

Brustkrebs: Wirkmechanismus von Eribulin und Kombinationen

Wie bereits zuvor beobachtet, inhibiert Eribulin (Halaven[®]) den Prozess der Epithelialen-Mesenchymalen-Transition (EMT) von Tumorzellen und fördert den epithelialen Charakter der Zellen (Mesenchymale-Epitheliale-Transition, MET). Die Studie zeigt, dass Eribulin die Lokalisation von E-Cadherin, ein Transmembranprotein, in der Membran von Krebszellen aufrechterhält und damit die mesenchymale Veränderung der Tumorzelle und eine mögliche weitere Metastasierung einschränkt (1). Diese Daten sind mit dem Wirkmechanismus von Eribulin vereinbar (1).

Die Studie „Eribulin affects E-cadherin localization consistent with a reversal of the epithelial-to-mesenchymal transition“ wurde am Freitag, den 11. Dezember 2015 als Poster (P5-03-09) beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) vorgestellt.

„Aufgrund der Daten dieser Studie verstehen wir noch besser, wie Eribulin auf zellulärer Ebene wirkt. Dass Eribulin die Epitheliale-Mesenchymale-Transition umkehren kann ist sehr wichtig, da dadurch die Krebszellen geschwächt und weniger aggressiv werden. Das bedeutet, dass sich später im Behandlungszyklus durchgeführte Chemotherapien als wirksamer erweisen könnten, weil Eribulin den Krebs „abgeschwächt“ hat,“ kommentierte Susan Mooberry, Professorin für Pharmakologie am UT Health Science Center, San Antonio, USA.

Eine zweite beim SABCS vorgestellte Studie zum Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom im Stadium I-II lässt vermuten, dass Patienten mit der aggressiven Luminal-B-Form der Erkrankung am stärksten von einer Behandlung mit Eribulin profitieren (2). Diese Studie zeigt, dass bei Frauen mit Luminal-B-Brustkrebs, die mit neoadjuvantem Eribulin behandelt werden, eine Konversion zur Luminal-A-Form eintreten kann, was nachfolgende Behandlungen ebenfalls wirksamer machen könnte (2). Luminal-B-Tumoren haben häufig eine schlechtere Prognose als Luminal-A-Tumoren, wobei Faktoren wie höherer Tumorgrad, größere Tumoren und Befall von Lymphknoten eine Rolle spielen (2). Mammakarzinome der Luminal-B-Form werden häufig bei jüngeren Frauen diagnostiziert als Luminal-A-Karzinome (2). Die Studie „Efficacy and gene expression results from eribulin SOLT11007 neoadjuvant study“ wurde am Donnerstag, den 10. Dezember als Poster (P3-07-66) bei der Konferenz vorgestellt (2).

„Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass Eribulin nicht einfach nur eine wirksame Behandlungsoption bei einer Form des Mammakarzinoms mit schlechter Prognose ist. Die Behandlung kann darüber hinaus eine Konversion zur Luminal-A-Form bewirken, die den Patientinnen bessere Aussichten bietet. Diese Daten sind für Patientinnen und Ärzte gleichermaßen ermutigend,“ so Dr. Javier Cortés, Facharzt in der Abteilung für Onkologie des Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien.

Verschiedene weitere beim SABCS vorgestellte Studien hoben das Potenzial von Eribulin in Kombination mit

anderen Therapien hervor. So wurde in einem Beitrag das Design einer Studie der Phase 1b/2 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin in Kombination mit Pembrolizumab bei Patientinnen mit dreifach negativem metastasiertem Mammakarzinom diskutiert (3). Dieser Beitrag, „Design of a phase 1b/2 study to evaluate the efficacy and safety of eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer“ wurde bei der Konferenz am Mittwoch, den 9. Dezember als Poster (OT1-03-19) vorgestellt (3).

In einer zweiten Studie wurde untersucht, ob PH20 (PEGPH20, pegylierte rekombinante humane Hyaluronidase) die Wirksamkeit von Eribulin bei dreifach negativen Mammakarzinom-Xenotransplantaten steigern kann (4). Die Studie „Pegylated Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (PEGPH20) Enhances Efficacy of Eribulin Mesylate (HALAVEN®) in Triple Negative Breast Cancer Xenografts“ wurde bei der Konferenz am Mittwoch, den 9. Dezember als Poster (P1-03-09) vorgestellt. Eisai hatte dieses Jahr bereits die Aufnahme einer Partnerschaft mit Halozyme bekannt gegeben, in deren Rahmen untersucht werden soll, ob Eribulin als Monotherapie oder in Kombination mit PEGPH20, jeweils als First-Line-Therapie angewendet, die Gesamtansprechrate bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom verbessern kann.

„Die Daten zum Wirkmechanismus sind sehr interessant und werfen die Schlüsselfrage auf, ob Eribulin im Behandlungszyklus früh genug eingesetzt wird. Auch die Untersuchungen zur Kombination dieser wichtigen Behandlung mit anderen Therapien sind ermutigend. Sie sollten uns hoffen lassen, dass Eribulin in naher Zukunft Patientinnen wie Ärzten weiterhin Vorteile bieten wird,“ sagte Gary Hendler, President und CEO von Eisai EMEA und President der Eisai Oncology Global Business Unit.

Ein Teil der in dieser Pressemitteilung angesprochenen Informationen betrifft die experimentelle Anwendung von Eribulin. Eribulin ist in Europa zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zugelassen, das nach mindestens einem Chemotherapieregime gegen eine fortgeschrittene Erkrankung progredient war. Die Vorbehandlung sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan umfasst haben, es sei denn, diese Chemotherapeutika waren für die Patientinnen nicht geeignet (5).

Quelle: Eisai

Literatur:

- (1) Dybdal-Hargreaves, N et al. Eribulin affects E-cadherin localization consistent with a reversal of the epithelial-to-mesenchymal transition. SABCS 2015. Poster session: P5-03-09
- (2) Prat, A et al. Efficacy and gene expression results from eribulin SOLTI1007 neoadjuvant study. SABCS 2015. Poster session: P3-07-66
- (3) Berrak, E et al. Design of a phase 1b/2 study to evaluate the efficacy and safety of eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. SABCS 2015. Poster session: OT1-03-19
- (4) Bahn, J et al. Pegylated Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (PEGPH20) Enhances Efficacy of Eribulin Mesylate (HALAVEN®) in Triple Negative Breast Cancer Xenografts. SABCS 2015. Poster session: P1-03-09
- (5) SmPC Halaven (updated November 2015). Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24382>. Last accessed December 2015