FoxP3 als Biomarker beim Mammakarzinom

Der Transkriptionsfaktor FoxP3 („forkhead box protein 3“) hat offensichtlich antionkogene Eigenschaften und wird von vielen Tumoren exprimiert. Sind Brustkrebszellen mit FoxP3 womöglich besonders sensitiv für Anthrazykline? Ein Praxistest.

Biomarker, die das Ansprechen auf eine bestimmte Chemotherapie vorhersagen, gibt es beim Mammakarzinom noch kaum. Neuerdings wird FoxP3 in diesem Kontext diskutiert. Lange dachte man, der Transkriptionsfaktor finde sich vornehmlich in T-Zellen und reguliere deren Immunantwort; doch mehr und mehr zeigt sich, dass auch verschiedene menschliche Krebszellen FoxP3 exprimieren. Erst kürzlich entpuppte sich FoxP3 zudem als Anti-onkogen. So könnte seine Abwesenheit Tumorzellen resistent gegenüber DNA-zerstörenden Agenzien machen.

Französische Kollegen stellten deshalb die Hypothese auf, dass die FoxP3-Expression das Ansprechen von Brust-

krebpatientinnen auf Anthrazykline vorhersagen könnte; bei FoxP3-negativen Tumoren könnte dann die Zugabe von Taxanen zu Anthrazyklinen das Gesamtüberleben verlängern. Um diese Hypothese zu testen, bestimmten sie die Expression von FOXP3 mittels Immunhistochemie in Tumorproben von 1.097 Patientinnen. Diese hatten an einer randomisierten Studie teilgenommen, in der bei Patientinnen mit lokalisiertem Mammakarzinom die Zugabe von Docetaxel zu einer adjuvanten Anthrazyklin-Therapie untersucht wurde.

405 Tumoren exprimierten FoxP3 (37%). Es zeigte sich insgesamt eine statistische Assoziation der FoxP3-Expression mit einem besseren Gesamtüberle-

ben ($p = 0,003$). Uni- und multivariate Überlebensanalysen ergaben zudem, dass die FoxP3-Expression nur bei jenen Patientinnen mit einem verbesserten Gesamtüberleben einherging, die eine Anthrazyklin-basierte adjuvante Chemotherapie erhielten; bei Patientinnen, die mit einer sequenziellen Anthrazyklin-Taxan-Therapie behandelt wurden, war dies nicht der Fall.

Fazit: Die FoxP3-Expression in Tumorzellen könnte ein verlässlicher prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit einer Anthrazyklin-basierten Therapie beim Mammakarzinom sein. Die Daten zeigen noch einmal die anti-onkogenen Eigenschaften dieses Proteins, aus denen sich letztlich auch ein neues Target für künftige Interventionen beim Mammakarzinom ergeben könnte. *Christina Berndt*

Ladoire S et al. FOXP3 expression in cancer cells and anthracyclines efficacy in patients with primary breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the phase III UNICANCER-PACS 01 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2552-61.

Mammakarzinom: Trastuzumab mit giftigem Gepäck

Zu Trastuzumab gibt es inzwischen eine Steigerung: Trastuzumab-Emtansin (T-DM1). Bei T-DM1 ist ein zytotoxisches Agens (DM1) an Trastuzumab gekoppelt. Der Antikörper dient dazu, DM1 gezielt in die Zellen zu bringen, die es dann zerstören soll.

Der Wert von Trastuzumab beim HER2-positiven Mammakarzinom steht außer Zweifel, aber es gibt eine interessante Weiterentwicklung, zu der nun auch eine randomisierte Studie vorliegt: Bei Trastuzumab-Emtansin wurde der zytotoxische Mikrotubuli-Inhibitor DM1 stabil an Trastuzumab gekoppelt (T-DM1). Das hat den Vorteil, dass DM1 nur von jenen Zellen internalisiert wird, an die Trastuzumab bindet. Die zytotoxische Wirkung soll also exakt dort ankommen, wo sie gebraucht wird – was mehr Effekt und zugleich weniger Nebenwirkungen bedeuten würde. In Phase-II-Studien war T-DM1 aktiv beim HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinom. Nun liegt eine Phase-III-Studie vor.

Die 991 Studien-Patientinnen hatten zuvor bereits Trastuzumab sowie ein Taxan erhalten. Sie wurden nun randomisiert in eine T-DM1-Gruppe und in eine, die Lapatinib plus Capecitabin erhielt. Primäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS, unabhängig festgestellt), Gesamtüberleben und das Sicherheitsprofil. Sekundäre Endpunkte waren PFS (durch die Behandler überprüft), objektive Ansprechraten und Zeit bis zur Progression.

Das mediane PFS lag in der T-DM1-Gruppe bei 9,6 gegenüber 6,4 Monaten in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio [HR] 0,65; $p = 0,001$). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens übertraf T-DM1 bei einer zweiten Interimsanalyse die Kontrolltherapie (30,9 vs. 25,1 Monate;

HR 0,68; $p < 0,001$). Zudem war die objektive Ansprechraten unter T-DM1 höher (43,6 vs. 30,8%; $p < 0,001$). Alle zusätzlichen sekundären Endpunkte waren für T-DM1 günstiger.

Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 waren in der T-DM1-Gruppe seltener als in der Kontrollgruppe (41 vs. 57%). Allerdings gab es unter T-DM1 mehr Thrombozytopenie und erhöhte Serum-Aminotransferasespiegel, dagegen waren Diarrhö, Nausea und Vomit im Kontrollarm häufiger.

Fazit: T-DM1 verlängerte progressionsfreies und Gesamtüberleben von Frauen mit HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt waren, signifikant; auch war die Toxizität von T-DM1 geringer als die der Kontrollmedikation. T-DM1 kann offenbar tatsächlich die Exposition des gesunden Gewebes minimieren. *Christina Berndt*

Verma S et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.