

# Onkologisch

Zielgerichtete  
Therapien –  
personalisierte  
Medizin

中外製薬





Prof. Dr. Martin Schuler, Essen

# Personalisierte Tumormedizin

**K**aum ein Begriff wurde in den vergangenen Jahren auf Fachkongressen im Bereich der Onkologie so häufig genannt und diskutiert wie die "personalisierte" bzw. "individualisierte Tumorthherapie". Was wird unter diesem Begriff zusammengefasst, und was dürfen die Patienten heutzutage und zukünftig von individualisierten Therapien erwarten?

Die klinische Realität der personalisierten Pharmakotherapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen basiert auf der Erweiterung der anatomischen Beschreibung von Histogenese, Lokalisation und Ausbreitung eines Tumors

um biologische Merkmale; sogenannte Biomarker, die mit einem bestimmten Verlauf der Erkrankung (prognostische Biomarker) oder dem Ansprechen auf einzelne therapeutische Interventionen (prädiktive Biomarker) korrelieren.

Durch die konsequente, auf klinisch-wissenschaftlicher Evidenz beruhende Berücksichtigung dieser Biomarker bei Behandlungsentscheidungen können Therapiestrategien und die Auswahl der Medikamente individualisiert werden. Da bislang jedoch nur einige Biomarker die genannten Kriterien erfüllen, entspricht die Realität in der Klinik derzeit eher einer Stratifizierung der Patienten mit identischer histologischer Tumordiagnose, als einer Behandlung unter Berücksichtigung des umfassenden, individuellen Biomarkerprofils jedes einzelnen Patienten. Die schnelle Entwicklung der Technologie und der damit assoziierte Preisverfall der kompletten Sequenzierung des humanen Genoms lässt Letzteres jedoch in naher Zukunft

immer möglicher erscheinen. Allerdings wird bei diesen Ankündigungen außer Acht gelassen, was bei differenzierter Betrachtung berücksichtigt werden muss: Der Phänotyp eines Tumors wird nicht nur durch im Genom verankerte Aberrationen bestimmt; vielmehr erfolgen bei den resultierenden Genprodukten im Wechselspiel mit komplexen Signalwegen innerhalb und außerhalb jeder Zelle zahlreiche posttranslationale Modifikationen, die u. a. deren Funktionszustand, Lokalisation und Stabilität beeinflussen. Des Weiteren weisen Ergebnisse mehrerer Untersuchungen auf eine relevante klonale Heterogenität mit genetischen Unterschieden zwischen verschiedenen Regionen eines Primärtumors sowie zwischen Primärtumor und Metastasen hin. Für die Erfassung dieser komplexen biologischen Merkmale jedes individuellen Tumorpatienten sind weitere Fortschritte in der Entwicklung der Biosensorik notwendig. Bereits mit der derzeit verfügbaren Technologie können zahlreiche Daten zur Tumorbilogie erhoben werden, deren sachgerechte Verarbeitung weit höhere Anforderungen an Personal, Infrastruktur und Finanzen stellt, als der alleinige Sequenzierungsprozess.

Trotz dieser Limitationen konnten in den vergangenen Jahren mithilfe biologisch stratifizierter Tumorthérapien bereits große Fortschritte für die Patienten erreicht werden. Eine Vorreiterrolle nahmen dabei die häufigen Krankheiten Mammakarzinom und Lungenkarzinom ein, bei denen in eindrucksvoller Weise demonstriert werden konnte, wie eine biologische Hypothese in eine wirksame Behandlung für anhand von Biomarkern definierte Patientengruppen umgesetzt werden kann. Als Beispiele zu nennen sind die im Beitrag von Dr. Regierer und Prof. Dr. Possinger genannten antihormonellen Therapien bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom und

„In den vergangenen Jahren konnten bereits große Fortschritte für die Patienten mithilfe biologisch stratifizierter Tumorthérapien erreicht werden.“

