

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Für Sie gelesen

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (2), 46

Interdisziplinäre Onkologie 2009;

1 (2), 46

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. R. Exner

Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared With Placebo Plus Letrozole in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

Baselga et al. *J Clin Oncol* 2009 [Epub ahead of print].

Einleitung

Everolimus, ein Rapamycinderivat und oral verabreichbarer Hemmer von mTOR, einem Enzym der Phosphoinositide-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signalkaskade, die Zellproliferation und -wachstum steuert, zeigte in präklinischen Modellen und klinischen Studien breite antitumorale Aktivität.

In Mammakarzinomzellen moduliert die PI3K/Akt/mTOR-Kaskade Signale des Östrogenrezeptors (ER) und der „Epidermal Growth Factor“-Familie (EGFR, HER-2) und beeinflusst so die Sensitivität für antiendokrine Therapie. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Mammakarzinomzellen mit erhöhter PI3K/Akt-Aktivität gegenüber antihormoneller Therapie resistent sind, die Sensitivität kann allerdings durch die Behandlung mit mTOR-Hemmern wiederhergestellt werden. Bei Östrogenreceptor-positiven Mammakarzinomzellen konnte in vitro in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol eine gesteigerte antitumorale Aktivität nachgewiesen werden.

Ziel der Studie war die Evaluation der Wirkung der Kombination von Everolimus und Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit ER-positivem Mammakarzinom in einem neoadjuvanten Setting.

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische (68 Zentren in Europa und USA), randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase II. Eingeschlossen waren 270 postmenopausale Patientinnen mit histologisch verifiziertem, nicht metastasiertem ER-positivem unilateralem Mammakarzinom > 2 cm Durchmesser. Die Patientinnen erhielten entweder 2,5 mg Letrozol und 10 mg Everolimus oder 2,5 mg Letrozol und Placebo über 16 Wochen präoperativ. Tumoransprechen wurde nach modifizierten WHO-Kriterien durch klinische Palpation, Ultraschall und bidirektionale Mammographie gemessen. Stanzbiopsien wurden am Tag 1 und 15 zur immunhistochemischen Analyse gewonnen.

Die statistische Analyse wurde mittels χ^2 -Test durchgeführt.

Ergebnisse

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Ansprechrates auf die Therapie durch klinische Palpation (68,1 % in der Everolimus-Gruppe versus 59,1 % in der Placebogruppe; $p = 0,062$) und Ultraschall (58 % vs. 47 %; $p = -0,0352$) nachgewiesen werden. Dieser Unterschied konnte allerdings in der Mammographie nicht bestätigt werden.

Beide Gruppen zeigten eine Verminderung der Progesteronrezeptor- und CyclinD-Expression, eine dramatische Down-Regulation von Phospho-S6 konnte nur in der Everolimus-Gruppe beobachtet werden. Ein antiproliferativer Effekt im Sinne einer Reduktion der Ki67-Expression am Tag 15 war in der Everolimus-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt (57 % Everolimus-Gruppe versus 30 % Placebogruppe; $p < 0,1$) als in der Placebogruppe.

Die Sicherheit der Behandlung mit Everolimus korrelierte mit den Erfahrungen nach Everolimus-Monotherapie, Grad 3–4 Adverse Events (Pneumonitis, Stomatitis, Neutropenie) traten bei 22,6 % in der Everolimus-Gruppe versus 3,8 % in der Placebogruppe auf.

Schlussfolgerung

Dies ist die erste randomisierte Studie, die einen größeren Behandlungserfolg eines mTOR-Hemmers mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol alleine sowohl in der klinischen Ansprechrate als auch in der antiproliferativen Antwort zeigen konnte. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie ist akzeptierbar und korreliert mit den Ergebnissen bei Everolimus-Monotherapie.

Möglicherweise bringt die Administration eines mTOR-Hemmers in einem früheren klinischen Stadium einen höheren Benefit durch Verminderung der Resistenzentwicklung gegen endokrine Therapie.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ruth Exner
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: ruth.exner@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)