

16. Juli 2009

---

## ASCO: Durchbruch in der Therapie von Brustkrebspatientinnen mit triple-negativen Tumoren in Sicht

**Bei Frauen mit triple-negativem Brustkrebs, die zusätzlich zur Standardchemotherapie den PARP-Inhibitor BSI-201 erhielten, verdoppelte sich das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie und das Gesamtüberleben verlängerte sich signifikant. So lautet das Ergebnis einer Phase-II-Studie, die Joyce O'Shaughnessy in der Plenarsitzung auf der diesjährigen Jahrestagung der ASCO vorstellte (1). In einer anderen Phase-II-Studie (2) kam es durch Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in Monotherapie bei über einem Drittel der Patientinnen mit BRCA-1- oder 2-Mutation und fortgeschrittenem Brustkrebs zu einer Verkleinerung des Tumors.**

Etwa 15% der Frauen, die an Brustkrebs erkranken, haben sogenannte triple-negative Tumoren, definiert als Tumoren mit fehlender Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und ohne Überexpression von HER2. Triple-negative Tumoren metastasieren sehr häufig und sind oft mit einer BRCA-Mutation oder einem anderen Defekt im DNA-Reparatursystem assoziiert. In einer Phase-II-Studie erwies sich bei dieser aggressiven Form des Mammakarzinoms der PARP-Inhibitor BSI-201 als eine sehr effektive Therapieoption. Das „small molecule“ BSI-201 hemmt das Enzym PARP, das bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielt. In Kombination mit der Chemotherapie Gemcitabin plus Carboplatin verlängerte die Hinzunahme des PARP-Inhibitors das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie von 3,3 auf 6,9 Monate ( $p < 0,0001$ ; HR 3,42). Das Gesamtüberleben verlängerte sich von 9,2 auf 15,7 Monate ( $p = 0,0005$ ; HR = 0,348). Das Mortalitätsrisiko reduzierte sich somit um ca. 60%. Eric P. Winer vom Dana-Faber Cancer Institute in Boston bezeichnete dies als die interessantesten Studienergebnisse, die in der letzten Zeit präsentiert wurden.

Eingeschlossen waren in diese Studie 120 Patientinnen, die in zwei Arme randomisiert wurden. Die Patientinnen erhielten entweder Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> (iv; d1,8) und Carboplatin (AUC=2, d1,8) in dreiwöchigen Abständen oder die gleiche Chemotherapie in Kombination mit BSI-201 (5,6 mg/kg, iv, d 1,4,8,11). Patientinnen aus dem Chemotherapiearm konnten nach Krankheitsprogression das Prüfmedikament BSI-201 erhalten.

Bei den meisten Patientinnen war das Enzym PARP-1 hochreguliert. Die Hinzunahme des PARP-Inhibitors verursachte keine zusätzlichen Toxizitäten, auch die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden nicht verstärkt. BiPar Sciences und Sanofi-Aventis planen für den Sommer 2009 in USA eine erste Phase-III-Studie über BSI-201 beim metastasierten triple-negativen Brustkrebs.

Ein weiterer, diesmal oraler PARP-Inhibitor (Olaparib) wurde in einer einarmigen Phase-II-Studie bei Frauen mit genetisch bedingtem, fortgeschrittenen und stark vorbehandeltem Brustkrebs

(BRCA 1-und-2-Mutation) in der Monotherapie getestet. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Tumorverkleinerung nach RECIST-Kriterien.

Die Patientinnen in der ersten Kohorte (n=27) erhielten 400 mg (po 2x tägl., 28-Tage-Zyklus), später in der 2. Kohorte 100 mg 2x täglich. Auch dieser PARP-Inhibitor erwies sich als gut verträglich, die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren leichte Übelkeit und Fatigue. Die bestätigte Ansprechrate in der ITT-Analyse lag nach RECIST-Kriterien in der 400 mg-Kohorte bei 41% (n=11), die Mehrzahl hatte ein partielles Ansprechen (n=10, entspricht 37%). In der 100 mg-Kohorte zeigten 6 Patientinnen (22%) ein partielles Ansprechen. Das mediane progressionsfreie Überleben dieser stark vorbehandelten Patientinnen lag in der 400 mg-Kohorte bei 5,7 Monaten.

as

#### 1. Abstract #P3

Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial

J. O'Shaughnessy, C. Osborne, J. Pippen, M. Yoffe, D. Patt, G. Monaghan, C. Rocha, V. Ossovskaya, B. Sherman, C. Bradley

#### 2. Abstract CRA501

Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer

A. Tutt, M. Robson, J. E. Garber, S. Domchek, M. W. Audeh, J. N. Weitzel, M. Friedlander, J. Carmichael

*Quelle:*