

Onkogenen, Tumorsuppressorgenen und der Epigenetik zusammengeführt werden mit dem immer noch unvollständigen Wissen über zellübergreifende homöostatische Signalwege, die Stroma, Endothel, Immuninfiltration und extrazelluläre Matrix in ihr Kommunikationssystem einschließen. Bemerkenswerte therapeutische Fortschritte zeigen, dass der Ansatz den Erwartungen entspricht: Ansonsten würden refraktäre Tumorerkrankungen oder hämatologische Neoplasien mit unterschiedlichen Histologien und Tumorstadien nicht erfolgreich auf Anakoinosis-induzierende Therapien ansprechen [z. B. Hart C et al. *Cancer Microenviron.* 2015;8(2):75-92]. Die Mittel zur Rekonditionierung des Tumormikroenvironments sind universell, was eine breite therapeutische Umsetzung ermöglichen sollte – auch getriggert von ökonomischen Gesichtspunkten. Metformin ist auch epigenetisch aktiv und steuert homöostatische Mechanismen, die konzentriert von Tumor- und Stromazellen aufrechterhalten werden. Das Wirkprofil von Metformin unterstreicht die Möglich-

keit der therapierelevanten Rekonditionierung von dysregulierten homöostatischen Signalwegen im Tumor. Die ausschließliche „antidiabetische“ Sichtweise ist viel zu verkürzt. Diesen Punkt macht die jetzt publizierte retrospektive Analyse zu Metformin in der Onkologie. Ob sich Metformin als Tumorthapeutikum oder in der Adjuvanz durchsetzen wird, müssen prospektive Untersuchungen zeigen.

„Allgemein sollte ‚drug repurposing‘ ins therapeutische Kalkül gezogen werden.“

Wenig wahrgenommen werden biomodulatorische Aktivitäten zielgerichteter Therapien, welche wie Metformin auch ins kommunikativ vernetzte Tumor-Stroma-Gefüge eingreifen können.

Es ist nun wichtig, das Wissen bezüglich der „master switches“, die Homöostase kontrollieren, zu verbreitern, um das Potenzial von Anakoinosis-induzierenden Therapien in

vollem Umfang auszuschöpfen. Des Weiteren sollte ein weites Feld von biomodulatorischen Substanzen oder Substanzkombinationen getestet werden, wenn man die rezessive Komponente des Tumorphänotyps als ein therapeutisches Tool klinisch relevant ausschöpfen möchte. Generell ist damit zu rechnen, dass viele zielgerichtete Therapien auch biomodulatorische Aktivitäten haben, z. B. transkriptionelle Regulatoren, direkt epigenetisch aktive Substanzen etc.

Allgemein sollte „drug repurposing“ ins therapeutische Kalkül gezogen werden – mit dem Ziel, dysregulierte kommunikative Tumornetzwerke zu „normalisieren“.



© UKR

Prof. Dr. med. Albrecht Reichle
Abteilung für Innere Medizin III Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg
albrecht.reichle@klinik.uni-regensburg.de

Bevacizumab: Lebensverlängerung bei vielen fortgeschrittenen Karzinomen

Der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab ist für die Behandlung verschiedener fortgeschrittener Krebserkrankungen zugelassen. Eine literaturbasierte Metaanalyse dokumentiert die entitätsspezifischen Therapieerfolge in der Erstlinie.

Die Blockade der VEGF-vermittelten Tumorangiogenese durch Bevacizumab hat sich entitätsübergreifend bei zahlreichen soliden Krebsformen bewährt. Zur Beurteilung des Nutzens und möglicher Unterschiede in der Wirksamkeit wurden im Rahmen einer Metaanalyse bis Ende 2016 publizierte randomisierte kontrollierte Studien analysiert, in denen Bevacizumab-Therapien in der Erstlinie bei verschiedenen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium gegen einen Kontrollarm u. a. mit Chemotherapie oder Placebo untersucht worden waren. Eine Subgruppenanalyse sollte zusätzlich herausarbeiten, bei welchen Tumortypen die antiangiogene Behandlung gut bzw. kaum wirksam ist.

In der gepoolten Endpunktanalyse von 47 Phase-II- und Phase-III-Studien mit insgesamt 27.996 Patienten ergaben sich für Bevacizumab-basierte Regimes im Vergleich zu den Kontrollarmen ein signifikant gesteigertes Gesamt- (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,88–0,95; $p < 0,0001$) und progressionsfreies Überleben (HR 0,72; 95 %-KI 0,67–0,78; $p < 0,00001$) sowie höhere Ansprechraten (relatives Risiko 1,38; 95 %-KI 1,27–1,50; $p < 0,00001$) insgesamt sowie speziell in den Indikationen Kolorektal-, nichtkleinzelliges Lungen-, Ovarial-, und Nierenkarzinom. Keine Verlängerung des Gesamtüberlebens errechnete sich dagegen beim fortgeschrittenen Brustkrebs (alle Subtypen). Bei weiteren Entitäten wie z. B.

dem Glioblastom ergaben sich ebenfalls Vorteile für Bevacizumab, allerdings war die Datenlage hier spärlich.

Als häufigste Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 unter Bevacizumab wurden Hypertonie, Proteinurie und thromboembolische Ereignisse identifiziert, die Raten für Bevacizumab versus Kontrolle lagen bei 9,3 versus 2,8 % für die Hypertonie, bei 3,4 versus 0,2 % für die Proteinurie sowie bei 6,0 versus 4,7 % für thromboembolische Ereignisse. Die Nebenwirkungen waren insgesamt gut beherrschbar.

Fazit: Bevacizumab, zusätzlich zur Standard-Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen soliden Tumoren gegeben, verlängert die Überlebenszeiten vor allem bei Patienten mit Kolorektal-, Lungen-, Ovarial- und Nierenkarzinomen. Möglicherweise wird es in absehbarer Zeit prädiktive Biomarker geben, die bei der Auswahl Bevacizumab-sensitiver Patienten helfen.

Barbara Kreutzkamp

Roviello G et al. The role of bevacizumab in solid tumors: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017;75:245-58.