

Zielgerichtete Therapien bei Brustkrebs

Christian Spirig, Beat Thürlimann, Jens Huober

Senologie-Zentrum Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen



Quintessenz

- Die neuen Therapiekonzepte in der Onkologie, die gezielt in gestörte Regulationsmechanismen der Tumorzelle eingreifen, werden auch als targeted therapies bezeichnet.
- HER2-Positivität, ein prognostisch unvorteilhafter Parameter, kann mit dem Antikörper Trastuzumab und dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib gezielt beeinflusst werden.
- Trastuzumab in der adjuvanten Situation zeigt eine signifikante Reduktion der Rezidivrate und ein verbessertes Gesamtüberleben.
- Kardiotoxizität ist die ernsthafteste Nebenwirkung von Trastuzumab.
- Angiogenesehemmung stellt eine weitere Therapieoption dar.

Summary

Targeted therapies for breast cancer

- *The new treatment strategies in oncology directed against disturbed regulatory mechanisms in tumour cells are called targeted therapies.*
- *HER2-positivity, an unfavourable prognostic parameter, can be targeted with the antibody trastuzumab and the tyrosine kinase inhibitor lapatinib.*
- *In the adjuvant setting trastuzumab is associated with a significant decrease in the relapse rate and improved overall survival.*
- *Cardiac toxicity is the most serious side effect of trastuzumab.*
- *A further treatment option is inhibition of angiogenesis by antibodies or tyrosine kinase inhibitors*

Einleitung

Bestanden die nichtendokrinen Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms bis vor wenigen Jahren weitgehend in einer unselektiven, häufig nebenwirkungsreichen zytostatischen Behandlung, so zeichnen sich die neuen Behandlungsansätze durch eine gezielte Beeinflussung spezifischer Tumormerkmale mit meist besserer Verträglichkeit und einer guten Wirksamkeit aus. Der wohl wichtigste Angriffspunkt in der Behandlung des Mammakarzinoms stellte in den letzten Jahren die Beeinflussung des HER2-Rezeptors dar, dessen Überexpression mit einem prognostisch ungünstigen Verlauf vergesellschaftet ist. Eine weitere, in den letzten Jahren in der Behandlung anderer Krebsentitäten (Kolon-, Lungen und Nierenzellkarzinome) erfolgreich eingesetzte Option stellt die Angiogenesehemmung dar, wobei beim

Mammakarzinom bisher hauptsächlich Erfahrungen mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) vorliegen.

Trastuzumab (Herceptin®)

Eine HER2-Überexpression wird bei ungefähr 20% aller Mammakarzinome diagnostiziert. Ursache der Überexpression des HER2-Rezeptors ist zumeist eine Amplifikation des HER2-Gens. In der Folge kommt es zu einer Überexpression des HER2-Rezeptorproteins (um den Faktor 40–100), welches aus einer extrazellulären und einer intrazellulären Domäne aufgebaut ist. Ein wichtiger Bestandteil der intrazellulären Domäne des HER2-Rezeptors ist die Tyrosinkinase, die bei Rezeptorstimulation aktiviert wird. Der HER2-Rezeptor gehört zu den Wachstumsfaktorrezeptoren und ist Bestandteil der HER-Familie, die drei weitere Mitglieder umfasst (HER1/EGFR sowie HER3- und HER4-Rezeptor). Im Gegensatz zu den anderen HER-Rezeptoren ist für den HER2-Rezeptor bisher kein Ligand bekannt. Eine Aktivierung des Rezeptors erfolgt höchstwahrscheinlich über eine Dimerisierung mit anderen Rezeptoren der HER-Familie (Heterodimerisierung) oder über eine Dimerisierung mit einem weiteren HER2-Rezeptor (Homodimerisierung). Eine HER2-Überexpression kann immunhistochemisch durch Überexpression des Rezeptors oder mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durch Nachweis der Genamplifikation bestimmt werden. Positiv im Sinne einer Therapierelevanz für Trastuzumab gilt nach den neusten Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie, falls in der Immunhistochemie mindestens 30% der Zellen einheitlich stark gefärbt sind (DAKO-Test: Score 3+) oder in der FISH-Analyse mehr als sechs Genkopien/Nukleus vorliegen oder die HER2/CEP 17 (Zentromer des Chromosoms 17) Ratio >2,2 ist [1]. Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an die extrazel-

Beat Thürlimann ist Mitglied des Advisory Board für Lapatinib und besitzt Aktien und aktienähnliche Produkte von Roche. Er erhielt zudem den Preis «travel guests and speaker honoria» von Roche. Das Senologie-Zentrum KSSG bekam finanziellen Support für Forschungsaktivitäten von Roche.

