



B. Mlineritsch, Salzburg

ÖGHO-Frühjahrstagung HER2/neu – neue Wege, neue Ziele

Die HER2/neu-Story ist auch nach HERA eine spannende Angelegenheit. An neuen Zielen konnte die Blockade mehrerer EGF-Rezeptoren das „Proof of Principle“ in der Lapatinib-Kombination mit Trastuzumab erbringen. Weitere Kombinationen mit VEGF-Blockern oder mTor-Antagonisten sind nach den Phase-I- und -II-Daten vielversprechend und tolerabel.

Die Ära der modernen zielgerichteten Therapie des Mammakarzinoms begann mit Trastuzumab, einem Antikörper gegen den extrazellulären Her2/neu-Rezeptor, der bei etwa 20% aller Mammakarzinome überexprimiert ist. Diese Gruppe von Mammakarzinomen unterscheidet sich durch ihr Genexpressionsprofil von den Basal-like- und Luminal-like-Tumoren und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Die Behandlung mit Trastuzumab hat die Therapie des Mammakarzinoms revolutioniert, im neoadjuvanten, adjuvanten und metastasierten Setting. Daten aus einer beim ASCO 2008 präsentierten retrospektiven Analyse von S. Dawood konnten zeigen, dass mit einer Trastuzumab-Therapie die Prognose des metastasierten Mammakarzinoms deutlich

verbessert werden kann (Abb. 1). In den ersten zwei Jahren ist die Prognose mit einer Mortalitätsreduktion von 44% sogar besser als bei Patientinnen mit HER2/neu-negativem Status. Obwohl auch Trastuzumab-Monotherapie eine Therapieoption für selektionierte Patientinnen darstellt, zum Beispiel ältere Patientinnen, ist die Kombination mit einer Chemotherapie die Standardtherapie.

Therapie „Beyond Progression“

Das Vorgehen bei Progredienz ist noch nicht geklärt. Die Phase-III-Studie von v. Minckwitz „Trastuzumab beyond progression“ wurde nach 156 Patientinnen beendet. Die Daten der nach Studienprotokoll behandelten Patientinnen zeigen,

dass unter einer Behandlung mit Capecitabin und Trastuzumab die durchschnittliche Time to Progression 8,2 Monate betrug im Vergleich zu 5,6 Monaten unter Capecitabin-Monotherapie. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 25,5 Monaten mit der Kombination gegenüber 20,4 Monaten mit Capecitabin. Somit dürfte die Weiterbehandlung mit Trastuzumab tatsächlich Vorteile bringen. Lapatinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor, der über die Blockade von zwei unterschiedlichen Wachstumsrezeptoren, HER1 und HER2, die intrazelluläre Kinaseaktivität und dadurch das Wachstum der Tumorzellen hemmt, bietet eine alternative Therapie bei Progredienz unter Trastuzumab. In einer Studie von Geyer betrug die durchschnittliche Time to Progression unter Lapati-

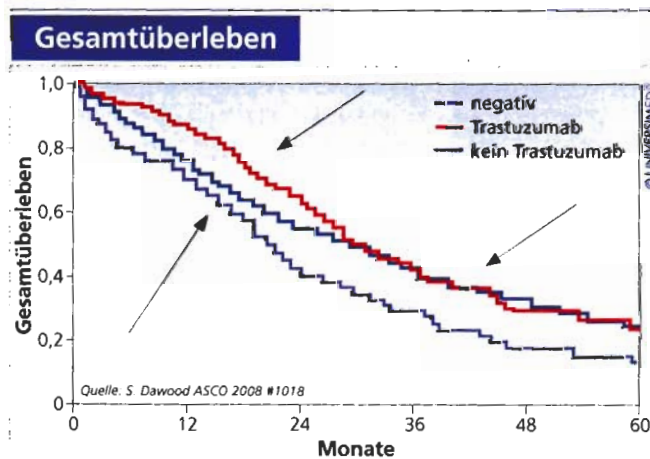


Abb. 1: Retrospektive Analyse über die Wertigkeit der Trastuzumab-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom

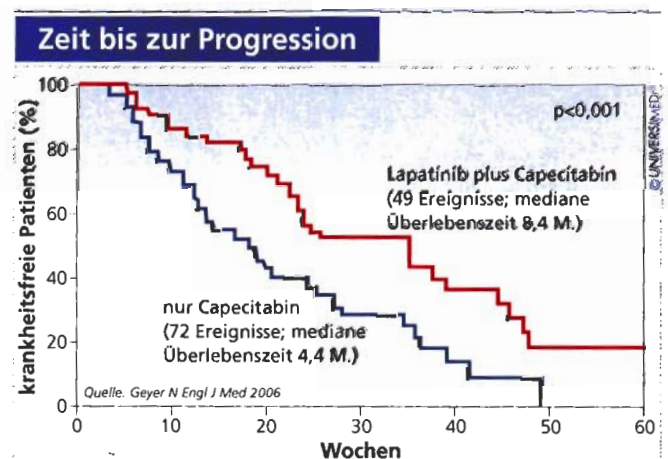


Abb. 2: Die Time to Progression betrug unter Lapatinib und Capecitabin 8,4 Monate gegenüber 4,4 Monaten unter Capecitabin alleine

Phase-II-Daten mit Neratinib			
	Arm A (n=61)	Arm B (n=63)	
ORR	26%	51%	Diarrhö 89%
16 Wochen PFS	61%	75%	Übelkeit 29%
Medianes PFS	23 Wochen	40 Wochen	Erbrechen 23%
			Müdigkeit 16%
			Anorexie 15%

	Arm A (n=65)	Arm B (n=66)
ORR	34%	62%
16 Wochen PFS	57%	78%
Medianes PFS	22 Wochen	35 Wochen

Diarrhöen: nur Grad 3, in $\geq 5\%$ der Patienten (19%)

Quelle: Burstein, SABCS 2008, Abstract 37

Tab. 1: Phase-II-Ergebnisse des Pan-HER-Inhibitors Neratinib (HKI-272) bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs

nib und Capecitabin 8,4 Monate gegenüber nur 4,4 Monaten unter Capecitabin alleine ($p=0,001$; Abb. 2). Beim Gesamtüberleben wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gefunden.

