ONKOLOGIE

Onkologie 2000;23(suppl 6):7–9

Docetaxel und Trastuzumab: Eine klinisch bedeutsame Kombination

Docetaxel and Trastuzumab: A Combination With Clinical Relevance

G. Konecny M. Pegram D. Slamon

Division of Hematology-Oncology, University of California, Los Angeles

Prognostische Bedeutung von HER-2/neu

HER-2/neu ist ein epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor. Eine Amplifikation des HER-2/neu-Gens führt zur Überexpression des Rezeptorproteins. Eine solche Überexpression in Mammakarzinomen korreliert mit einem kürzeren rezidivfreien und Gesamtüberleben. Diese Beobachtung wurde erstmals 1987 von Slamon et al. [1] beschrieben. HER-2/neu-positive Patientinnen überlebten im Median 3 Jahre, HER-2/neu-negative dagegen im Median 6–7 Jahre. Mittlerweile ist auch Näheres über die Ursachen der ungünstigeren Prognose bekannt: Die extrem hohe Rezeptorzahl auf der Zelloberfläche – bis zu 2 Millionen Rezeptoren pro Tumorzelle – führt zu einer Aktivierung von Signaltransduktionsketten, die zur Proliferation anregen und eine maligne Transformation begünstigen. Außerdem, und das scheint ebenfalls von großer Bedeutung zu sein, kommt es über eine Aktivierung der Phosphatidylinositol-3'-kinase und des anti-apoptotischen Schlüsselenzyms Proteinkinase B/Akt auch zu einer Erhöhung der Invasivität und Motilität der Tumorzellen (Abb. 1).

Trastuzumab – Therapieerfahrungen und Wirkungsweise

Es war das Verdienst von Dennis Slamon, HER-2/neu nicht nur als einen wichtigen pathogenetischen Faktor beim Mammakarzinom identifiziert zu haben, sondern diesen Rezeptor vor allem auch als Ziel für therapeutische Maßnahmen erkannt zu haben. Es gelang schließlich, einen ursprünglich in der Maus induzierten Antikörper gegen HER-2/neu auf gentechnologischem Wege nahezu vollständig zu humanisieren. Dieser Antikörper (Trastuzumab, Herceptin®) enthält lediglich noch 5% hypervariable Regionen vom Mausantikörper und ist ansonsten identisch mit der menschlichen IgG-Struktur, einschließlich des intakten Fc-Rezeptors. Dies gewährleistet die biologische Wirkung beim Menschen, ohne eine Induktion immunologischer Reaktionen gegen diesen Antikörper auszulösen.

In der Monotherapie führte Trastuzumab zu einer Ansprechrate von 23% bei unvorbehandelten Patientinnen mit immunhistochemisch HER-2/neu-positivem Mammakarzinom und von 15% in der Second-line-Therapie bei immunhistochemisch HER-2/neu-positiven Patientinnen. Neuere Analysen belegen deutlich höhere Ansprechraten auf Trastuzumab, wenn die Selektion HER-2/neu positiver Patientinnen mit der Floureszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) erfolgte. So zeigen unvorbehandelte Patientinnen, bei denen eine Amplifikation des HER-2/neu Genes mit FISH nachgewiesen wurde, eine Ansprechrate von 41%. Diese Ergebnisse sind für eine palliative Situation zwar durchaus positiv, der eigentliche Wert von Trastuzumab liegt jedoch in der Kombination mit einer Chemotherapie. In einer randomisierten klinischen Studie ließ sich durch Hinzunahme von Trastuzumab die Remissionsrate in der First-line-Therapie gegenüber alleiniger Chemotherapie von 32 auf 50% steigern ($p < 0.0001$), das mediane progressionsfreie Intervall von 4.6 auf 7.4 Monate verlängern ($p < 0.0001$) und die 1-Jahres-Überlebensrate von 68 auf 79% erhöhen ($p = 0.008$) [2, 3].