Jens Huober hat am Advisory Board von GSK teilgenommen und erhielt Vortragshonorare von Roche und GlaxoSmithKline.

Tabelle 1. Adjuvante Trastuzumab-Studien.

Studie	Therapie-regime	Anzahl Patienten	Median Follow up time	Nodalstatus positiv	Krankheitsfreies Überleben	Hazard Ratio p-Value	Gesamt-überleben	Hazard-Ratio-p-Value
NSABP B-31 + NCCTG N –9831 [2]	CT alleine	1679	24 mo	95%	67%	0,48	87%	0,67
	CT + Trastuzumab	1672		95%	85%	<0,001	91%	0,02
HERA [3]	CT alleine	1698	24 mo	56%	74%	0,64	90%	0,66
	CT → Trastuzumab	1703		56%	81%	0,001	92%	0,011
BCIRG 006 [4]	CT alleine	1073	24 mo	72%	73%	0,49	86%	0,59
	CT* + Trastuzumab	1074		72%	84%	0,001	92%	0,004
	CT** + Trastuzumab	1075		72%	80%	0,61	91%	0,66
						<0,01		0,02
FinHer [5]	CT alleine	116	36 mo	78%	78%	0,42	90%	0,41
	CT + Trastuzumab	118		89%	89%	0,01	96%	0,07

Chemotherapieschemata:

4 × AC → 4 × P q3w oder 12 × P qw +/- 52 × T qw [2].

* 4 × AC → 4 × D q3w +/- 12 × T qw → 13 × T q3w.

** 6 × DPl + 18 × T qw → 11 × T q3w [4].

3 × D oder 8 × V +/- 9 × T qw → 3 × FEC [5].

CT Chemotherapie

A Adriblastin

C Cyclophosphamid

P Paclitaxel

T Trastuzumab

D Docetaxel

PL Platin

V Vinorelbine

E Epirubicin

F 5-Fluorouracil

luläre Domäne des HER2-Rezeptorproteins bindet. Eine Zulassung zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erfolgte 1998. Aufgrund der Ergebnisse mehrerer multizentrischer Phase-3-Studien mit über 10000 untersuchten Frauen erfolgte im Jahre 2006 auch die Zulassung zur adjuvanten Therapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms.

Trastuzumab beim metastasierten Mammakarzinom

Erste Studien untersuchten Trastuzumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit Cisplatin bei Mammakarzinom-Patientinnen mit stark vorbehandelter metastasierter HER2-amplifizierter Erkrankung und Ansprechraten, die 12% bzw. 24% betragen. Die Dosierung betrug 2 mg/kg KG wöchentlich, nach einer Startdosierung von 4 mg/kg KG, wobei in den Studien keine dosislimitierenden Toxizitäten gefunden wurden. In weiteren Monotherapiestudien bei weniger vorbehandelten Patientinnen ergab sich für Trastuzumab eine deutlich bessere Effektivität mit Ansprechraten bis zu 35% in der First-line-Therapie. Präklinische Untersuchungen zeigten, dass mit einer Reihe von Chemotherapeutika additive (z.B. Paclitaxel, Anthrazykline) und zum Teil synergistische (z.B. Docetaxel, Navelbine, Platine) Effekte zu beobachten waren.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden randomisierte Phase-3-Studien initiiert, in denen eine Chemotherapie mit Docetaxel, Paclitaxel oder Cyclophosphamid/Doxorubicin (AC) in der First-line-Behandlung mit oder ohne Trastuzumab untersucht wurden. Dabei zeigte sich nicht nur eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens zugunsten der Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Trastuzumab, sondern auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Diese Verbesse-

rung zeigte sich, obwohl die Mehrzahl der Patientinnen im Sinne eines Cross-overs im Verlauf der weiteren Behandlung noch Trastuzumab erhielten.

