Lapatinib-Kombination verlängert Gesamtüberleben

Zweifach, zielgerichteter Therapieansatz bei metastasiertem Brustkrebs

Der zweifache, zielgerichtete Angriff bringt Brustkrebszellen offensichtlich in Bedrängnis: Eine im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums vorgestellte Phase-III-Studie belegt, dass der kombinierte Einsatz von Trastuzumab mit dem dualen Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib (Tyverb®) beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom eine signifikante Verlängerung des Überlebens bewirken kann.

„Trotz der großen Fortschritte, die mit zielgerichteten Therapien bei der genetisch so heterogenen Erkrankung Mammakarzinom erzielt wurden, stellt die weitere Progression des Karzinoms ein Problem dar“, erläuterte Dr. Kimberly Blackwell vom Duke University Medical Center, USA, bei der Vorstellung der Studie (1). So ist bekannt, dass unter Trastuzumab durch primäre und erworbene Resistenzen nur ungefähr die Hälfte der Patienten auf die Therapie anspricht. Immerhin kann dann noch auf Lapatinib gewechselt werden, da diese Substanz über einen anderen Wirkmechanismus verfügt als Trastuzumab und innerhalb der Zelle seine Wirkung entfaltet. Bei erneutem Progress sind die Therapieoptionen eigentlich ausgereizt und alle Ansätze befinden sich momentan eher im experimentellen Bereich. Eine deutliche Antwort, wie es nach dem Progress weiter gehen kann, gibt jetzt die aktuelle Studie.

Synergismus zwischen zwei zielgerichteten Therapien

Der Ansatz, die Resistenzen durch den gleichzeitigen Einsatz von Trastuzumab und Lapatinib zu umgehen, ist eine attraktive Strategie, da präklinische Daten bereits einen Synergismus zwischen den beiden Substanzen zeigen (2, 3). Blackwell verwies weiterhin auf die Daten von Storniolo et al., die dieses Vorgehen in einer Phase I-Studie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit HER2-positivem MBC prüften (4). Von den 54 ausgewerteten Patientinnen kam

es bei acht zu einem objektiven Ansprechen, was zeigt, dass diese Kombination bei progredienter Erkrankung wirksam ist. Inwieweit eine zweifache Blockade eine höhere Antitumorwirkung hat und außerdem ein Synergismus zu Trastuzumab besteht, untersuchten O'Shaughnessy et al. in einer Phase-III-Studie (5). Die nun vorgestellten Ergebnisse sind die weiteren Auswertungen der Überlebenszeit aus dieser Studie.

Im Rahmen dieser randomisierten Untersuchung bei Frauen mit einem MBC und Progress unter zuvor Trastuzumab-haltiger Therapie wurden die Patienten in zwei Arme randomisiert: Lapatinib (1500 mg/Tag, n = 148) oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (Anfangsdosierung 4 mg/kg, dann 2 mg/kg i.v. qw, n = 148). Bei Fortschreiten der Krankheit innerhalb oder nach vier Wochen im Monotherapie-Arm konnten die Patienten ein Crossover zur Kombinationstherapie vornehmen (n = 77, 52 %). Eingeschlossen wurden Patientinnen nach Progression unter einer Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab (im Mittel mit 6 Regimen vorbehandelt, davon 3 Trastuzumab-haltige).

Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens

Nach einem Jahr Behandlung waren noch 41 Prozent der Frauen aus der Lapatinib-Gruppe am Leben im Vergleich zu 56 Prozent aus der Kombinationsgruppe. Black-

well betonte: „Die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab bewirkte eine 26-prozentige Reduktion des Mortalitätsrisikos“. Das mediane Überleben betrug 14 Monate vs. 9,5 Monate und stellt damit eine signifikante Verbesserung dar (HR: 0,74; 95 % CI: 0,57, 0,97; P = 0,026). Dieser Überlebensbenefit blieb auch nach Adjustierung in Bezug auf die prognostischen Basisfaktoren erhalten (HR: 0,71; P = 0,012). Die überlegene Wirksamkeit der Kombination führte Blackwell auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden zielgerichteten Therapien zurück: Lapatinib hemmt HER2 und den Rezeptor, wohingegen Trastuzumab an das HER2-Protein bindet. In diesem Zusammenhang könne man von einem „double-punch“ sprechen, so Blackwell.

Die unerwünschten Wirkungen in dieser Studie seien nur gering ausgeprägt gewesen, stellte Blackwell weiters fest. An Nebenwirkungen der Kombination wurden am häufigsten Diarrhoe, sowie Hautausschlag, Übelkeit und Müdigkeit beobachtet. Kardiotoxizität kam in beiden Armen vor, wobei diese bei drei Frauen in der Kombinationsgruppe und einer Patientin aus dem Lapatinib-Arm Grad 3 oder 4 erreichte. Eine Patientin aus der Kombinationsgruppe verstarb auf Grund einer pulmonalen Thromboembolie. Damit hat die Kombination insgesamt ein gut abschätz- und behandelbares Toxizitätsprofil. „Insgesamt ist es für den klinischen Einsatz als gut zu beurteilen, dass es zu keinem Anstieg der Nebenwirkungen durch die Kombination kam“, so die Onkologin.

Bettina Reich

Quelle: 32nd San Antonio Breast Cancer Symposium, 9. bis 13. Dezember 2009

LITERATUR

- 1 Blackwell KL et al. (2009) SABCS, Abstract 61
- 2 Konecny GE (2006) Cancer Res; 66(3):1630–39
- 3 Xia W et al. (2004) Oncogene; 23:646–53
- 4 Storniolo AM et al. (2005) Breast Cancer Res Treat. 94 (Suppl 1), A-1040
- 5 O'Shaughnessy J et al. (2008) J Clin Oncol 26: (May 20 suppl; Abstract 1015

Abb. 1: Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination Lapatinib und Trastuzumab.