

*Metastasiertes Mammakarzinom in der Postmenopause (pMBC)***Lapatinib plus Aromatasehemmer kann sinnvoll sein**

Lapatinib (Tyverb®) spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms. Während des diesjährigen ASCO-Jahresmeetings wurden wichtige neue Studienresultate evaluiert. Dabei zeigte sich auch, dass bei HR-positiven und HER2-positiven pMBC die Kombination Lapatinib und Letrozol (Femara®) die klinische Wirksamkeit signifikant verbessert.

Lapatinib wirkt nicht wie ein Antikörper auf der Zelloberfläche, sondern dringt in die Zelle ein und blockiert die intrazelluläre Domäne des EGF- und HER2-Rezeptors (auch HER1 oder ErbB1/ErbB2 genannt). Die Überexpression von EGF- und HER2-Rezeptoren beim Mammakarzinom ist mit einer erhöhten Rückfallhäufigkeit, dem Fortschreiten des Leidens sowie einer schlechten Prognose assoziiert. Die Tyrosinkinase als wichtiger intrazellulärer Signaltransduktor wird durch Lapatinib gleich an zwei Stellen gehemmt.

Verdoppelung des PFS und Reduktion von Hirnmetastasen

Lapatinib hat sich gemäss der EGF100151-Studie bei Trastuzumab-resistentem HER2-positivem Mammakarzinom als wirksam erwiesen (1, 2): Knapp 400 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die auf Trastuzumab resistent waren, erhielten entweder Capecitabin alleine oder zusammen mit Lapatinib. Die Patientinnen waren vorgängig auch schon intensiv mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt worden. Hierbei zeigten Patientinnen mit der Kombinationstherapie nahezu eine Verdoppelung der progressionsfreien Zeit (PFS von 36,7 Wochen vs. 19,1 Wochen, HR = 0,49, 95%-KI: 0,34–0,71; $p < 0,001$). Gleichzeitig wurde die Rate der primär progredienten Patientinnen von 22% auf 11% im Kombinationsarm halbiert. Auch Auswertungen im weiteren Verlauf der Studie bestätigten die Wirksamkeit (3). Auffällig an Lapatinib war auch ein Rückgang der Häufigkeit von Hirnmetastasen, wie die Zulassungsstudie (2) sowie eine weitere Studie darzulegen vermochten:

Von 242 Patientinnen mit Lapatinib erzielten 15% (vs. 6%) eine Volumenreduktion der Hirnmetastasen von $\geq 50\%$. Weitere 41% (vs. 17%) erreichten eine Volumenreduktion der Hirnmetastasen von 20% oder mehr (4).

ASCO 09: Lapatinib plus Letrozol in grosser Phase-III-Studie

Intensive «Zwiesgespräche» («Cross-talk») zwischen den Signalwegen von Wachstumsfaktoren und Steroidrezeptoren tragen zur Entwicklung der endokrinen Resistenz beim Mammakarzinom bei. Eine Kombination von gegen EGFR/HER2-gerichteten Wirkstoffen mit Aromataseinhibitoren bei hormonpositivem, postmenopausalem Mammakarzinom vermag die Entwicklung einer Resistenz zu verzögern und damit das Ansprechen auf die endokrine Behandlung zu verbessern, wie die Studie EGF30008 belegt (5). Die doppelblinde, plazebokontrollierte Erstlinien-Phase-III-Studie untersucht den Nutzen einer Behandlung mit Letrozol mit und ohne Lapatinib bei Patientinnen mit HR-positivem, postmenopausalem metastasierendem Mammakarzinom (pMBC).

1286 Patientinnen mit unbehandeltem HR-positivem pMBC aus 212 internationalen Zentren wurden randomisiert. Sie erhielten einmal täglich Letrozol und Lapatinib oder Letrozol und Plazebo. Die Patientinnen wurden stratifiziert, je nachdem, ob viszerale Metastasen oder Knochenbefall vorlagen; ferner nach der Zeit seit Beendigung einer vorhergehenden adjuvanten Therapie mit Tamoxifen (< 6 Mo. oder > 6 Mo. oder nie erhalten). 219 Patientinnen waren HER2+ (IHC 3+ und/oder FISH amplifiziert). Primärer

Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) im HR-positiven, HER2-positiven Arm. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die gesamte Ansprechrate, die Zeit bis zum Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens und schliesslich auch die Sicherheit der Behandlung von Letrozol mit und ohne Lapatinib.

