

10. Oktober 2006

Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib verdoppelt progressionsfreies Überleben von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs

Die zielorientierte Therapie war das Hauptthema auf dem diesjährigen ASCO-Meeting. Die Chemotherapie hat deshalb ihre wichtige Rolle zwar nicht verloren, doch sind ergänzend gezielte Therapieansätze auf dem Vormarsch. Einer der Höhepunkte war die Phase-III-Studie mit dem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib (Tykerb®) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs.

Wie Prof. Michael Untch, Berlin, herausstellte, waren in dieser Studie Brustkrebspatientinnen mit sehr schlechter Prognose eingeschlossen, die trotz optimaler Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab (Herceptin®) Metastasen entwickelt hatten. Etwa die Hälfte von ihnen wies mehr als 3 Organmanifestationen auf. Alle Patientinnen hatten im Median 10 Monate Trastuzumab erhalten und waren unter der Antikörpertherapie progredient geworden – in etwa einem Drittel der Fälle bereits nach weniger als 4 Wochen, was die hohe Aggressivität der Erkrankung in diesem Patientinnenkollektiv deutlich macht, so Untch.

Die Patientinnen wurden randomisiert und mit Capecitabin oder Capecitabin plus Lapatinib behandelt. Nach der ersten Zwischenauswertung (ITT-Analyse bei 321 Frauen) waren die Vorteile bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der Lapatinib/Capecitabin-Gruppe bereits so deutlich, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde.

Patientinnen, die Lapatinib in Kombination mit Capecitabin erhalten hatten, lebten im Median 8,5 Monate progressionsfrei und damit etwa doppelt so lange wie diejenigen, die nur mit Capecitabin behandelt wurden (4,5 Monate). Die Rate der primär progredienten Patientinnen halbierte sich unter Lapatinib (11% im Kombinationsarm vs. 22% im Capecitabin-Arm). Zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung waren im Lapatinib / Capecitabin-Arm mehr Patientinnen progressionsfrei als im Capecitabin-Arm. Zu den Überlebensdaten kann noch keine Aussage gemacht werden, da die Nachbeobachtungszeit zu kurz war.

Die hohe Wirksamkeit von Lapatinib bei Herceptin®-resistentem metastasiertem Brustkrebs erklärte PD Diana Lüftner damit, dass der Tyrosinkinase-Inhibitor gleich zwei Rezeptoren der ErbB-Familie blockiert, den HER2 und den EGFR (ErbB1 und ErbB2).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden durch Lapatinib nicht gesteigert.

Magen/Darmstörungen, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom und Hautausschlag waren nur geringgradig ausgeprägt. Als außerordentlich wichtig bewertete Untch die Beobachtung, dass Lapatinib keine erhöhte Kardiotoxizität bei diesen Patientinnen, die bereits im Vorfeld mit mehreren kardiotoxischen Substanzen behandelt wurden, hervorgerufen hatte. Untch: „Die offensichtlich fehlende Kardiotoxizität von Lapatinib ist deshalb so bedeutend, da diese Substanz sicher auch ihren Weg in die adjuvante Situation finden wird.“

Weniger Hirnmetastasen unter Lapatinib

Als ein weiterer wichtiger Vorteil von Lapatinib könnte sich die Molekülgröße erweisen. Unter Herceptin®-Therapie entwickeln etwa 40% aller Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs Hirnmetastasen, da der Antikörper zu groß ist um die Blut-Hirn-Schranke überwinden und damit vor einer Tumorzellausbreitung im Gehirn schützen zu können. Da Lapatinib ein „small molecule“ ist, das die Blut-Hirn-Schranke penetrieren kann, setzt man große Hoffnungen darauf, dass die Substanz auch ZNS-Metastasen verhindert. Einen Hinweis darauf, dass diese Hoffnung berechtigt ist, lieferte die Studie von Geier et al., in der ZNS-Rezidive dreimal so häufig im Lapatinib-freien Arm als im Lapatinib-Arm bei Frauen mit Her2/neu-überexprimierendem Brustkrebs aufgetreten waren.

Das Fazit von Untch: „Lapatinib muss dringend im Rahmen von Studien auch bei der frühen Brustkrebserkrankung überprüft werden.“

as

Quelle: Pressekonferenz: „Im Blickpunkt: Innovation in der Behandlung weiblicher Tumoren“, Berlin, 28. Juni 2006