-DM1 in der Lage, gezielt gegen Krebszellen vorzugehen und den besten klinischen Effekt zu erreichen, während Nebenwirkungen minimiert werden.

Offene Phase-II-Studie und laufende Phase-III-Studie

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs hat die Behandlung mit T-DM1 in einer Phase-II-Studie (3, 4) bei einem Viertel der eingeschlossenen Patientinnen einen bemerkenswerten Tumorrückgang bewirkt. An der in den USA durchgeführten, einarmigen Open-Label-Studie nahmen 112 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs teil. Ihre Krankheit hatte sich trotz vorangegangener Behandlung mit zwei oder mehr auf HER2 gezielten Therapien weiter verschlechtert.

In der Zweit- und Drittlinientherapie mit T-DM1 nach einem medianen Follow-up von 9,5 Monaten kam es zu den folgenden **Resultaten:** Rund 35% der Patientinnen verzeichneten entweder einen Tumorrückgang, oder ihre Erkrankung stabilisierte sich für mindestens sechs Monate. Das Ansprechen wurde von unabhängigen Radiologen evaluiert. Nach erneuter Prüfung des HER2-Status der Patientinnen in einem Zentrallabor lag der Anteil der Teilnehmerinnen, die solch eine klinische Verbesserung aufwiesen, sogar bei 44%. Die häufigsten Grad-3- und -4-Nebenwirkungen waren Hypokalämie (8%) und Thrombozytopenie (7%). Schwere kardiospezifische Toxizität wurde nicht beobachtet.

«Solch eine Wirkungskraft mit einer Monotherapie zu erzielen ist äusserst ungewöhnlich, und es ist wichtig, dass wir diese vielversprechende Substanz in Phase-III-Studien weiter erforschen», kommentierte Jose Baselga, Barcelona/Spanien, einer der Prüfarzte, die in das klinische Entwicklungsprogramm von T-DM1 involviert sind.

Momentan wird weltweit eine Phase-III-Studie (EMILIA) durchgeführt, bei der T-DM1 in der Zweitlinie bei HER2-positivem Brustkrebs geprüft wird. Die mit 580 Patientinnen durchgeführte, randomisierte Studie wurde im Februar 2009 begonnen, um die Monotherapie mit T-DM1 und die Kombination Lapatinib (Tyverb®) plus Capecitabine (Xeloda®) miteinander zu vergleichen.

Neratinib-Kombination bei HER2-positivem Tumor

Bei HER2-positiven Tumoren steht eine zweite neue Substanz in klinischer Prü-

fung, die oral verabreicht werden kann. Bei der Substanz Neratinib handelt es sich um einen irreversiblen Hemmer der HER2- und EGFR-Tyrosinkinase.

Erste Daten aus zwei noch laufenden Studien bei fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs liegen bereits vor:

1. Neratinib in Kombination mit Trastuzumab
2. Neratinib plus Paclitaxel.

Neratinib plus Trastuzumab bei fortgeschrittenem Brustkrebs

Die I/II-Studie (5) untersuchte 45 Patientinnen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs, welcher nach der Standardbehandlung mit Trastuzumab weiter fortgeschritten war. Der primäre Endpunkt der zweiteiligen Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 16 Wochen. Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten Neratinib in der Dosierung 160 mg oder 240 mg täglich plus wöchentliches Trastuzumab (4 mg/kg IV; dann 2 mg/kg). Im zweiten Studienteil erhielten 33 Frauen, die auf die Therapie ansprachen, wöchentlich Trastuzumab und täglich Neratinib (240 mg).

Zum Zeitpunkt der ASCO-Jahrestagung wurden die Daten von 28 Patientinnen ausgewertet:

- ▲ PFS nach 16 Wochen (Teil 2): 45%
- ▲ medianes PFS: 16 Wochen
- ▲ komplette Ansprechrates: 7%; partielle Response: 21%
- ▲ objektive Responderate: 29%
- ▲ Nebenwirkungen: vor allem Diarrhö (91% der Pat.), Appetitlosigkeit, Erbrechen (u.a.)

