Duale HER2-Blockade verlängert Überleben

Der HER2-Rezeptor kann von zwei Seiten blockiert werden: extrazellulär mit Trastuzumab oder intrazellulär mit Lapatinib. Nun wurde untersucht, ob die Kombination beider Prinzipien bei HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen der Trastuzumab-Therapie im Vergleich zu Lapatinib alleine das Gesamtüberleben verlängern kann.

In ersten Auswertungen der Phase-III-Studie war bei Anwendung der Kombination bei Progress nach einer ersten Trastuzumab-Behandlung bereits das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Ansprechen gegenüber der Monotherapie mit Lapatinib signifikant verbessert. Damit scheint die Kombination eine Chemotherapie-freie Option zur Behandlung dieser Patientinnen zu eröffnen. Bisher standen allerdings noch die Daten zum Gesamtüberleben (OS) als sekundärem Endpunkt der Studie aus.

Die abschließende Analyse umfasst alle 291 randomisierten Patientinnen, von denen 145 Lapatinib alleine und 146 die Kombination erhalten hatten. Nach median 12,8 Monaten fanden die Autoren die Verlängerung des PFS durch die Kombination erneut bestätigt (Hazard Ratio [HR] 0,74; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,58 – 0,94; $p = 0,011$). Dies resultierte auch in einem signifikanten Vorteil der Kombination hinsichtlich des

OS (HR 0,74; 95%-KI 0,57 – 0,97; $p = 0,026$). Entsprechend überlebten im Kombinationsarm 10 % mehr Patientinnen als im Monotherapiearm sechs Monate und 15 % mehr 12 Monate. Im Median bedeutete dies ein Lebenszeitgewinn von 4,5 Monaten. Weiterhin hatten folgende Faktoren einen begünstigenden Einfluss auf die Überlebensprognose: Ein ECOG-Performance-Status von 0, ein Fehlen viszeraler Metastasen, weniger als drei Metastasenlokalisationen und ein kurzer Zeitraum von der Diagnose bis zur Randomisierung. Eine Subgruppenanalyse ergab auch bessere Ergebnisse bei Patientinnen, deren HER2-Status mittels FISH bestimmt worden war, gegenüber denen, die nur immunhistochemisch untersucht worden waren.

94 % der Patientinnen, die Trastuzumab und Lapatinib erhielten, erlebten Nebenwirkungen, in der Monotherapie-Gruppe waren es 90 %. Die beobachteten unerwünschten Wirkungen entsprachen

den bereits berichteten: Diarrhöen waren im Kombinationsarm insgesamt häufiger, solche des Grads 3 und mehr aber in beiden Armen mit je 7 % vergleichbar häufig. Hautausschläge traten bei Lapatinib-Monotherapie häufiger auf als bei Kombinationstherapie (29 vs. 23 %). Schwere unerwünschte Wirkungen waren im Kombinationsarm häufiger (26 vs. 16 %), unter anderem kardiale Ereignisse (11 vs. 3 %).

Fazit: Bei Progress eines metastasierten Mammakarzinoms unter der Therapie mit Trastuzumab hat die Kombination der bisherigen HER2-Hemmung mit Lapatinib Vorteile gegenüber dem kompletten Umstellen auf Lapatinib alleine. Die duale HER2-Hemmung resultierte in dieser Studie in einem 4,5-monatigen Überlebensvorteil gegenüber der Lapatinib-Monotherapie. Die Subgruppenanalyse weist darauf hin, wie wichtig die exakte Bestimmung des HER2-Status für die Optimierung der Therapie ist.

Friederike Klein

Blackwell KL et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.

BRCA1-Mutation: in Polen geringeres Krebsrisiko?

Das Risiko von Trägerinnen einer BRCA1-Mutation, ein Mammakarzinom zu entwickeln, scheint zwischen verschiedenen Ländern zu variieren, wie Daten einer Kohortenstudie mit Frauen aus Nordamerika und Polen belegen.

In seiner Untersuchung wertete ein internationales Autorenteam um Jan Lubinski von der Pommerschen Universität in im polnischen Szczecin die Daten von 1.477 Frauen aus. Sie waren zwischen 25 und 65 Jahre alt und zeigten eine Deletionsmutation des BRCA1-Gens. 358 Frauen stammten aus Kanada, 256 aus den USA und 863 aus Polen. Teilnehmerinnen nach Mastektomie oder mit bekanntem Mamma- oder Ovarialkarzinom in der Anamnese waren ausgeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 4,3 Jahren.

Insgesamt traten 130 Fälle von Brustkrebs auf. Die kumulative Inzidenz lag

für die beiden nordamerikanischen Staaten lag bei 15,9 % und für Polen bei 12,1 %. Das durchschnittliche Jahresrisiko berechneten die Autoren mit 2,4 % (Nordamerika) und 1,7 % (Polen).

In Kanada und den USA war das Krebsrisiko für 25–40-Jährige am höchsten und sank danach – in Polen dagegen blieb es zwischen 25 und 60 Jahren relativ konstant. Eine Oophorektomie senkte das Risiko deutlich; dieser Eingriff wurde in Nordamerika wesentlich häufiger durchgeführt als in Polen (62,6 % vs. 31,9 % der Frauen).

In einer Multivarianzanalyse wurde das Karzinomrisiko um Faktoren wie

Oophorektomie, Alter, Eintritt der Menarche, Schwangerschaft, Hormonersatztherapie oder Rauchen statistisch bereinigt. Das Brustkrebsrisiko war dabei in Polen um etwa die Hälfte verringert (Hazard Ratio: 0,54, $p = 0,01$). Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 70 Jahren Brustkrebs zu entwickeln, wurde für Nordamerika mit 72 % und für Polen mit 49 % berechnet.

Fazit: Nach den Daten dieser Studie erscheint das Mammakarzinom-Risiko von Frauen mit einer BRCA1-Mutation in Polen deutlich niedriger als in Nordamerika. Ob das an Umwelteinflüssen oder zusätzlichen genetischen Faktoren liegt, ist nicht geklärt.

Andreas Fischer

Lubinski J et al. The risk of breast cancer in women with a BRCA1 mutation from North America and Poland. *Int J Cancer.* 2012;131(1):229-34.