

29. Dezember 2012

mTOR-Inhibition wirkt Aromatase-induziertem Knochenabbau entgegen

Eine Subgruppenanalyse der BOLERO-2-Studie deutet auf einen positiven Effekt von Everolimus auf den Knochenstoffwechsel hin. „Es gibt klare Indizien dafür, dass dieser osteoprotektive Effekt von Everolimus Bisphosphonat-unabhängig ist“, berichtete Prof. Peyman Hadji, Marburg, während des COMBATing Breast Cancer Meetings in München.

Der mTOR-Inhibitor Everolimus verlängert in Kombination mit Exemestan signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer alleinigen Antiöstrogenbehandlung mit Exemestan bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. Die Rationale für die gute Synergie von Everolimus und der antiöstrogenen Therapie mit Exemestan ist die Aktivierung der Proteinkinase S6K1 (protein S6 kinase 1) durch mTOR. S6K1 ist ein Regulator der Proteintranslation und bei hormoneller Resistenz überexprimiert. mTOR-Inhibitoren wie Everolimus modulieren auch die Cathepsin-K-Expression und diese spielt wiederum eine essentielle Rolle beim Osteoklasten-vermittelten Knochenabbau.

Die Auswertung einer Subgruppenanalyse der BOLERO-2-Studie zeigte, dass Everolimus in der Lage ist, dem Aromatasehemmer-induzierten Knochenabbau entgegenzuwirken. Nur etwa die Hälfte der Patientinnen in BOLERO-2 wurde mit Bisphosphonaten behandelt. Und obwohl mehr Patientinnen im Exemestan/Placebo-Arm ein Bisphosphonat erhalten hatten als in der Exemestan/Everolimus-Gruppe, kam es unter Zusatz von Everolimus zu einer signifikanten Abnahme der Knochenresorption. „Dies ist ein klares Indiz für den Bisphosphonat-unabhängigen Effekt von Everolimus auf den Knochenstoffwechsel und die Knochenformation“, sagte Hadji.

Die 4EVER-Studie, in der Everolimus plus Exemestan bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom nach Versagen einer NSAI-Therapie untersucht wird, beinhaltet ein breites translationales Forschungsprogramm und untersucht auch intensiv die Veränderung von Serummarkern des Knochenstoffwechsels. Mit untersucht werden die Korrelation von Interleukin-6 mit Angst und Depression, zirkulierende Tumorzellen sowie PIK3CA-Mutationen. Die 4EVER-Studie wird von Juni 2012 bis Mai 2014 an etwa 120 Zentren durchgeführt. Die Rekrutierung der 4EVER-Studie ist inzwischen beendet. Innerhalb von nur 4,5 Monaten konnten 300 Patientinnen eingeschlossen werden, davon haben 94% in die Teilnahme am translationalen Forschungsprogramm eingewilligt.

as