Chemofreie Kombinationen

Von einer dualen Blockade des HER2/neu-Rezeptors mit Trastuzumab und der Tyrosinkinase durch Lapatinib verspricht man sich eine stärkere Antitumorwirkung und die Überwindung der Resistenzentwicklung. Eine Phase-III-Studie von O'Shaughnessy, präsentiert beim ASCO 2008, konnte dies mit einer signifikant verlängerten progressionsfreien Zeit von 12 Wochen für die Kombination Lapatinib mit Trastuzumab versus 8 Wochen für Lapatinib-Monotherapie zeigen. Diese Strategie wird weiter in den Allto- und Neo-Allto-Studien in der adjuvanten und neoadjuvanten Situation getestet. Andere Substanzen, mit dem Ziel beide Rezeptoren HER1 und HER2 zu blockieren, wurden bereits in zahlreichen Studien getestet. Einer davon ist Pertuzumab, ein humanisierter Antikörper, der durch seine Bindung an der Domain II des HER2-Rezeptors die Heterodimerisation des HER2-Rezeptors mit dem HER1- und dem HER3-Rezeptor verhindert. Eine Phase-II-Studie als Monotherapie alle 3 Wochen zeigte bescheidene Aktivität, jedoch konnten in der Kombination mit Trastuzumab nach Progression interessante Ergebnisse erreicht werden, sodass diese Kombination in Kombination mit Taxanen in einer Phase-III-Studie geprüft wird. Eine vielversprechende Substanz ist der Pan-HER2-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Neratinib, der in einer Phase-

II-Studie von Burstein, präsentiert in San Antonio 2008, Ansprechraten bis zu 67% zeigte. Die Toxizität Grad 3/4 ist 5% für Diarrhöen und erscheint damit als tolerabel (Tab. 1). Die Rationale für die Kombination von HER2/neu-Antikörpern und VEGF-Inhibitoren ist, dass eine strenge Korrelation zwischen HER2/neu-Positivität und hohem VEGF-Gehalt dieser Tumoren gefunden wurde.

Pazopanib, ein Multitarget-Tyrosinkinasehemmer von VEGF-1, VEGF-2 und VEGF-3, hemmt selektiv die VEGF-medierte Endothelzellproliferation. Eine randomisierte Phase-II-Studie von Slamon verglich Lapatinib mit der Kombination Lapatinib und Pazopanib. In dieser Studie war das primäre Studienziel, die Progressionsrate nach 12 Wochen, in beiden Armen gleich. Die Responderate war im Kombinationsarm höher.

mTOR ist eine Serine/Threoninekinase, die bei der Zellproliferation und in der Angiogenese eine zentrale Rolle spielt und durch HER2-Signaling, durch PI3K-Mutationen und durch PTEN-Loss aktiviert wird. Rapamycinderivate sind selektive Hemmer von mTOR und bereits bei Nierenzellkarzinomen im klinischen Einsatz. Eine randomisierte Phase-II-Studie von Baselga, präsentiert in San Antonio 2005, inkludierte 270 Patientinnen mit neu diagnostiziertem östrogenrezeptorpositivem, unbehandeltem Mammakarzi-

nom. Everolimus erhöhte signifikant die Wirkung von Letrozol in der neoadjuvanten Situation.

HSP90-Inhibitoren

Heat-Shock-Protein (HSP) 90 gehört zu der Gruppe der Chaperone, die für die Stabilisierung und Funktion zahlreicher Signalproteine, wie AKT, HER2, BCR-Abl, c-Kit, EGFR und PDGFR, verantwortlich sind. Als solches ist es ein einzelnes molekulares Ziel, das als zentraler Integrator für multiple Pathways bei vielen Karzinomen von Bedeutung ist. Besonders sensitiv ist das HER2-Protein gegenüber einer Hemmung des HSP 90 in Zellkulturen und Tierversuchen. In der Klinik konnten Tanespimycin (KOS-953) und Alvespimycin (KOS-1022) Aktivität und Tolerabilität in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Trastuzumab-refraktären HER2-positiven metastasierten Mammakarzinomen zeigen (Tab. 2).

Fazit

Die Liste der neuen zielgerichteten Substanzen ist nicht komplett. Andere vielversprechende Hallmarks der Malignität, wie Apoptosehemmung, Aufdecken der Schläferzellen, Hemmung der Invasion und der Metastasenbildung, werden weitere neue Ziele und neue Substanzen hervorbringen.

Literatur bei der Verfasserin

HSP90-Inhibitoren in der Klinik

- Tanespimycin: KOS-953 (17-AAG) + Trastuzumab
Phase I: n=17 Patientinnen HER2-positiv, Trastuzumab-refraktär, metastasiertes Mammakarzinom
PR: 1 Patientin
SD: 8 Patientinnen
(S. Dawood; ASCO 2008 #1018)
- Alvespimycin: KOS-1022 + Trastuzumab:
Phase-I-Aktivität mit 1 CR von Lungenmetastasen
(Modi, S; ASCO 2006, #501)
(Miller, K; ASCO 2007, #1115)

Tab. 2

Autorin
Dr. Brigitte Mlineritsch
Univ.-Klinik für Innere Medizin II
Paracelsus Medizinische
Privatuniversität Salzburg
E-Mail: b.mlineritsch@salk.a
onk09043