„Stetig wird das Ziel verfolgt, die Therapieangebote zu verbessern, damit die Patienten noch individueller behandelt werden können.“

die zielgerichtete Behandlung der Patientinnen mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positivem Tumor sowie die im Beitrag von Dr. Sebastian erwähnte molekular stratifizierte Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge. Vor allem bei seltenen Erkrankungen, wie beispielsweise der chronischen myeloischen Leukämie (CML), haben zielgerichtete Therapien den ursprünglichen Krankheitsverlauf geradezu umgekehrt. Da die chronische Phase der CML offenbar einer molekular weniger komplexen Neoplasie entspricht, konnte durch die Hemmung der die Pathogenese dieser Erkrankung bestimmenden, aberranten BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-c-ABL Oncogene)-Kinase mit Imatinib, das nach aktuellen Kriterien kein optimaler Wirkstoff ist, ein deutlicher Nutzen für die Patienten erreicht werden, wie Dr. Bochtler, Prof. Dr. Krämer und Prof. Dr. Ho in Ihrem Beitrag berichten. Durch die effektive Behandlung dieser Erkrankung wird deren Epidemiologie nachhaltig beeinflusst: Durch Imatinib und seine Nachfolgesubstanzen steigt die Anzahl der an CML Erkrankten bei gleichbleibender Inzidenz messbar an, da die Patienten deutlich länger leben.

Diese Beispiele zeigen, dass die hohen Investitionen in die Grundlagenforschung und anwendungsbezogene Forschung zu Tumorerkrankungen immer häufiger zu konkreten Verbesserungen für die Patienten führen. Stetig wird das Ziel verfolgt, die Therapieangebote für die jährlich mehr als 420.000 neu an Tumoren Erkrankten in Deutschland zu verbessern, damit diese noch individueller behandelt werden können.



*Prof. Dr. Martin Schuler,  
Innere Klinik (Tumorforschung),  
Westdeutsches Tumorzentrum,  
Universitätsklinikum Essen*

## INHALT

### 04 Zielgerichtete Therapien bei CML und AML

Dr. Tilmann Bochtler, Prof. Dr. Alwin Krämer und Prof. Dr. Anthony D. Ho, Heidelberg

### 06 Zielgerichtete Therapien beim Lungenkarzinom

Dr. Martin Sebastian, Frankfurt/Main

### 08 Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom

Dr. Anne C. Regierer und Prof. Dr. Kurt Possinger, Berlin

### 11 Zielgerichtete Therapien beim malignen Melanom

Im Gespräch mit Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen

### 13 Erfolgreiche CD34+-Mobilisierung auch bei älteren Spendern möglich

38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Genf/Schweiz, 1. bis 4. April 2012

### 14 Literatur

Management der Prophylaxe febriler Neutropenien

### 15 Service

Chugai Science Award 2011 – GVL nach spätem adoptiven Transfer allogener CD8+-Zellen durch PD-L1-Blockade

### 15 Impressum

# Zielgerichtete Therapien bei CML und AML

Dr. Tilmann Bochtler, Prof. Dr. Alwin Krämer und Prof. Dr. Anthony D. Ho,  
Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

**Zielgerichtete Therapien haben in den vergangenen zehn Jahren die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit chronischer bzw. akuter myeloischer Leukämie (CML bzw. AML) wesentlich verbessert. Ermöglicht wurden die ursachenbezogenen und zielgerichteten Therapien durch Kenntnisse über die molekularen Krankheitsmechanismen.**

Bei der Behandlung von Patienten mit CML sind zielgerichtet wirkende Inhibitoren der BCR-ABL1 (Breakpoint Cluster Region-c-ABL Oncogene 1)-Kinase inzwischen die Therapie der ersten Wahl. Auch bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) ist die Differenzierungstherapie mit ATRA (all-trans-Retinolsäure) fester Bestandteil der Behandlung. Molekulare Inhibitoren der Tyrosinkinase FLT-3 (FMS-Like Tyrosine Kinase-3) und C-KIT (Stammzellfaktorrezeptor) sind insbesondere bei AML-Patienten mit den entsprechenden Mutationen eine Erfolg versprechende Therapieoption.