Adjuvante Therapie mit Trastuzumab

Nach den positiven Daten beim metastasierten Mammakarzinom wurde die Rolle von Trastuzumab in der adjuvanten Situation in fünf randomisierten Phase-3-Studien untersucht, welche alle signifikante Vorteile für die Hinzugabe von Trastuzumab vorweisen konnten (Tab. 1 )

In drei Studien wurde eine festgelegte anthrazyklin-taxanhaltige Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab verglichen. In einer gemeinsam Analyse zweier ähnlich aufgebauten, nordamerikanischen Studien zeigte sich dabei sowohl eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (85% vs. 67%) als auch ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (91% vs. 87%) in der Trastuzumab-Gruppe [2]. Diese Ergebnisse wurden durch die hauptsächlich an europäischen Zentren durchgeführte HERA-Studie mit über 5000 untersuchten Patientinnen bestätigt. Im Unterschied zu den amerikanischen Studien war allerdings kein bestimmtes adjuvantes Chemotherapie-regime vorgegeben. Trastuzumab wurde dabei immer nach Beendigung der Chemotherapie gegeben. Auch in dieser Studie kam es zu einer Halbierung der Rezidivrate und zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn Trastuzumab über ein Jahr gegeben wurde. Für den Behandlungsarm, welcher die Wirksamkeit einer zweijährigen Trastuzumab-Therapie untersucht, liegen bislang noch keine Ergebnisse vor. Erwähnenswert ist noch eine deutlich kleinere, finnische Studie (FinHer), welche nach lediglich neunwöchiger Kombinationsbehandlung von Docetaxel mit Trastuzumab gefolgt von dreimal FEC ebenfalls ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben nachweisen konnte [5].

Basierend auf den vorliegenden Daten wird gegenwärtig eine einjährige Trastuzumabtherapie entweder nach Abschluss einer Chemotherapie oder begleitend zu einer taxanhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem mehr als 1cm grossem, nicht metastasiertem Mammakarzinom empfohlen.

Toxizität von Herceptin

Als Monotherapie wird Trastuzumab üblicherweise gut toleriert. Bei einigen Patientinnen kann es zumeist nach der ersten Gabe zu immunologischen Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost) oder einer Hypersensitivitätsreaktion kommen. Ein weiteres Problem können kardiale Nebenwirkungen darstellen. Diese wurden in den Studien im metastasierten Setting (19% Herzinsuffizienz in Kombination mit anthrazyklinhaltiger Therapie) beobachtet. Deswegen erfolgten in den adjuvanten Studien engmaschige kardiale Kontrollen. Je nach Studie wurden kardiale Nebenwirkungen (v.a. Herzinsuffizienzen) bei 0,3 bis 3,4% der Patientinnen beobachtet. Die niedrigste Rate dieser Nebenwirkungen zeigte sich in der HERA-Studie (0,5%) und einem anthrazyklinfreien Regime in einer US-Studie (0,3%). Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem bei Alter >60 Jahre, hoher kumulativer Anthrazyklinosis und vorbestehenden kardialen Risikofaktoren. Es werden daher bei einer Herceptintherapie regelmässige echokardiographische Verlaufskontrollen alle drei Monate empfohlen.

Lapatinib (Tyverb®)

Obwohl der Einsatz von Trastuzumab in der Behandlung der Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren zu einer Verbesserung des Überlebens sowohl in der metastasierten als auch in der adjuvanten Situation geführt hat, kann das Phänomen einer primären oder sekundär entstandenen Resistenz beobachtet werden. In dieser Situation ist der therapeutische Nutzen von Lapatinib belegt. Lapatinib hemmt im intrazellulären Anteil sowohl des

