

Neue Substanzen beim ASCO

Der Vormarsch der neuartigen, zielgerichteten Medikamente in der Krebsmedizin ist ungebrochen: Mit großer Zuverlässigkeit wurden in diesem Jahr beim ASCO-Kongress wieder vielversprechende klinische Resultate zu neuen Substanzen vorgestellt.

Erster c-MET-Inhibitor bei Lebertumoren

Für das nicht operable hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist als einzige systemische Therapie der BRAF-Inhibitor Sorafenib zugelassen. Wenn der Tumor nach einer ersten Therapie wieder fortschreitet, gibt es bislang keine weitere Option. Diese Tumoren exprimieren aber häufig den Rezeptor für den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (H c-MET), der an Proliferation und Metastasierungsverhalten der Tumorzellen beteiligt ist, wurde der erste selektive c-MET-Inhibitor Tivantinib nach vielversprechenden Phase-I-Daten in einer randomisierten Phase-II-Studie mit insgesamt 107 Patienten gegen Placebo getestet [Rimassa L et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr 4006)]. Wie Lorenza Rimassa, Rozzano, Italien, berichtete, zeigte der Inhibitor beim primären Endpunkt Zeit bis zur Progression gegenüber Placebo eine zwar signifikante, aber bescheidene Überlegenheit mit median 6,9 vs. 6,0 Wochen (Hazard Ratio [HR] 0,64; $p = 0,04$). Beim Gesamtüberleben war kein Unterschied festzustellen. Jedoch zeichnet sich hier eine Individualisierung der Therapie ab: Bei Patienten, deren Tumoren in einem immunhistochemischen Test eine hohe Expression von c-MET aufwiesen, war die mediane Zeit bis zur Progression unter Tivantinib mit 11,7 Wochen gegenüber 6,1 Wochen unter Placebo beinahe verdoppelt (HR 0,43; $p = 0,03$), und auch beim Gesamtüberleben ergab sich trotz eines Crossovers eines Teils der Patienten ein signifikanter Vorteil (7,2 vs. 3,8 Monate; HR 0,38; $p = 0,01$). Bei niedriger oder fehlender c-MET-Expression war hingegen kein Nutzen des Inhibitors zu erkennen. Abgesehen von Zytopenien, die unter Tivantinib häufiger auftraten, war die Toxizität in beiden Armen vergleichbar. Eine Phase-III-Studie werde derzeit geplant, so Rimassa.

Trastuzumab durch Toxin viel wirksamer

Phase-III-Daten gab es hingegen bereits zu Trastuzumab-Emtansin oder T-DM1, einem Konjugat, bei dem der bereits seit Jahren eingesetzte HER2/neu-Antikörper Trastuzumab mithilfe eines stabilen Linkers an das Spindelgift DM1 gekoppelt ist.

HER2-tragende Krebszellen nehmen den Komplex auf und spalten in den Lysosomen das DM1 ab, das dadurch erst zytotoxisch wird. Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, das bereits gegen Trastuzumab und ein Taxan refraktär war, wurde T-DM1 randomisiert gegen die Kombination aus Capecitabin und dem HER2-Inhibitor Lapatinib getestet. Die Ergebnisse, die Kimberly Blackwell, Durham, NC/USA, vorstellte, waren beeindruckend: Nicht nur beim progressionsfreien Überleben (median 9,6 vs. 6,4 Monate; HR 0,65; $p < 0,0001$), sondern auch beim Gesamtüberleben war das Immuntoxin der herkömmlichen Therapie hochsignifikant überlegen [Blackwell KL et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr LBA1)]. So war der Medianwert unter T-DM1 in der Interimsanalyse nach zwei Jahren noch nicht erreicht, unter Capecitabin plus Lapatinib betrug er 23,3 Monate (HR 0,621; $p = 0,0005$). 40% der Patientinnen zeigten unter dem Immuntoxin Grad-3/4-Toxizitäten. In der Kontrollgruppe waren es 57%; damit, so Blackwell, stelle T-DM1 eine bedeutsame neue Therapieoption für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom dar.

Neue Medikamente gegen Melanome

Nachdem beim metastasierten malignen Melanom nach rund drei Jahrzehnten ohne wirkliche Fortschritte mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib das Überleben signifikant verlängert werden konnte, gibt es weitere Ansätze:

Axel Hauschild, Kiel, stellte die Resultate der Phase-III-Studie BREAK-2 vor [Hauschild A et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr LBA8500)]. In dieser Studie zeigt ein weiterer BRAF-Inhibitor, Dabrafenib, in der Erstlinientherapie des metastasierten Melanoms eine Ansprechrate von 50% (darunter 3% komplette Remissionen) und ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,7 Monaten, während die Vergleichstherapie mit Dacarbazin es nur auf 6% bzw. 2,9 Monate brachte (HR 0,35). Die Rate an kutanen Plattenepithelkarzinomen und Keratoakanthomen lag mit

7% niedriger als in der Phase-III-Studie mit Vemurafenib.

T-Lymphozyten tragen das Molekül PD-1 (für Programmed Death-1), das die Immunreaktion (auch gegen Tumorzellen) inaktiviert, wenn ein Ligand (PD-L1) daran bindet. Da sich PD-L1 fatalerweise auch auf Tumorzellen findet, wurde ein monoklonaler Antikörper gegen PD-1 entwickelt, der diese Interaktion und damit die immunparalytische Wirkung des PD-1 verhindert. In einer Phase-I-Studie wurde der Antikörper bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, nicht kleinzelligem Lungenzellkarzinom (NSCLC), hormonresistentem Prostatakarzinom, Nierenzell- und kolorektalem Karzinom getestet [Topalian SL et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr CRA2509)]. Die kumulative Ansprechrate betrug 18% bei den NSCLC, 28% bei den Melanomen und 27% bei den Nierenzellkarzinomen. Von 31 Patienten, die mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden, sind 20 noch immer in Remission. Es sprachen ausschließlich Tumoren an, bei denen PD-L1 exprimiert wurde.

NSCLC: Irreversible ErbB-Hemmung erfolgreich

Die bisher verfügbaren Inhibitoren von Rezeptoren der ErbB-Familie (im Wesentlichen EGFR und HER2) binden reversibel an ihre Zielstruktur. Mit Afatinib steht nun ein irreversibler Inhibitor zur Verfügung. In der Phase-III-Studie LUX-Lung 3 wurden Patienten mit unbehandelten, fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Lunge und aktivierenden Mutationen des EGFR mit dem oral einzunehmenden Afatinib behandelt und die Wirksamkeit mit der Kombination Cisplatin plus Pemetrexed verglichen [Yang JCH et al. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr LBA7500)]. Wie James Chih-Hsin Yang, Taipei, Taiwan, berichtete, war Afatinib nicht nur beim Ansprechen (56,1 vs. 22,6%), sondern auch beim progressionsfreien Überleben mit median 11,1 vs. 6,9 Monaten deutlich überlegen (HR 0,58; $p = 0,0004$). Grad-3/4-Nebenwirkungen waren in beiden Armen etwa gleich häufig, aber die Verschlechterung tumorbedingter Symptome wie Husten, Dyspnoe und Schmerzen wurde durch Afatinib durchweg länger aufgehalten als durch die Chemotherapie. Auch die Lebensqualitätsdaten, so Yang, sprächen für den Inhibitor. *Josef Gulden*

Bericht vom 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 1.–5. Juni 2012, Chicago, IL/USA