## Imatinib als Prototyp eines Tyrosinkinaseinhibitors bei CML

Bei CML-Patienten wurde mit dem BCR-ABL1-Fusionsgen, das durch die Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht (sogenanntes Philadelphia Chromosom), erstmals eine genetische Aberration als Auslöser einer hämatologischen Erkrankung nachgewiesen. Die Identifizierung dieser BCR-ABL1-Fusionskinase ermöglichte die gezielte Entwicklung molekularer Wirkstoffe (**Tabelle 1**). Der Prototyp hierfür ist der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, der die ATP (Adenosintriphosphat)-Bindungsstelle an der BCR-ABL1-Fusionskinase blockiert. Der Einsatz von Imatinib hat die Behandlung der CML-Patienten deutlich verbessert: In einer internationalen Studie konnte bei zuvor unbehandelten Patienten in chronischer Phase ein 6-Jahresüberleben von 88% erreicht werden [1]. Anhand des Philadelphia Chromosoms kann während der Behandlung das zytogenetische und molekulare Ansprechen auf

die Therapie gut überprüft werden, wobei inzwischen viel Erfahrung bezüglich der Zeitpunkte vorliegt, zu denen das zytogenetische sowie das molekulare Ansprechen erreicht sein sollten.

Mittlerweile sind weitere Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten bzw. dritten Generation entwickelt worden. Am besten klinisch untersucht sind Nilotinib und Dasatinib, die bei Resistenz oder Unverträglichkeit von Imatinib häufig erfolgreich eingesetzt werden und deren Stellenwert als mögliche Erstlinientherapie diskutiert wird.

## ATRA bei AML

Während bei Patienten mit CML die zielgerichtete molekulare Behandlung bereits Therapiestandard ist, wird bei Patienten mit AML standardmäßig die konventionelle Chemotherapie eingesetzt. Die Entdeckung molekulargenetischer Veränderungen bei spezifischen Patientengruppen mit AML ermöglichte jedoch die Entwicklung zielgerichteter Medikamente, die das Therapiespektrum auch bei AML-Patienten erweitern [2].

Die erste zielgerichtete Behandlung bei AML-Patienten war die Differenzierungstherapie mit ATRA zur Behandlung der APL, über die 1988 erstmals berichtet wurde [3]. Die APL ist genetisch durch die rekurrente Translokation t(15;17)(q22;q21) charakterisiert, die durch die Fusion des Gens PML (Promyelocytic Leukemia) auf Chromosom 15 mit dem Transkriptionsfaktor RAR $\alpha$  (Retinoic Acid Receptor  $\alpha$ ) auf dem langen Arm von Chromosom 17 zur Bildung des chimären PML-RAR $\alpha$ -Fusionsproteins führt. Durch die Expression von PML-RAR $\alpha$  kommt es zur effektiveren Bindung von Korepressoren an den RAR $\alpha$ -Rezeptor, was zur Inhibition der Differenzierung auf der Stufe der Promyelozyten führt. Durch die Gabe von ATRA, dem physiologischen Liganden von RAR $\alpha$ , kann eine Konformationsänderung des RAR $\alpha$ -Rezeptors mit einer Aktivierung der abhängigen Signaltransduktionswege und somit eine Ausdif-

ferenzierung der Leukämiezellen erreicht werden. Die klinische Effektivität von ATRA, das als Monotherapie bei neudiagnostizierten Patienten sowie Patienten mit Rezidiven komplette Remissionen induzieren kann, war bereits bekannt, bevor die zugrunde liegenden molekularen Veränderungen vollständig verstanden waren.