HER1- als auch des HER2-Rezeptors die Tyrosinkinase. In einer randomisierten Studie wurden Patientinnen mit progredientem Tumorleiden nach vorgängiger Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumabbehandlung entweder zu einer alleinigen Therapie mit Capecitabine (Xeloda®) oder zu einer Kombination, bestehend aus Lapatinib und Capecitabine, randomisiert. Dabei zeigte sich bei Kombinationstherapie verglichen mit einer alleinigen Capecitabine-Therapie eine höhere Ansprechrates sowie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs. 4,4 Monate, $p < 0,001$) [6]. Bedingt durch die kleine Molekülgrösse von Lapatinib scheint dieses auch die Blut-Hirnschranke überwinden zu können und im ZNS wirksam zu sein. Tumorprogressionen im ZNS waren in dieser Studie im Lapatinib/Capecitabine-Arm seltener (4 vs. 11 Fälle). Dies ist umso interessanter, als unter Trastuzumab in bis zu einem Drittel der Fälle eine Tumorprogression im ZNS beobachtet wird. Lapatinib ist auch als Monotherapie und bei Hirnmetastasen nach Radiotherapie wirksam. Aufgrund der erwähnten randomisierten Studie ist Lapatinib seit Mitte 2007 in der Schweiz bei HER2-positiven Patientinnen nach Trastuzumab-Vorbehandlung kassenpflichtig. Aufgrund dieser vielversprechenden Daten wurde kürzlich eine weltweite Phase-3-Studie initiiert, welche eine weitere Optimierung der HER2-gerichteten adjuvanten Therapie untersucht. In dieser sogenannten ALTTO-Studie werden rund 8000 Patientinnen, aufgeteilt in vier Behandlungsarme, untersucht. Nach vorgängiger Chemotherapie werden die Patientinnen zu einer alleinigen Lapatinibtherapie, einer Kombinationstherapie mit Lapatinib und Trastuzumab, einer sequentiellen Behandlung mit Trastuzumab, gefolgt von Lapatinib oder der aktuellen Standardbehandlung Trastuzumab, jeweils für die Dauer eines Jahres randomisiert. Mit ersten Ergebnissen dieser Studie dürfte ab 2012 zu rechnen sein.

Toxizität von Lapatinib

Hauptnebenwirkungen von Lapatinib sind akneartige Hautausschläge und Diarrhoe. Kardiale Nebenwirkungen sind bisher selten beobachtet worden.

Geachtet werden sollte allerdings auf Interaktionen mit anderen Medikamenten. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung von Lapatinib durch das Cytochrom CYP3A4 sollte auf die Verwendung von CYP3A4-induzierenden oder -hemmenden Substanzen wegen möglicher Beeinflussung des Lapatinibstoffwechsels verzichtet werden (Tab. 2 ). Die Tabletten sollten zudem mindestens eine Stunde vor oder nach dem Frühstück eingenommen werden. Ferner sollte auf den gleichzeitigen Genuss von Grapefruit oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

Tabelle 2. Interaktionen von Lapatinib.

CYP3A4-Induktion	
Antibiotika	alle Rifamycin enthaltenden Medikamente
Antiepileptika	Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate
Glukokortikoide	Kortison-äquivalent >50 mg
CYP3A4-Hemmer	
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin
Antifungizide	Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol
Proteaseninhibitoren	Delaviridin, Nelfinavir, Amprenavir, Ritonavir, Indinavir, Lopinovir
Kalziumblocker	Verapamil, Diltiazem
Antidepressiva	Nefazodon, Fluvoxamin
Diverse	Cimetidin, Amiodaron, Grapefruit, Gingko

Angiogenesehemmung via VEGF-Blockade

In verschiedenen Tumorentitäten zeigte sich, dass die Neovaskularisation, also die Ausbildung neuer den Tumor mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgenden Gefässe, für das Tumorwachstum eine wichtige Rolle spielt und somit ein weiteres therapeutisch zu beeinflussendes Ziel darstellt. Kann sich der Tumor bis zu einer gewissen Grösse mittels Diffusion ernähren, so benötigt das weitere Tumorwachstum eine Anbindung an das Gefässnetz. Eines der Schlüsselmoleküle in der Angiogenese ist der vascular endothelial growth factor (VEGF), welcher sowohl von normalen Zellen als auch von Tumorzellen als Antwort auf Hypoxie vermehrt gebildet wird. Mittels Bindung an den auf Endothelzellen lokalisierten VEGF-Rezeptor kommt es über Tyrosinkinase-Aktivierung und intrazelluläre Signalkaskaden zu einer Gefässausprossung. Bevacizumab (Avastin®), ein humanisierter monoklonaler Antikörper, bindet an das im Blutstrom zirkulierende VEGF und verunmöglicht so dessen Bindung an den VEGF-Rezeptor, was dazu führt, dass sich die noch unreifen Blutgefässe zurückbilden und der Tumor damit letztlich aufgrund der resultierenden Sauerstoff-Unterversorgung nicht weiter wachsen kann.