Signifikant höheres PFS

Das mediane PFS im HER2-positiven Arm war bei Patientinnen unter Lapatinib/Letrozol mit 8,2 Monaten signifikant höher als bei denen unter Letrozol alleine (3,0 Mo., HR [95%-KI] = 0,71 [0,53–0,96], $p = 0,019$). Das PFS erhöhte sich in der ITT-Population von 10,9 auf 11,9 Monate (HR [95%-KI] = 0,86 [0,76–0,98], $p = 0,026$).

Die gesamte Ansprechrate (ORR) in der HER2-positiven Population lag mit 37,9% im Kombinationsarm signifikant höher als im Letrozol-Arm (14,8%, OR = 0,4 [0,2–0,9], $p = 0,021$).

Die Rate des klinischen Nutzens (CBR) lag im Kombinationsarm bei 48,7% (vs. 28,7% im Letrozolarm) (OR = 0,4 [0,2–0,8], $p = 0,003$). In der ITT-Population wurden 952 HER2-negative Tumorproben bestätigt. In dieser Gruppe ergab die statistische Auswertung, dass nach Berücksichtigung der Behandlungsgruppe verschiedene Faktoren wie ECOG-Status, vorangegangene adjuvante Tamoxifenbehandlung und Anzahl metastasierender Orte einen signifikanten Einfluss auf das PFS hatten (95%-KI: 0,77 [0,64–0,94], $p = 0,010$).

In der HER2-negativen Population wurden bezüglich ORR oder CBR keine Unterschiede beobachtet.

Bei den derzeit 41% der Patientinnen, deren Verlauf immer noch beobachtet werden kann, konnte in der HER2-positiven Population ein positiver Trend für das Gesamtüberleben beobachtet werden (HR [95%-KI] = 0,77 [0,52–1,14], $p = 0,185$).

Die Kombination von Letrozol und Lapatinib wurde gut vertragen; es kamen keine neuen Nebenwirkungsaspekte hinzu. Fazit: In dieser derzeit grössten klini-

schen Studie, welche die Kombination von gegen EGFR/HER2 gerichteten Wirkstoffen mit Aromataseinhibitor bei hormonpositivem pMBC evaluiert, konnte Lapatinib die klinische Wirksamkeit des Aromataseinhibitors bei Patientinnen mit HR-positiven, HER2-positiven pMBC signifikant verbessern. Weiterhin vermochte die Studie, eine Untergruppe von HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen zu identifizieren, die aufgrund einer geplanten COX-Analyse mit einer 23-prozentigen Reduktion der Krankheitsprogression ebenfalls von der Kombinationsbehandlung zu profitieren vermochten.

HER2-Doppelblockade wirksamer

Eine zweifache Blockade von HER2 dürfte eine höhere Antitumorwirkung haben und gleichzeitig die Resistenz gegenüber den Mitteln gegen HER2 besser überwinden. Was präklinische Daten schon belegt haben, wird nun durch eine klinische Phase-III-Studie bestätigt. Gemäss einer Aufzählung diverser Untersuchungen durch Joyce O'Shaughnessy besitzt Lapatinib als Monotherapie Wirksamkeit gegenüber dem metastatischen HER2-positiven Mammakarzinom und eignet sich somit als Vergleichssubstanz in der vorliegenden Studie, bei der Lapatinib einzeln und in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt wurde (6). Bei Fortschreiten der Krankheit nach vier Wochen war ein Crossover zur Kombinationstherapie vorgesehen (n = 73). Eingeschlossen wurden Patientinnen nach Progression unter Anthrazyklinen, Taxan und Trastuzumab (im Mittel mit 6 Regimes vorbehandelt).

Lapatinib erwies sich in Kombination mit Trastuzumab als wirksame Behandlung bei progredientem HER2-positivem MBC bei oder nach Behandlung mit Trastuzumab. Die Kombination mit Trastuzumab verbesserte das PFS signifikant und verdoppelte die klinische Erfolgsrate auf 25%. Beim Gesamtüberleben schnitt die Kombination im Trend ebenfalls besser ab. Gleichzeitig bestätigt die Studie auch die Wirksamkeit von Lapatinib in der Monotherapie mit einer klinischen Erfolgsrate von 12,5% bei Patientinnen, die bereits mehrfach mit Trastuzumab vorbehandelt waren.