Die klinische Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Zytostatika wie Alkylantien oder Platinanaloga lässt sich auf molekularer Ebene damit erklären, dass der Antikörper durch Blockierung der Wachstumsfaktorrezeptoren die DNA-Reparaturmechanismen hemmt, die nach zytotoxischer Schädigung der DNA in der Zelle anlaufen. Dadurch wird eine Zytostatikaresistenz verhindert. Diese Wirkungsweise des HER-2/neu-Antikörpers ließ sich als eine Hemmung der Reparatur von Platin-DNA-Addukten in vitro eindrucksvoll nachweisen [4]. Untersuchungen im Maus-Modell mit HER-2/neu-überexprimierenden Mammakarzinom-Zelllinien ergaben darüber hinaus, dass die Reihenfolge der Verabreichung von Trastuzumab und Chemotherapie eine bedeutsame Rolle für die Wirksamkeit der Kombination spielen kann.

Eine wichtige Erfahrung in den zulassungsrelevanten Studien war die unerwartet hohe Inzidenz einer Grad-3/4-Kardiotoxizität von 16% bei Kombination von Trastuzumab mit dem Anthrazyklin Doxorubicin. Geringergradige kardiale Funktionsstörungen traten insgesamt bei bis zu 27% der Patientinnen auf. Wenngleich in reduziertem Maße war auch im Paclitaxel-

KARGER

Fax +49 761 452 07 14
E-mail Information@Karger.de
www.karger.com

© 2000 S. Karger GmbH, Freiburg

Accessible online at:
www.karger.com/journals/onk

Dr. Gottfried Konecny
Division of Hematology-Onkology
UCLA School of Medizine
10833 Le Corte Ave.
Los Angeles, CA 900954-1678 (USA)

Downloaded by:
107.22.45.61 - 4/17/2014 12:03:54 AM

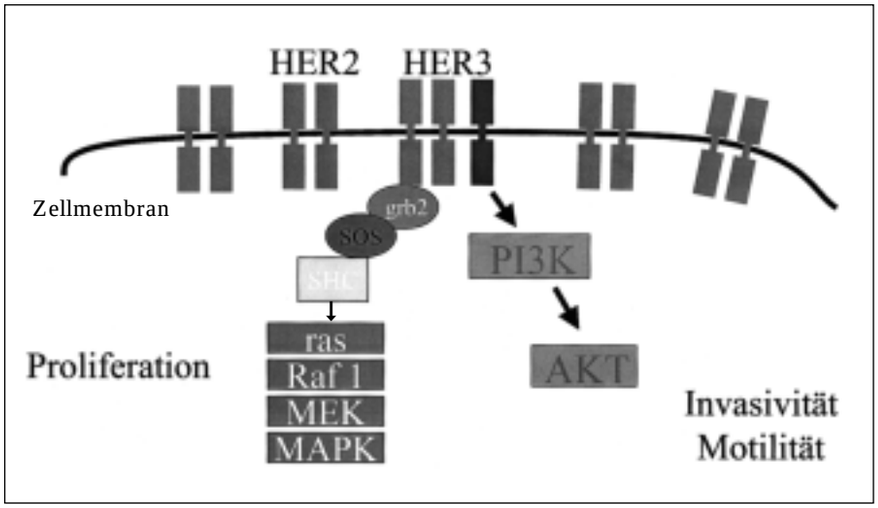

Abb. 1. HER2/neu beim Mammakarzinom.

arm eine Kardiotoxizität zu beobachten. Dies wird aber im Wesentlichen darauf zurückgeführt, dass diese Patientinnen in der Regel mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren und die kardiotoxische Wechselwirkung mit Trastuzumab offenbar auch in zeitlicher Distanz der beiden Therapien noch zum Tragen kommt.

Aus den Ergebnissen dieser klinischen Studie geht deutlich hervor, dass Trastuzumab beim HER-2/neu-überexprimierenden Mammakarzinom sinnvollerweise in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt werden sollte. In der Therapieplanung sollte aber nach Möglichkeit auf Anthrazykline verzichtet werden. Für zukünftige Studien stellt sich daher die Frage, welches Zytostatikum für eine Kombination mit Trastuzumab am geeignetsten ist. Prinzipiell stehen zahlreiche wirksame Substanzen aus den verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Wir führten In-vitro-Untersuchungen an unterschiedlichen Zelllinien zur wachstumshemmenden Wirkung von Trastuzumab in Verbindung mit einer Reihe von Zytostatika durch. Dabei ergaben sich für die Kombinationen von Trastuzumab mit Carboplatin und Docetaxel jeweils synergistische Wechselwirkungen, mit Paclitaxel und Doxorubicin jeweils additive Interaktionen. Die hohe Wirksamkeit einer Kombination von Trastuzumab mit Docetaxel und Carboplatin ließ sich in vivo im Mausmodell bestätigen. Mittlerweile sind klinische Studien angelaufen, in denen diese Erkenntnisse Berücksichtigung fanden. So wird Trastuzumab derzeit in mehreren Studien beispielsweise mit Docetaxel alle 3 Wochen, mit Docetaxel wöchentlich, wie mit Carboplatin/Docetaxel und Cisplatin/Docetaxel kombiniert.