## Tyrosinkinaseinhibitoren bei AML

In den vergangenen Jahren ist FLT-3, eine Rezeptortyrosinkinase, die auf den myeloischen Leukämiezellen exprimiert wird und Proliferationssignale vermittelt, neu in das Interesse der Mediziner gerückt [4]. Bei ca. 25% bis 30% der AML-Patienten, dabei vor allem bei Patienten mit normalem Karyotyp, bestehen Mutationen von FLT-3, die zur Aktivierung dieses Signaltransduktionswegs führen. Diese Mutationen sind vorwiegend interne Tandemduplikationen (ITD) der juxtamembranösen Domäne, die zur konstitutiven Aktivierung der Tyrosinkinase FLT-3 und damit zur ligandenunabhängigen gesteigerten Proliferation der Leukämiezellen führen. Bei einigen Patienten werden Punktmutationen vor allem der katalytischen Domäne beobachtet. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Nachweis einer ITD im FLT-3-Gen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Diese ungünstige prognostische Bedeutung von FLT-3-Mutationen macht entsprechende FLT-3-Inhibitoren zu einem interessanten Angriffspunkt zielgerichteter Therapien für Patienten mit FLT-3-ITD-Mutation. Aus diesem Grund sind mehrere FLT-3-Inhibitoren, wie beispielsweise Sorafenib und Midostaurin (PKC-412), entwickelt worden [5]. Für Sorafenib, das als Multikinaseinhibitor zusätzlich zu FLT-3 weitere Tyrosinkinasen blockiert und für die Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom sowie Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zugelassen ist, konnte in klinischen Studien die Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML als Monotherapie nachgewiesen werden [z. B. 6]. Klinische Studien, in denen Sorafenib in Kombination mit einer Chemotherapie getestet wurde, wurden kürzlich beendet. Ergebnisse werden in diesem Jahr erwartet.

Eine weitere neue, besonders vielversprechende Substanz ist der FLT-3-Inhibitor AC220, der durch eine hohe Spezifität charakterisiert ist: Er hat eine hohe Affinität zu FLT-3, interagiert jedoch wenig mit anderen Tyrosinkinasen [7]. Derzeit wird er in Phase-II-Studien getestet.

Eine weitere Untergruppe der AML-Patienten, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren könnte, ist diejenige mit der Translokation t(8;21) und einer zu-

Erkrankung	genetische Veränderung	Substanzen
CML	Translokation mit BCR-ABL1-Fusion	– Imatinib – Nilotinib – Dasatinib
AML	Translokation mit PML-RAR $\alpha$ -Fusion bei APL-Patienten	– ATRA
	FLT-3-Mutation	– Sorafenib – Midostaurin – AC220
	Translokation t(8;21) und C-KIT-Mutation	– Midostaurin

AML=akute myeloische Leukämie; APL=akute Promyelozytenleukämie; ATRA=all-trans-Retinsäure; BCR-ABL1=Breakpoint Cluster Region-c-ABL Oncogene 1; C-KIT=Stammzellfaktorrezeptor; CML=chronische myeloische Leukämie; FLT-3=FMS-Like Tyrosine Kinase-3; PML-RAR $\alpha$ =Promyelocytic Leukemia-Retinoic Acid Receptor  $\alpha$

**Tabelle 1 ▶ Beispiele genetischer Veränderungen und zielgerichtet wirkender Substanzen bei Patienten mit CML bzw. AML**

sätzlichen Mutation der Rezeptortyrosinkinase C-KIT. Im Vergleich zu Patienten ohne C-KIT-Mutation hat diese Patientengruppe eine ungünstigere Prognose mit höheren Rezidivraten und einem schlechteren Gesamtüberleben [8]. In der neu initiierten klinischen Studie MIDOKIT der Studiengruppe SAL (Studien-Allianz Leukämie), können Patienten mit dieser Risikokonstellation zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie mit Midostaurin, das als C-KIT-Inhibitor bei Mastozytosepatienten bereits untersucht wurde, behandelt werden.

