Vakzine, gefäßwirksame Substanzen, Signaltransduktionshemmer

Neue Therapieansätze bei NSCLC

In der Chemotherapie des NSCLC ist ein Effektivitätsplateau erreicht. Die Zukunft gehört – zumindest zum Teil – neuen zielgerichteten Therapien, die auf verschiedenste Signaltransduktionswege einwirken. Mit den innovativen Ansätzen befasste sich ein Symposium beim deutschen Krebskongress.

— Als vielversprechende Vakzinierungsstrategie gelten derzeit spezifische Tumorantigene wie die Melanomantigene (MAGE), die in Tumoren exprimiert werden. Laut Priv.-Doz. Dr. Wulf Sielen, Augsburg, gibt es hierzu einen interessanten Therapieansatz mit adjuvanter Immunisierung nach kompletter Resektion des Tumors, sodass sich die Immunisierung nur gegen noch vorhandene einzelne Tumorzellen richtet. In der MAGRIT-Studie werden derzeit etwa 2270 Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien IB, II und IIIA mit MAGE-A3-ASCI oder Placebo behandelt.

Bevacizumab – und dann?

Als einziger Angiogenesehemmer ist Bevacizumab für die Behandlung von Patienten mit NSCLC zugelassen. In zahlreichen Studien konnte jedoch durch zusätzliche Gabe verschiedener Multikinasehemmer (Vandetanib, Sorafenib, Motesanib und Cediranib) in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie bei Patienten mit NSCLC keine Verbesserung erzielt werden, so Dr. Niels Reinmuth, Heidelberg. In der Monotherapie verbesserten die Multikinasehemmer jedoch im Vergleich zu Best Supportive Care das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Reinmuth hofft, dass es mithilfe von Biomarkern gelingen könnte, Subgruppen zu identifizieren, die auf bestimmte Substanzen besser ansprechen.

Gefäßzerstörung mit VDA

Mit den Vascular Disrupting Agents (VDA) stellte Reinmuth einen neuen Therapieansatz im Bereich der gefäßwirksamen Substanzen vor. Sie führen primär

zur Zerstörung bereits existierender Blutgefäße (Tab. 1). Ein Vertreter ist z. B. ASA404, mit dem in einer Phase-II-Studie mit 73 Patienten in der Erstlinientherapie bei zusätzlicher Gabe zu Carboplatin/Paclitaxel das progressionsfreie Überleben von 4,4 auf 5,4 Monate und das Gesamtüberleben von 8,8 auf 14,0 Monate verlängert werden konnte.

Optionen bei Resistenz gegen EGFR-Hemmung?

Zur Behandlung bei Resistenz gegen eine Hemmung des endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) werden laut Dr. Martin Reck, Großhansdorf, derzeit drei Therapieprinzipien verfolgt:

- Hemmung des Insulinwachstumsfaktor-Rezeptors (IGFR)
- EGFR-Tyrosinkinasehemmer der zweiten Generation
- c-Met-Inhibitoren.

Der IGFR kann durch monoklonale Antikörper oder kleinmolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) gehemmt werden. Die TKI sind meist noch in der präklinischen Phase, zwei Antikörper sind in Phase III der klinischen Prüfung.

Mit Figitumumab war in einer Phase-II-Studie die Ansprechrate von 78% bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom beeindruckend. Die Phase-III-Studie Advigo wurde aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Die Ergebnisse stehen noch aus, aber der primäre Endpunkt Gesamtüberleben scheint nicht erreicht worden zu sein.

BIBW 2992 ist ein Zweitgenerations-TKI, der bei Tumorzellen mit resistenzvermittelnder Mutation des EGFR eine hohe Aktivität zeigt. Erste Daten von vorbehandelten Patienten zeigen ein sehr gutes Ansprechen.

Ein weiteres Target ist c-Met, eine Rezeptortyrosinkinase, die durch Aktivierung eines Signaltransduktionswegs unabhängig von EGFR an der Regulation von Zellproliferation, Invasion und Metastasierung beteiligt ist. Sie ist bei NSCLC in 60–80% der Fälle überexprimiert. Mehr als zehn c-Met-Hemmer befinden sich derzeit in klinischer Prüfung. Ein Beispiel ist der c-MET- und ALK-TKI PF-02341066. Bei vorbehandelten Lungenkarzinompatienten mit EML4-ALK-Fusion wurde mit PF-02341066 eine Ansprechrate von 10/19 Patienten erreicht. Nach acht Wochen war die Erkrankung noch bei 15/19 Patienten kontrolliert.

Dr. Susanne Heinzl

Quelle: 29. Deutscher Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2010

Unterschiede zwischen Vascular Disrupting Agents (VDA) und Antiangiogenese

Tabelle 1

VDA	Antiangiogenese
Primär: Zerstörung bereits existierender Blutgefäße	Primär: Verhinderung der Bildung neuer Blutgefäße
Induktion von Endothelzell-Apoptose und Gefäß-„Shutdown“	Inhibition von endothelialer Proliferation und Migration
Erhöhung der Permeabilität	
Größter Effekt im Tumorzentrum	Größter Effekt in der Tumorperipherie

Nach N. Reinmuth