



Folatrezeptor α als Biomarker für die Ovarialkarzinom-Therapie

Ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) zeigt Wirksamkeit bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom, deren Tumor den Folatrezeptor α (FR α) exprimiert.

Beim platinresistenten Ovarialkarzinom ist die Therapie mit einzelnen Zytostatika von begrenzter Wirksamkeit, aber mit relevanter Toxizität verbunden. Eine biomarkergesteuerte Alternative könnte in Zukunft das ADC Mirvetuximab Soravtansin (MIRV) sein. Darauf weist die einarmige Phase-II-Studie SORAYA hin.

MIRV ist ein ADC, dessen Antikörper-Anteil auf FR α zielt und über ein Linker mit dem zytotoxischen Maytansinoid DM4 verbunden ist, das in der Zielzelle freigesetzt wird. Der FR α ist auf

der Oberfläche von epithelialen Ovarialkarzinomzellen häufig stark exprimiert.

An der Studie SORAYA nahmen 106 Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom und hoher FR α -Expression teil, die bereits 1–3 vorangegangene Therapien erhalten hatten. 36 % der gescreenten Patientinnen kamen dafür in Frage. Alle Teilnehmerinnen waren bereits mit Bevacizumab behandelt worden, 51 % hatten zuvor schon 3 Therapielinien erhalten, 48 % waren mit einem PARP-Inhibitor vorbehandelt.

Nach Median 13,4 Monaten lag die Gesamtansprechrate (ORR, primärer Endpunkt) bei 32,4 %. Ein Ansprechen hielt im Median 6,9 Monate an. Bei Patientinnen mit 1 oder 2 Vortherapien war die ORR etwas höher als bei denjenigen mit 3 Vortherapien (35,3 vs.

30,2 %). In der Gruppe mit PARP-Inhibitor-Vortherapie lag die ORR bei 38,0 %, ohne eine solche Vortherapie bei 27,5 %. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AE) waren verschwommenes Sehen (41 %; Grad 3/4: 6 %), Keratopathie (29 %; Grad 3/4: 9 %) und Übelkeit (29 %; Grad 3/4: 0 %). Zu einer Verzögerung der Therapie durch behandlungsassoziierte AE kam es bei 33 %, zu Dosisreduktionen bei 20 % und zu Therapieabbrüchen bei 9 % der behandelten Patientinnen.

Fazit: Bislang fehlen effektive Therapien für Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom. Wenn sich das für diese Population relativ gute Ansprechen bei hoher FR α -Expression bestätigt, könnte MIRV eine Biomarker-gestützte Option in dieser Situation werden.

Friederike Klein

Matulonis UA et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2436–45

PARP-Inhibitoren bei triple-negativem Brustkrebs

Dass PARP-Inhibitoren wirksam sind, wenn Keimbahnmutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen vorliegen, ist lange bekannt. Allerdings zeigen auch viele triple-negative Tumoren BRCA-ähnliche Abnormalitäten.

Es gibt wenige Studien zum triple-negativen Brustkrebs (TNBC), in denen die Kombination von PARP-Inhibitoren mit platinbasierter Chemotherapie untersucht wird. Dabei zeigt ein großer Anteil von TNBC-Patientinnen eine hohe HRD („homologous recombination deficiency“), die in einen BRCA-ähnlichem Phänotyp mündet und damit in eine Sensitivität gegenüber PARP-Inhibitoren.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie S1416 wurde deshalb die Wirksamkeit der Kombination aus Cisplatin und dem PARP-Inhibitor Veliparib gegenüber Cisplatin plus Placebo bei 335 Erkrankten untersucht. Dabei wurden die Betroffenen anhand ihrer Tumorcharakteristik in 3 Gruppen aufgeteilt:

— BRCA1/2-Keimbahnmutationen (A),
— BRCA-ähnliche Tumoren (B) und
— nicht-BRCA-ähnliche Tumoren (C).
Als BRCA-ähnlich wurde ein Tumor definiert, wenn mindestens einer der folgenden Biomarker vorlag: eine Mutation in einem BRCA-Gen, hohe genomische Instabilität, Methylierung des BRCA1-Promotors oder nicht-homologe Keimbahnmutationen.

Die Patientinnen waren ≥ 18 Jahre alt, hatten ein Rezidiv eines TNBC oder eines Keimbahn-BRCA1/2-assoziierten metastasierten oder rezidivierenden Brustkrebses, einen Performancestatus zwischen 0–2 und zuvor nicht mehr als eine Chemotherapie erhalten. Das mediane Follow-up betrug 11,1 Monate. In Gruppe A lag das mediane progressionsfreie Über-

leben (PFS) bei 6,2 Monaten im Cisplatin/Veliparib-Arm und bei 6,4 Monaten im Cisplatin/Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,79; $p = 0,54$). In Gruppe B betrug das mediane PFS 5,9 Monate unter Cisplatin/Veliparib versus 4,2 Monate unter Placebo (HR 0,57; $p = 0,01$). In Gruppe C lag es bei 4,0 versus 3,0 Monaten (HR 0,89; $p = 0,57$). Nebenwirkungen waren im Kombinationsarm allerdings deutlich häufiger als im Placeboarm.

Fazit: Die Addition von Veliparib zu Cisplatin verbesserte das PFS bei Patientinnen mit BRCA-ähnlichem metastasierten TNBC signifikant, aber nicht bei denen mit nicht-BRCA-ähnlichem Brustkrebs.

Christian Behrend

Rodler E et al. Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(2):162–74