An Nebenwirkungen kann es zur Ausbildung oder Verstärkung einer arteriellen Hypertonie sowie zu meist leichtgradiger Proteinurie und in seltenen Fällen zu Blutungskomplikationen, arteriellen Thromboembolien und Wundheilungsstörungen kommen, weshalb auch ein vierwöchiger Abstand zwischen grösserem chirurgischem Eingriffen und Therapieeinleitung mit Bevacizumab bzw. ein dreiwöchiger Abstand nach einer letzten Bevacizumab-Gabe und einem chirurgischen Eingriff empfohlen wird. In Studien beim kolorektalen Karzinom und beim Ovarialkarzinom zeigten sich unter Bevacizumab vermehrt Darmperforationen.

Literatur

- 1 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(1):118–45.
- 2 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673–84.
- 3 Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9555):29–36.
- 4 Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. In: Proceedings of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14–17, 2006.

Bevacizumab beim Mammakarzinom

Als Monosubstanz zeigte Bevacizumab beim Mammakarzinom nur begrenzte Aktivität (ORR 9%). Vielversprechender sind jedoch die Daten in Kombination mit Chemotherapie. In einer kürzlich publizierten Studie konnte in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Mammakarzinomes ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben der Kombination von Bevacizumab/Paclitaxel (11,8 Monate) vs. Paclitaxel alleine (5,9 Monate) gezeigt werden, wobei die Therapien jeweils bis zur Progression gegeben wurden [8]. Es zeigte sich mit 36,9% vs. 21,2% zudem eine deutlich erhöhte Ansprechrate der Kombinationsbehandlung. Dagegen zeigte sich kein signifikant längeres Überleben durch die Hinzugabe von Bevacizumab (26,7 Monate vs. 25,2 Monate). Auch die Kombination von Bevacizumab und Capecitabine wurde bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom im Vergleich zu einer alleinigen Capecitabine-Behandlung, allerdings bei stärker vorbehandelten Patientinnen, überprüft. Bei diesem Patientinnenkollektiv ergab sich auch ein besseres Tumoransprechen auf die Kombinations-therapie jedoch ohne Einfluss auf das progressionsfreie Überleben.

Erwähnenswert sind die Ergebnisse einer kleinen Phase-2-Studie, in der die Kombination von Bevacizumab mit Trastuzumab bei 37 HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der First-line-Behandlung überprüft wurde. Dabei ergab sich ein Ansprechen des Tumors (CR und PR) bei über der Hälfte der Patientinnen (54%).

Neben Bevacizumab werden momentan noch eine Reihe anderer Substanzen in der metastasierten Situation überprüft, die auf unterschiedlichen Ebenen in den Prozess der Angiogenese eingreifen (z.B. Tyrosinkinasehemmer der VEGF-Rezeptoren, Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor).

Im Gegensatz zur endokrinen oder HER2-gerichteten Therapie, in der mit den Hormonrezeptoren bzw. dem HER2-Rezeptor prädiktive Faktoren zur Verfügung stehen, gibt es für die antiangiogenetische Therapie bisher keine Faktoren, um Patientinnen zu identifizieren, die besonders gut oder gar nicht auf die Therapie ansprechen.

- 5 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809–20.
- 6 Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chau S, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–43.
- 7 Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666–76.

Korrespondenz:
Dr. med. Jens Huober
Oberarzt
Senologie-Zentrum Ostschweiz
Kantonsspital St. Gallen
CH-9000 St. Gallen
jens.huober@kssg.ch