Neratinib plus Paclitaxel

In einer weiteren, ebenfalls zweiteiligen Phase-I/II-Studie (6) wurden Patientinnen mit soliden Tumoren (Gebärmutter-, Gebärmutterhals-, Enddarm- und Speiseröhrenkrebs) aufgenommen; in den Teil 2 lediglich Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. Insgesamt nahmen 102 Patientinnen an Teil 2 der Studie teil, wobei 97 von ihnen im Hinblick auf die Wirksamkeit auswertbar waren. Die Ansprechrates betrug in Teil 2 nach 16 Wochen 63%. Bei dieser Voranalyse ergab sich für die Kombination aus Neratinib (240 mg) und Paclitaxel (80 mg/m²) hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse laut Unternehmen ein

ähnliches Profil wie für die beiden Wirkstoffe, wenn sie jeweils als Monotherapie eingesetzt werden.

Bevacizumab-Kombination bei HER2-negativem Tumor

Auch bei HER2-negativen Tumoren konnten Therapiefortschritte erkannt werden, und zwar unter zugelassenen Präparaten. Die zusätzliche Gabe des VEGF-Inhibitors Bevacizumab (Avastin®) zur Standardchemotherapie bei Frauen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen Tumoren brachte in der plazebokontrollierten, randomisierten RIBBON-Studie (7) ein signifikant verlängertes PFS gegenüber der alleinigen Chemotherapie. Die Frauen erhielten in der Erstlinientherapie Bevacizumab plus Chemotherapie (Capecitabine, Paclitaxel bzw. Docetaxel, oder eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie). 1237 Patientinnen aus 22 Ländern nahmen teil.

Wichtige Resultate:

- ▲ bis zu 55% verbesserte Chance, keine Krankheitsverschlechterung zu erleben
- ▲ signifikante Erhöhung der Tumorreduktion unter Bevacizumab (Ansprechrate 51,3% vs. 37,9% unter Be-

vacizumab plus Anthrazyklin- oder Taxan-Therapie) versus Chemotherapie allein

- ▲ keine neuen Nebenwirkungen unter der Bevacizumab-Kombination.

Damit bestätigt die Studie, dass Bevacizumab sicher und effektiv mit einer Reihe von Chemotherapeutika in der Erstlinientherapie bei HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs kombiniert werden kann. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle: ASCO-Presserkonferenz am 31. Mai 2009 sowie Referenzen (s.u.)

Referenzen:

1. O'Shaughnessy, J. et al.: Efficacy of BSI-201. A poly (ADP-ribose) polymerase (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple negative breast cancer: results of a randomized phase II trial. JCO 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract P3.
2. Tutt, A. et al.: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BCRA-deficient advanced breast cancer. JCO 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract CRA501.
3. Krop, I.E. et al.: Quantitative assessment of HER-2 status and correlation with efficacy for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) in a

phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1). JCO 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 1003. Update-Daten nach Herstellerangaben (Roche).

4. Vogel, C.L. et al.: A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER-2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER-2+ metastatic breast cancer (MBC): Final result. JCO 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 1017. Update-Daten nach Herstellerangaben (Roche).

5. Swaby, R. et al.: Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: A phase I/II study. JCO Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 1004. Update-Daten nach Herstellerangaben (Wyeth).

6. Chow, L. et al.: Safety and efficacy of neratinib (HKI-272) in combination with paclitaxel in patients with solid tumors. JCO Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 3557. Update-Daten nach Herstellerangaben (Wyeth).

7. Robert, N.J. et al.: RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). JCO Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 1005. Update-Daten nach Herstellerangaben (Roche).

8. Krop, I.E. et al.: Pippet Quantitative assessment of HER-2 status and correlation with efficacy for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) in a phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1). JCO 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract 1003. Update-Daten nach Herstellerangaben (Roche).