## Fazit

Die zunehmende Identifizierung zytogenetischer und molekularer Marker in den vergangenen Jahren hat nicht nur das Verständnis der Leukämieerkrankungen gefördert, sondern auch die Grundlage für die Entwicklung zielgerichteter Therapien geschaffen. ■

## Literatur

- [1] Kishore B, Marin D (2011) *Curr Opin Oncol* 23: 659–664
- [2] Burnett AK, Knapper S (2007) *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 429–434
- [3] Huang ME et al. (1988) *Blood* 72: 567–572
- [4] Chan PM (2011) *Protein Cell* 2: 108–115
- [5] Pemmaraju N et al. (2011) *Cancer* 117: 3293–3304
- [6] Metzelder S et al. (2009) *Blood* 113: 6567–6571
- [7] Zarrinkar PP et al. (2009) *Blood* 114: 2984–2992
- [8] Cairoli R et al. (2006) *Blood* 107: 3463–3468

# Zielgerichtete Therapien beim Lungenkarzinom

**Dr. Martin Sebastian, Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie, HIV, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt**

**Nachdem Schiller et al. 2002 im Vergleich von vier verschiedenen platinhaltigen Erstlinien-Kombinationstherapien bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit zeigen konnten, erklärte Carney in seinem Editorial zur Studie, dass der Einsatz der Chemotherapie ein Wirksamkeitsplateau erreicht hat und der Schwerpunkt der Forschung bei der Identifikation spezifischer, biologischer Zielstrukturen und der zielgerichteten Blockade dieser Strukturen liegen sollte [1, 2].**

**M**odellcharakter und Vorreiterrolle für zielgerichtete Therapien mit Blockade einer zuvor identifizierten Treiber-Mutation haben gastrointestinale Stromatumoren (GIST) mit Nachweis einer Mutation der Tyrosinkinase C-KIT (CD117, Stammzellfaktorrezeptor). In einer klinischen Studie konnte eine 54%ige Ansprechrate und eine Krankheitskontrolle bei 82% der GIST-Patienten mit C-KIT-Mutation unter einer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib beobachtet werden [3]. Dies sind ungewöhnlich gute Resultate in der Behandlung bei Patienten mit soliden Tumoren, vor allem da GIST mit Ansprechraten von 5% unter Doxorubicin-Gabe als nahezu chemotherapieresistent gelten.

## EGFR-TKI/EGFR-Antikörper

Die Einbindung zielgerichteter Therapien in die Behandlung bei Patienten mit NSCLC begann im Jahr 2004, als erstmals aktivierende Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) und deren Assoziation mit einem deutlichen Therapieansprechen auf EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI) beschrieben wurden [4]. Klinisch korreliert das Auftreten einer EGFR-Mutation häufig mit den Faktoren asiatische Abstammung, Nie-Raucher-Status, weibliches Geschlecht und Adenokarzinom. In weiteren Studien, wie beispielsweise IPASS (IRESSA Pan-Asia-Study) und EURTAC (European Tarceva Versus Chemotherapy Phase III Study), konnten sowohl der prognostische als auch der prädiktive Stellenwert der EGFR-Mutationen

festgestellt werden [z. B. 5]. So ist bei nachgewiesener Mutation auch unter einer Chemotherapie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verglichen mit Patienten ohne Mutation nachweisbar. Der Einsatz eines EGFR-TKI bei Patienten mit EGFR-Mutation führt jedoch zu einer deutlichen Verbesserung aller Effektivitätsparameter; insbesondere das Gesamtüberleben dieser Patientengruppe kann mit mehr als 30 Monaten im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne entsprechende Mutation mehr als verdoppelt werden. Aufgrund dieser Daten sollte das EGFR-mutierte NSCLC als eigene Entität gelten. Der Einsatz von EGFR-TKI bei Patienten mit dieser Erkrankung gilt bereits als Goldstandard der Therapie.

Durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab, einem EGFR-Antikörper, zur Erstlinientherapie mit Cisplatin/Vinorelbin konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der FLEX (First-line Erbitux in Lung Cancer)-Studie erreicht werden ( $p=0,044$ ) [6]. Diese Ergebnisse führten jedoch nicht zur Zulassung der Substanz in dieser Indikation. Die Auswertung der Studiendaten nach Etablierung eines EGFR-Expressions-Scores ergab einen deutlicheren Benefit der Patienten mit hohem Score [7]. Die Zulassung der Substanz bei Patienten mit hohem EGFR-Expressions-Score wird derzeit geprüft.