Aktuell laufende Studien

In einer multizentrischen Phase-II-Studie [5] wird Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m^2 alle 3 Wochen mit Trastuzumab (Initialdosis 4 mg/kg, danach 2 mg/kg wöchentlich) in der First- und Second-line-Therapie von Patientinnen mit HER-2/neu-positivem metastasierten Mammakarzinom eingesetzt. Trastuzumab wird jeweils zuerst verabreicht, unmittelbar gefolgt von der 1stündigen Docetaxel-Infusion. Das Studienprotokoll sieht die Rekrutierung von 30 Patientinnen vor. Die Toxizität ist derzeit bei 21 Patientinnen, der Therapieerfolg bei 16 Patientinnen auswertbar. 12 der 16 Patientinnen waren teilweise massiv vorbehandelt, unter anderem auch mit Anthrazyklinen, in drei Fällen mit einer Hochdosistherapie. Bisher war keine relevante Kardiotoxizität in dieser Studie zu verzeichnen. Die Behandlung wurde gut toleriert, nur 1 von 21 Patientinnen hatte eine febrile Neutropenie Grad 3. Eine Dermatitis Grad 2 trat bei 2 Patientinnen, eine des Grades 3 bei 1 Patientin auf. Von den 16 auswertbaren Patientinnen sprachen 7 (44%) auf die Behandlung an. Die Ansprechrate betrug bei Patientinnen, die im HercepTest® (DAKO) eine starke Überexpression des HER-2/neu-Rezeptors zeigten (Score 3+), 55%, bei Patientinnen mit einer schwächeren Überexpression (Score 2+) dagegen nur 20%.

In den USA wird eine weitere multizentrische Phase-II-Studie mit Trastuzumab und Docetaxel in der First- oder Second-line-Situation durchgeführt, wobei Docetaxel jedoch in einer Dosierung von 35 mg/m^2 wöchentlich verabreicht wird (Nicholson, Thor, Goldstein, Gradishar, Havlin, Sledge). Vorgesehen ist eine Rekrutierung von 34 Patientinnen. Auch in dieser Studie fiel die geringe Toxizität auf. Lediglich bei einer von 14 auswertbaren Patientinnen entwickelte sich eine febrile Neutropenie Grad 4, ansonsten traten keine Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 auf. Insbesondere kam es in keinem Fall zu einer klinisch symptomatischen Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. 7 von 13 auswertbaren Patientinnen (54%) sprachen auf die Behandlung an.

Zwei weitere multizentrische Studien rekrutieren derzeit Patientinnen für die First- und Second-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms mit der Kombination von Trastuzumab, Docetaxel und einem Platin-Analogon. Für die US-Studie (Slamon, Rivkin, Overmoyer, Carter, Budd, Cobb, Ansari, Garcia) werden 50 Patientinnen rekrutiert, dabei wird Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m^2 mit Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen zusammen mit wöchentlichen Dosen von Trastuzumab verabreicht. In einer kanadisch-europäischen Studie (Nabholtz, BCIRG Study Group Europe) wird Cisplatin in

Downloaded by:
107.22.45.61 - 4/17/2014 12:03:54 AM

einer Dosierung von 75 mg/m^2 anstelle von Carboplatin eingesetzt. Geplant ist die Rekrutierung von 40 Patientinnen.
Von den Ergebnissen dieser laufenden Studien beim metastasierten Mammakarzinom wird abhängen, welche therapeutische Strategie am erfolgversprechendsten in die adjuvante Situation übertragen werden kann.
Derzeit sind zwei adjuvante Therapieprotokolle mit Taxanen und Trastuzumab angelaufen. Im nordamerikanischen Protokoll NSABP B-31 werden Patientinnen in einen der folgenden zwei Studienarme randomisiert:

1. sequenzielle Therapie mit 4 Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) und anschließend 4 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m^2 alle 3 Wochen;
2. wie 1. Arm, jedoch parallel zu Paclitaxel Trastuzumab;

