

Fortgeschrittener Brustkrebs

Vierversprechende neue Substanzen in klinischer Entwicklung (I)

«Personalizing cancer care», das Motto des diesjährigen Jahresmeetings der amerikanischen Krebsgesellschaft ASCO, bezieht sich auch auf zielgerichtete Therapien bei fortgeschrittenem Brustkrebs. Einige bedeutsame Studien zu sehr schwierig behandelbaren Brustkrebsformen im fortgeschrittenen Stadium wurden auf der Pressekonferenz am 31. Mai 2009 hervorgehoben.

In diesem ersten Teil zu neuen Therapien bei Brustkrebs werden die wichtigsten Resultate zu den PARP-Hemmern vorgestellt; in einem zweiten Teil (Gynäkologie 5/09) folgen Studienresultate zu weiteren Therapieansätzen.

PARP-Hemmer

Eine neue Klasse zielgerichteter Medikamente, die sogenannten PARP-Inhibitoren, hat in zwei Phase-II-Studien bei den schwer behandelbaren «tripel-negativen» und BRCA-1-2-defizienten Mammakarzinomen vielversprechende Resultate gezeigt. Eine dieser Studien (1) wurde in einer Plenarsitzung vorgestellt.

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

PARP-1-Inhibitor BSI-201

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

Die teilnehmenden 120 Patientinnen der Studie erhielten entweder eine Standardchemotherapie (CT; Gemcitabine und Carboplatin) plus den PARP-1-Hemmer BSI-201 oder die Standardchemotherapie allein. Endpunkte waren die klinische Benefitrate (CBR; definiert als komplette Remission, partielle Response bzw. Krankheitsstabilisierung über 6 Monate und mehr), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Resultate: Die Analysen der ersten 86 Patientinnen zeigten, dass fast 62% der Frauen unter der BSI-201-Kombination einen klinischen 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 Mo. 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 BRCA-defizientem Brustkrebs. Eine vorangegangene Phase-I-Studie hatte gezeigt, dass Frauen mit BRCA-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 Mechanismus zur Apoptose der Tumorzellen führt.

Die internationale Multizenterstudie prüfte die Rate der Response auf Olaparib (nachgewiesen als Tumorrückgang) bei 54 Brustkrebspatientinnen mit den genannten Tumorcharakteristika. Primärer Endpunkt war die objektive Response rate, sekundäre Endpunkte waren das PFS sowie die klinische Benefitrate.

Bei 38% der Frauen kam es zur Response auf die höhere Dosis (von zwei Dosis-schemata). Olaparib wurde insgesamt gut vertragen; die wesentlichen Nebenwirkungen waren leichte Fatigue, Nausea und Erbrechen.

«Unsere Ergebnisse sind sehr vielversprechend für die Behandlung BRCA-defizienter Brusttumoren mit dem PARP-Hemmer Olaparib», resümierte Studienleiter Andrew Tutt, London. ■

Bärbel Hirrlé

Referenzen:

- 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. *Journal of Clinical Oncology 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract P3.*
- Tutt, A. et al.: Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology 2009 Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract CRA501.*