

Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

Innovativer Therapieansatz beim SCLC mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Beim SCLC gab es im Gegensatz zum Nichtkleinzeller (NSCLC) für Jahrzehnte kaum Therapiefortschritte. Die Prognose ist meist schlecht. Mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Rova-T ist nun eine Option in der klinischen Phase III, die den Krebs gezielt angreift.

Die Situation hat sich für SCLC-Patienten seit dem Jahr 2000 kaum verändert. Die 3-Jahres-Überlebensraten lägen weiter unter 20%, sagte Prof. Wolfgang Schütte vom Krankenhaus Martha-Maria in Halle. Die Standardtherapie im fortgeschrittenen Stadium – dem Gros der Patienten bei Diagnosestellung – beschränkt sich in der Erstlinie auf meist platinbasierte Chemotherapeutika plus Etoposid oder Irinotecan und Topotecan (Anprechrates 5–17%) in der Zweitlinie [1]. Der Tumor rezidiert oft und die Prognose ist dann meist infaust. Angiogenesehemmung brachte keinen Vorteil, bei gehäuften Thromboembolien. Für PD-L1-Hemmer gibt es noch zu wenige Daten, ein Ansprechen ist, anders als beim NSCLC, schwer vorauszusehen. „Wir brauchen dringend Innovationen“, so Schütte.

Rovalpituzumab Tesirine (Rova-T) besteht aus einem SC16-Antikörper, an den ein Pyrrollobenzodiazepin-Dimer-Toxin

gekoppelt ist. Der Antikörper bindet an Delta Like Ligand 3 (DLL3). Dieser Biomarker wird von etwa 80% der SCLC- und deren Vorläuferzellen an der Oberfläche exprimiert und ist offenbar an deren Genese beteiligt, aber kaum auf gesundem Gewebe zu finden, wie PD Dr. Niels Reinmuth, Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, erläuterte. Über DLL3 wird Rova-T ins Zellinnere geschleust, wo das Chemotherapeutikum enzymatisch freigesetzt zytotoxisch wirkt. Dies sei der erste derartige Ansatz in dieser Indikation, so Reinmuth. Geprüft wird das Konjugat derzeit u. a. in den Phase-III-Studien MERU und TAHOE in der Erst- und Zweitlinie.

Daten einer ersten publizierten open-label Dosisfindungsstudie mit 74 SCLC-Patienten ergaben eine Ansprechrates nach RECIST* in der Zweit- und Drittlinie von 18% bei DLL3-Exprimierung, hochexprimierende Teilnehmer (67% in der Studie)

erreichten 38% [2]. Das sei besser als mit Topotecan und vielversprechend, so Reinmuth. Besonderes Augenmerk müsse aber den unerwünschten Effekten des Konjugats gelten, zumeist Pleura- und Perikardergüsse, aber z. B. auch Rash und Thrombozytopenie, letztere war in der Studie dosislimitierend. Zwei Todesfälle wurden auf das Konjugat zurückgeführt.

Erste Ergebnisse der Phase-II-Effektivitäts-Studie TRINITY [3], die beim ASCO-Kongress im Juni 2018 präsentiert werden soll, führten nun dazu, in den USA von einem beschleunigten Zulassungsverfahren für Rova-T in der Indikation refraktäres und rekurrentes SCLC in der Drittlinie abzusehen. Hier lag die objektive Ansprechrates nach RECIST unerwartet niedrig bei 16%. Unter bestimmten Voraussetzungen (74% der 177 Teilnehmer mit DLL3-Exprimierung) lag die Rate des „besten Gesamtansprechens“ bei 29%. Nun werden die Phase-III-Daten mit Spannung erwartet.

Sarah L. Pampel

* Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)

1. Empfehlungen der DGHO (Onkopedia 2017) www.onkopedia.com
2. Rudin et al. Lancet 2017. Jan;18(1):42-51.
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02674568>

Quelle: „Herausforderungen und Perspektiven in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms“, 16.3.2018, DGP-Kongress in Dresden, Veranstalter: AbbVie Dtschl. u. Mitteilung AbbVie 22.3.2018

Therapie des EML4-ALK-translozierten NSCLC

Erstlinienbehandlung ohne Chemotherapie

Bei maximal 5% der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) findet sich eine Translokation im Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Hier lässt sich therapeutisch ansetzen.

Die Folge der Translokation: Das ALK-Gen fusioniert mit einem weiteren Gen, meist EML4. So wird ALK dauerhaft aktiviert und ein Fusionsprotein exprimiert, das unkontrolliertes Wachstum induziert.

Die seltene ALK⁺-Tumorentität betrifft häufig Jüngere und Nieraucher, so PD Dr. David Heigener, LungenClinic Grosshansdorf. Der erste ALK-Tyrosinkinase-inhibitor (ALKI) Crizotinib hat in der S3-Leitlinie Lungenkarzinom einen Platz als Erstlinientherapie beim ALK⁺ NSCLC bekommen. Wie Dr. Antje Tessmer, Evang. Lungenklinik Berlin, sagte, ist die-

se Therapie sehr erfolgreich, aber meist gibt es trotzdem eine Progression, v. a. weil sich Resistenzen entwickeln. Sehr oft treten dann ZNS-Metastasen auf, da Crizotinib nicht gut ZNS-gängig ist. Neuere ALKI können die Resistenzen überwinden und Hirnfiliae sind seltener. Dazu gehört auch der ALK- und ROS-1-Hemmer Brigatinib, der u. a. in der Phase-II-Studie ALTA bei mit Crizotinib Vorbehandelten geprüft wird. Bei 69% der Patienten fanden sich zu Beginn Hirnfiliae. Die objektive Responderates betrug 44,6% mit 90 mg Brigatinib 1x/d und 53,6% bei jenen, die

ab dem 8. Tag des ersten Zyklus (Zyklus zu 28 Tagen) 180 mg Brigatinib bekamen.

Die Therapie sollte so lange wie möglich mit ALKI erfolgen. Immer individueller kann man sich bei der Substanzwahl an den Resistenzmechanismen (RM) orientieren, betonte Prof. Wilko Weichert, TU München. Die ALK-Diagnostik mittels ICH/FISH ist nun etabliert. Die Art der primären Translokation sagt mögliche RM voraus und hat prognostische Bedeutung. Unterschiedliche RM sprechen vermutlich verschieden gut auf ALKI an. Da das Muster an Resistenzen heterogen ist und sich auch ändert, ist es sinnvoll, bei Progression nach dem ersten ALKI eine Re-Biopsie zu machen. Nach dem zweiten ist dies zwingend.

Dr. Angelika Bischoff

Quelle: Symposium „ALK+ NSCLC: Chancen der wachsenden Behandlungslandschaft“, 15.3.2018, DGP-Kongress in Dresden; Veranstalter Takeda