Geplant ist die Rekrutierung von 2700 nodal- und HER-2/neu-positiven Patientinnen. Der Nachweis der Überexpression/Amplifikation von HER-2/neu erfolgt immunhistochemisch oder mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).
Die zweite, von der Intergroup geplante adjuvante Therapiestudie wurde heftig kritisiert, da das Design der Studie dem der NSABP B-31 Studie vergleichbar ist und keinen grundsätzlich neuen Therapiearm enthält. Die Patientinnen erhalten nach 4× AC, anschließend 90 mg/m^2 Paclitaxel wöchentlich über 12 Zyklen. Zusätzlich werden die Patientinnen zwischen der sequenziellen und simultanen Verabreichung von Trastuzumab nach bzw. zusammen mit dem Taxan randomisiert. Es wurde beanstandet, dass diese Fragestellung eine derart umfangreiche Studie mit über 3000 Patientinnen kaum rechtfertigen kann. Auch in dieser Studie wird eine positive Immunhistochemie bzw. FISH als Einschlusskriterium gefordert.

Fazit und Ausblick

Die bisherigen Erfahrungen mit Trastuzumab in klinischen Studien gaben wichtige Hinweise für die Planung zukünftiger Studien. Insbesondere müssen Lehren daraus gezogen werden, dass Trastuzumab die Kardiotoxizität der Anthrazykline signifikant erhöht. Die Substanz sollte daher ausschließlich mit Zytostatika kombiniert werden, die keine eigene Kardiotoxizität aufweisen. Zu bevorzugen sind dabei solche Zytostatika, für die in vitro ein Wirkungssynergismus mit Trastuzumab nachzuweisen ist. Das trifft für Docetaxel ebenso zu wie für die Platinverbindungen. Trastuzumab sollte ferner simultan mit der Chemotherapie angewendet werden, um den Synergismus therapeutisch nutzen zu können. Aufgrund dieser Überlegungen entwickelten Nabholtz und Slamon das Konzept der BCIRG 006 Studie. Sie umfasst die folgenden 3 Studienarme:

1. sequenzielle Therapie mit 4 Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel 100 mg/m^2 alle 3 Wochen;
2. wie 1. Arm, jedoch parallel zu Docetaxel Trastuzumab;
3. simultane Therapie mit 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m^2 + Carboplatin AUC 6 + Trastuzumab.

Im 2. und 3. Studienarm wird Trastuzumab über die Chemotherapie hinaus für die Dauer eines Jahres weiter verabreicht. In dieser Studie repräsentiert der erste Studienarm eine Standardtherapie für Mammakarzinom-Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko; der zweite Arm wurde hinzugenommen, um die Vergleichbarkeit mit den angelaufenen amerikanischen Studien zu ermöglichen, und im dritten Studienarm wird die nicht kardiotoxische, innovative Kombinationstherapie untersucht. Wichtige Vorteile dieses Studiendesigns liegen einerseits in dem biologisch fundierten Therapiekonzept unter Ausnutzung des Wirkungssynergismus zwischen Docetaxel bzw. Platinanaloge und Trastuzumab sowie der fehlenden Kardiotoxizität der Therapie. Zudem können zwei Drittel der Patientinnen in dieser Studie von dem absehbaren Nutzen der Trastuzumab-Gabe profitieren. Interessant ist zudem, dass der Nachweis der HER-2/neu-Überexpression ausschließlich mit FISH, der zur Zeit zuverlässigsten Methode, geführt wird.

Literatur

1 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235:177–182.

2 Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Baselga J, Norton L: Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first-line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17: 377(abstr).

3 Norton L, Slamon D, Leyland-Jones, B, Wolter J, Fleming T, Eiermann W, Baselga J, Mendelsohn J, Bajamonde A, Ash M, Shak S: Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:483(abstr).

4 Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, Pegram MD, Howell SB, Slamon DJ: Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. Oncogene 1994;9: 1829–1838.

5 E Raefsky, HA Burris, K Albain, M Huntington, SF Jones, JD Hainsworth, FA Greco, J Erland, M Baskette, A Hussein, CL Vogel: Phase II trial of docetaxel and herceptin as first- or second-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer whose tumors overexpress HER2. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;19:523(abstr).

Downloaded by:
107.22.45.61 - 4/17/2014 12:03:54 AM