

schätzt werden. Um eine belastbarere Datenbasis zu schaffen, habe man in der CUP-Fachgruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) daher zwei große Studienvorhaben aufgelegt, erklärte Krämer:

- ▶ In der randomisierten Phase-II-Studie CUPISCO [NCT03498521] werden Patienten mit neu diagnostiziertem CUP entweder mit einer empirischen CTX oder Target-abhängigen, verschiedenen zielgerichteten Therapien behandelt. Die Studie wird in 188 Zentren in 34 Ländern durchgeführt, 233 von 790 Patienten seien bereits rekrutiert.
- ▶ In der offenen, nicht randomisierten Phase-II-Studie CheCUP (n = 194) [NCT04131621] soll eine doppelte Checkpointblockade – stratifiziert nach hoher und niedriger TMB – bei CUP-Patienten geprüft werden, bei denen die Erkrankung unter einer platinbasierten CTX fortgeschritten ist. An der Studie sind zehn deutsche Zentren beteiligt, die ersten Patienten wurden Ende 2019 aufgenommen.

In der Fläche sei die empirische CTX nach wie vor der Standard, erklärte Hübner. Dem pflichtete auch Debattenleiter Christoph

Röcken, Kiel, bei: Solange es keine besseren Daten gäbe, würde auch er dem getretenen Pfad der empirischen Therapieerfahrung folgen. Allerdings hätten beide Redner gezeigt, dass die Datenlage insgesamt so dünn sei, dass es dringend guter Studien bedürfe. Und das werde nun mit den AIO-Studien umgesetzt.

### CUP – ein missverständlicher Name?

Da eine organspezifische CTX beim prognostisch ungünstigen CUP-Syndrom nicht greifen würde, werfe das die Frage auf, ob der Name CUP vielleicht einfach irreführend ist, so Krämer. Vielmehr könnte es sich beim CUP um eine primär metastasierte Erkrankung handeln, die sich biologisch von metastasierten Tumorleiden mit vorhandenem Primarius unterscheidet. Das hieße dann: Die Idee, man müsse den Primarius finden – was der Term CUP suggeriere –, um effektiv behandeln zu können, sei falsch.

Moritz Borchers

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) 2020 vom 19. bis zum 22. Februar 2020 in Berlin

## BiTE: Neuer Biss gegen (solide) Tumoren

Checkpointblocker und CAR-T-Zellen ziehen in der Immuntherapie momentan die meiste Aufmerksamkeit auf sich. Aber wie steht es eigentlich um die bispezifischen T-Zell-Engager (BiTE)?

Bispezifische Antikörper – sogenannte BiTE – sind Therapiekonstrukte, die mittels zweier Antikörperfragmente Krebs- und Abwehrzellen miteinander in Kontakt bringen. Dadurch können dann die T- gegen maligne Zellen vorgehen. Der erste klinisch erprobte und zugelassene Antikörper ist Blinatumomab, der bei bestimmten Formen der akuten lymphatischen Leukämie zum Einsatz kommt. Ralf C. Bargou, Würzburg, illustrierte nun anhand von aktuellen Beispielen, dass das BiTE-Prinzip auch bei anderen Entitäten durchaus relevant sein könnte.

### Erster BiTE gegen solide Tumoren

Zurzeit wird mit Pasotuximab erstmals ein BiTE gegen solide Tumoren klinisch geprüft, und zwar bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom [Hummel HD et al. ASCO. 2019; Abstr 5034]. Pasotuximab bindet an CD3 auf T-Zellen und an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) auf Prostatakrebszellen. Ein Abfall des PSA (prostataspezifisches Antigen) um  $\geq 50\%$  trat bei drei von 16 Patienten auf. Es kam nicht zu therapiebedingten Todesfällen. Unter den unerwünschten Ereignissen vom Grad  $\geq 3$  waren Lymphopenien und Infektionen am häufigsten (je 44%).

### Proof of Concept beim multiplen Myelom

Auch in der Therapie des multiplen Myeloms (MM) sei der erste prinzipielle Wirksamkeitsnachweis mit dem BiTE AMG 420 in einer Phase-I-Studie gelungen [Topp MS et al. ASCO. 2019; Abstr 8007]. „Hier war in einer bei uns im Haus durchgeführten Studie

mit austherapierten MM-Patienten ein relativ beeindruckendes Ansprechen zu beobachten. Zum Teil wurde sogar eine MRD (minimale Resterkrankung)-Negativität“ erzielt, zeigte sich Bargou erfreut. Allerdings seien CRS („cytokine release syndrome“) und bisher nicht erklärbare neurologische Toxizitäten aufgetreten. Neben dem T-Zell-Antigen CD3 bindet AMG 420 an BCMA („B-Cell maturation antigen“) auf MM-Zellen.

### CAR oder BiTE? Warum nicht beides?

BiTE können ihre Schlagkraft infolge von Resistenz- und Escapemechanismen verlieren, erläuterte Bargou. Das spreche für eine Kombinationstherapie, zum Beispiel mit Inotuzumab (Anti-CD-22-Antikörper) oder Checkpointinhibitoren. Entsprechende Studien liefen bereits.

Sogar eine Kombination von CAR („chimeric antigen receptor“) und BiTE-Technologie sei denkbar, so Bargou mit Blick auf erste tierexperimentelle Daten [Choi BD et al. Nat Biotechnol. 2019;37(9):1049-58]: Die US-Onkologen hatten ein CAR-T-BiTE-Konstrukt entwickelt, um Resistenzprobleme in der CAR-T-Zell-Therapie von Gliomen zu lösen. Sie hatten im Mausmodell beobachtet, dass CAR-T-Zellen, die ein Glioblastom-spezifisches Target – EGFRvIII – adressieren, an heterogenen Tumoren scheitern, in denen nicht nur EGFRvIII, sondern auch EGFR exprimiert wird. Denn nach der Therapie mit Anti-EGFRvIII-CAR-T-Zellen dominierten EGFR-positive Glioblastome. Genau dieses „Ausweichen“ des Tumors ließ sich im Tiermodell verhindern, wenn mittels CAR-T-BiTE sowohl EGFRvIII- (via CAR-T) als auch EGFR-positive Zellen (via BiTE) angegriffen wurden. Mittels CAR-T-BiTE ließen sich somit auch heterogene Tumoren eliminieren.

Moritz Borchers

Bericht vom 34. Deutschen Krebskongress (DKK) 2020 vom 19. bis zum 22. Februar 2020 in Berlin