## ALK-/MET-Inhibitor Crizotinib

Von der Identifikation einer weiteren relevanten Aberration bei NSCLC-Patienten, des Fusionsonkogens EML4-ALK (Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase) wurde erstmals im Jahr 2007 berichtet [8]. Diese Translokation wird bei etwa 4% der NSCLC beobachtet, vorwiegend bei jüngeren Patienten, NSCLC ohne Plattenepithelhistologie und Nichtraucher. Für Crizotinib, einen selektiven Inhibitor der ALK- und MET (Hepatocyte Growth Factor Receptor)-Tyrosinkinasen, konnte in einer Phase-I-Studie ein besonders gutes Tumorsprechen bei einem EML4-ALK-Translokations-positiven Patienten gezeigt werden. Daraufhin wurde in einer Phase-II-Studie bei weiteren 82 Patienten mit ALK-Translokation, von denen

die meisten vorbehandelt waren, ein Tumorsprechen von 57% beobachtet [9]. Die gesamte Rate an Krankheitsstabilisierungen lag bei mehr als 80%. Studien zum direkten Vergleich mit einer konventionellen Chemotherapie haben die Patientenrekrutierungen bereits beendet, Ergebnisse wurden allerdings noch nicht berichtet.

Aufgrund der genannten überzeugenden Daten bei einem kleinen, aber hochselektierten Patientenkollektiv ist Crizotinib für die Behandlung von Patienten mit EML4-ALK-positivem NSCLC seit August 2011 in den USA zugelassen, eine Zulassung für Europa ist beantragt.

## Biomarker

Für den in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom zugelassenen monoklonalen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Antikörper Bevacizumab ist derzeit kein Biomarker verfügbar, der eine Subgruppe von Patienten mit gutem Therapieansprechen identifiziert. Ebenso existieren noch keine überzeugenden prospektiven Daten, die die Steuerung der Therapie mit Pemetrexed mittels Expression des Enzyms Thymidylatsynthase ermöglichen. Auch der Stellenwert der Expression von ERCC1 (Excision Repair Cross Complement Group 1), einem Schlüsselenzym im DNA-Reparaturmechanismus, als prädiktiver Marker für eine platinbasierte Therapie ist bislang nicht durch prospektive Studienergebnisse gesichert.

## Ausblick

Große Anstrengungen werden für die Identifikation weiterer molekularer Marker unternommen, so zeigten beispielsweise Pietanza et al. für ein US-amerikanisches Konsortium großer onkologischer Zentren, dass bei 54% der Adenokarzinome der Lunge eine Mutation nachgewiesen werden kann [10]. Für viele identifizierte Mutationen sind bereits blockierende Substanzen vorhanden, die sich in verschiedenen Phasen der klinischen Forschung befinden (**Tabelle 1**). Am besten untersucht ist die Therapie mit MET-Inhibitoren: Nach vielversprechenden Resultaten aus Phase-II-Studien werden derzeit sowohl ein monoklonaler Antikörper als auch ein Tyrosinkinaseinhibitor in Zulassungsstudien getestet [11].

Diese Daten zeigen, dass das NSCLC von einer eher stigmatisierten Tumorentität zu einem Vorreiter in der zielgerichteten Therapie solider Tumoren geworden ist. Nach der Zulassung von Crizotinib wird bei etwa 15% der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium eine zielgerichtete Therapie möglich sein. Der Vorteil ist eine deutlich erhöhte Effektivität bei verändertem und, im Vergleich zur Chemotherapie, günstigerem Nebenwirkungsprofil.