Die Kombination zeigte ein gut abschätzbares und behandelbares Toxizitätsprofil, meist Diarrhö, Rash, Nausea und Müdigkeit

Kombination und Direktvergleich mit ALTO und Neo-ALTO

Die Studie hat gemäss den Schlussfolgerungen von O'Shaughnessy den primären Endpunkt mit einer 27-prozentigen Reduktion des Progressionsrisikos erreicht, und dies bei multipel mit Trastuzumab vorbehandelten Patientinnen. Somit ergibt sich mit Trastuzumab und Lapatinib die Möglichkeit einer chemotherapiefreien «totalen» HER2-positiven Blockade bei MBC-Patientinnen.

Aufgrund der positiven Ergebnisse wird die Kombination bei frühem Mammakarzinom (Studien ALTO und Neo-ALTO) untersucht. Zusätzlich laufen in diesen Studien auch Direktvergleiche zwischen Trastuzumab und Lapatinib. Gleichzeitig sollen weitere Indikationen von Lapatinib geprüft werden. Bei ALTO (= Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation Trial) handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie (open Label, Phase III) zum Vergleich von Lapatinib mit Trastuzumab in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom. Das Ziel von Neo-ALTO liegt in der Prüfung, ob es die chirurgische Resektion von HER2-positiven Mammakarzinomen mit einer Grösse von über 2 cm erleichtert, wenn den betroffenen Frauen schon präoperativ für 18 Wochen Lapatinib oder Trastuzumab oder beides, je in Kombination mit Chemotherapie, gegeben wird. Postoperativ sollen alle Frauen eine Chemotherapie und eine zuvor festgelegte adjuvante Therapie erhalten.

Rein orale Kombinationsmöglichkeit im Test

Im Rahmen einer chemotherapiefreien Behandlung von HER2-positiven Patientinnen wurde der orale Angiogenese-Inhibitor Pazopanib mit Lapatinib (1000 mg/Tag) kombiniert (7). Als Vergleich diente eine Monotherapie mit Lapatinib (1500 mg/Tag). In der Untersuchung sollte die Wirkung sowohl auf die HER2-Blockade wie auch auf VEGF bei Patientinnen mit fortgeschrittenem

oder metastasierendem Mammakarzinom (Stage III/IV, HER2 FISH+) untersucht werden. Gemessen wurde nach 12 Wochen als primärer Endpunkt das Fortschreiten der Erkrankung (PD-Rate in %, fehlende Patientinnen wurden als Progression gewertet).

Die Behandlung war gut verträglich. Als einzige Grad-3- beziehungsweise -4-Nebenwirkung mit einem Anteil von über 5% stach die Erhöhung der Lebertransaminasen (Monotherapie 7%, Kombination 12%) hervor.

Obwohl nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied in der Progressionsrate feststellbar war, wurden trotzdem höhere Ansprechraten im Kombinationsarm beobachtet. Fast alle Patientinnen gewannen mit der Kombination eine Verminderung der Tumormasse. Die Arbeit belegt auch ein akzeptables Sicherheitsprofil.

Die Hemmung sowohl von HER2 als auch VEGF erweist sich somit als gangbarer und wirksamer Weg in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom. Damit liegt nicht nur eine chemotherapiefreie Behandlungsalternative vor, sondern auch eine solche, die ausschliesslich oral verabreicht werden kann, sofern die Daten in weiteren Studien bestätigt werden können. ▲

Thomas Ferber

Interessenkonflikt: Der Autor erhielt von GSK finanzielle Unterstützung; der Text wurde aber ohne weitere Einflussnahme der Firma erstellt.

Quellen/Referenzen:

1. Cameron D, et al.: SABCs 2006; General Session 1: abstr. 2.
2. Geyer, C.E. et al.: NEJM 2006; 355: 2733-2743.
3. Geyer, C.E. et al.: J Clin Oncol 2007; 25, 18S, suppl; abstr. 1035.
4. Lin NU, et al.: Breast Cancer Research and Treatment. 2007; 106, supplement 1; abstr. 6076.
5. L. O'Rourke, et al.: J Clin Oncol 2009; 27: 15s, suppl; abstr. 1062.
6. J. O'Shaughnessy, et al.: J Clin Oncol 2008; 26, suppl; abstr. 1015.
7. D. Slamon, H.L. et al.: J Clin Oncol 2008; 26: suppl; abstr. 1016.