Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

MET-Inhibition erfolglos

Die Therapie mit Onartuzumab plus Erlotinib konnte in der Phase-III-Studie OAM4971g (METLung) die Prognose von Patienten mit MET-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nicht verbessern.

MET ist eine Transmembranrezeptor-Tyrosinkinase, die durch den Hepatozytenwachstumsfaktor aktiviert wird. Veränderungen im MET-Signalweg könnten möglicherweise onkogen sein. Die Überexpression von MET geht beim NSCLC mit einer schlechten Prognose einher. Außerdem ist eine hohe MET-Kopienzahl mit einem reduzierten Gesamtüberleben und einem erhöhten Sterberisiko nach der Operation verbunden.

MET und EGFR werden oftmals gemeinsam exprimiert, und MET kann die EGFR-Ligandenexpression heraufregulieren. Darüber hinaus kommt es bei

Lungentumoren mit Resistenz gegenüber EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren zur Amplifikation des MET-Gens, was die Synergie der MET- und EGFR-Signalwege verdeutlicht.

Onartuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an MET bindet und so die Aktivierung des MET-Signalwegs verhindert. In der Phase-III-Studie METLung (OAM4971g) wurde Onartuzumab plus Erlotinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht, bei denen es nach einer platinbasierten Chemotherapie zur Progression gekommen war. Es wurden nur MET-positive Patienten ($\geq 50\%$ der Tumorzellen mit mittlerem oder hohem MET-Spiegel) in die Studie aufgenommen.

499 Patienten erhielten randomisiert Erlotinib plus Onartuzumab oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die mediane Beobachtungs-

Mit einem Antikörper versuchte man den MET-Signalweg beim NSCLC zu beeinflussen.

dauer bis zur Zwischenauswertung betrug 7,6 Monate. Im Onartuzumab-Arm waren mehr Todesfälle aufgetreten (52 vs. 46%). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 6,8 versus 9,1 Monaten unter der Onartuzumab-Kombination versus Erlotinib plus Placebo (Hazard Ratio [HR] 1,27; $p = 0,067$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,7 versus 2,6 Monate und war damit vergleichbar (HR 0,99; $p = 0,92$).

Judith Neumaier

Spigel DR et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: MET Lung. J Clin Oncol. 2017;35(4):412-20.

kurz notiert

Leukämie: Hoffnung auf wirksamere Therapie

Ein Ungleichgewicht zwischen verschiedenen Proteinen kann einer aktuellen Studie zufolge zur Entwicklung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) führen. Dabei spielt der Transkriptionsfaktor STAT5 eine entscheidende Rolle. Die Forscher aus Minneapolis, MN/USA, fanden heraus, dass sich bei Mäusen immer dann eine Leukämie entwickelte, wenn sie die Aktivierung von STAT5 förderten. In weiteren Untersuchungen kombinierten sie Mausmodelle und Patientenbiopsien mit einer High-Output-DNA-Sequenzierung und epigenetischen und proteomischen Analysen. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem Ungleichgewicht der Proteine, d. h. mit einer hohen Menge an STAT5 im Verhältnis zu IKAROS oder NF- κ B, eine aggressivere Erkrankung und eine schlechtere Prognose hatten. Damit zeigte diese Studie einen neuen Weg zur Risikostratifizierung der Patienten auf, durch den diejenigen, die ein höheres Risiko aufweisen und die möglicherweise eine intensivere Therapie benötigen, identifiziert werden können. Zudem besteht die Hoffnung, dass die ALL durch ein Medikament, das die initiale Aktivierung von STAT5 verhindert, wirksamer behandelt werden könnte [Katerndahl CDS et al. Nat Immunol. 2017;Apr 3 (Epub ahead of print)].

Judith Neumaier

Rezidiertes platin sensitives Ovarialkarzinom

Überleben unter Topotecan nicht besser

Bei platin sensitiven rezidierten Ovarialkarzinomen erwies sich die Kombination von Topotecan plus Carboplatin gegenüber Standardregimen zwar als besser verträglich, konnte jedoch weder das progressionsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben verbessern. 550 Patientinnen hatten in der Phase-III-Studie randomisiert Topotecan plus Carboplatin (TC) oder ein Standardregime mit Paclitaxel plus Carboplatin (PC), Gemcitabin plus Carboplatin (GC) oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Carboplatin (PLDC) erhalten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 20 Monate.

Das progressionsfreie Überleben nach zwölf Monaten (primärer Endpunkt) betrug 37,0% in der TC-Gruppe und 40,2% im Standardarm ($p = 0,470$). Ebenso gab es zwischen experimentellem und Standardarm keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben nach zwölf Monaten, wenn die Kohorten nach Alter, Zahl der Chemotherapielinien und Histologie stratifiziert wurden.

Die generelle Ansprechrates betrug 73,1% im TC-Arm und 75,1% im Standardarm ($p = 0,149$). Das mediane progressionsfreie Überleben lag im TC-Arm bei zehn Monaten, im Standardarm bei elf Monaten, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen ($p = 0,414$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 27 Monate, im TC-Arm 25 Monate, im Standardarm 31 Monate; auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen ($p = 0,163$). Schwere hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren im experimentellen Arm selten ($p < 0,001$).

Kathrin von Kieseritzky

Sehouli J et al. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOG-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICOEN-GOT-GCIG intergroup study (HECTOR). Ann Oncol. 2016;27(12):2236-41.