Auch für Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist mit der Amplifikation von FGFR1 (Fibroblast Growth Factor

Zielstruktur	Mutationshäufigkeit	Inhibitoren
EGFR	10% – 50%	– Afatinib – Gefitinib – Erlotinib – PF-002998041
FGFR1	10% beim PECA amplifiziert	– BIBF 1120 – Brivanib – PD173074
HER2	3% – 5%	– Afatinib – Lapatinib – Trastuzumab
EML4-ALK	4%	– Crizotinib
PI3K	4%	– GDC0941 – BKM120 – XL147
MET	3%	– MetMab – Tivantinib – Crizotinib
BRAF	2% – 3%	– Vemurafenib – Sorafenib
AKT	2%	– GSK2110183 – MK 2206

AKT=v-akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog; BRAF=B-Homolog des Raf-Proteins (rapidly growing fibrosarcoma); EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; EML4-ALK=Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase; FGFR1=Fibroblast Growth Factor Receptor 1; HER2=Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; MET=Hepatocyte Growth Factor Receptor; PECA=Plattenepithelkarzinom; PI3K=Phosphoinositide-3-Kinase

**Tabelle 1 ▶ Beispiele molekularer Zielstrukturen bei Patienten mit NSCLC und deren potenzieller Inhibitoren**

Receptor 1) ein vielversprechendes Zielmolekül identifiziert worden [12]. Die enorm schnelle Entwicklung von Crizotinib mit der Zeitspanne von vier Jahren vom Nachweis der Translokation bis zur Zulassung der Substanz in den USA und die weitere Identifikation von Treiber-Mutationen lässt es möglich erscheinen, dass in den nächsten Jahren weitere Optionen zur personalisierten Therapie bei Patienten mit NSCLC entwickelt werden. ■

## Literatur

- [1] Schiller JH et al. (2002) N Engl J Med 346: 92–98
- [2] Carney DN (2002) N Engl J Med 346: 126–128
- [3] Demetri GD et al. (2002) N Engl J Med 347: 472–480
- [4] Lynch TJ et al. (2004) N Engl J Med 350: 2129–2139
- [5] Mok TS et al. (2009) N Engl J Med 361: 947–957
- [6] Pirker R et al. (2009) Lancet 373: 1525–1531
- [7] Pirker R et al. (2012) Lancet Oncol 13: 33–42
- [8] Soda M et al. (2007) Nature 448: 561–566
- [9] Kwak EL et al. (2010) N Engl J Med 363: 1693–1703
- [10] Pietanza MC et al. (2011) J Clin Oncol 29 (Suppl): #7587 und poster presentation
- [11] Sequist LV et al. (2011) J Clin Oncol 29: 3307–3315
- [12] Weiss J et al. (2010) Sci Transl Med 2: 62ra93



# Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom

**Dr. Anne C. Regierer und Prof. Dr. Kurt Possinger, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Campus Mitte, Berlin**

**In den vergangenen Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Unterscheidung molekularer Subtypen des Mammakarzinoms zur Therapieoptimierung notwendig ist [1]. So werden Luminal A-Tumoren, Luminal B/HER2-negative, Luminal B/HER2-positive, HER2-positive und Basal-like-Tumoren unterschieden, die jeweils verschiedene therapeutische Ansätze erforderlich machen (Tabelle 1).**

Zunehmend werden Strukturen identifiziert, die mit zielgerichtet wirkenden Medikamenten spezifisch angegriffen werden können. Etablierte Zielstrukturen in der Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind ER (Estrogen Receptor), PgR (Progesterone Receptor), HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Zahlreiche Substanzen, die gegen eine Vielzahl von Zielstrukturen gerichtet sind, werden zurzeit in klinischen Studien untersucht, wie zum Beispiel Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) und PARP (Poly-ADP-Ribose Polymerase) sowie Multi-tyrosinkinaseinhibitoren, anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)- und anti-IGF-1R (Insuline-like Growth Factor 1 Receptor)-Therapien.

## Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie des Mammakarzinoms ist die älteste zielgerichtete Therapie. Sie zeichnet sich durch eine hohe Effektivität bei geringer Toxizität aus. Eine adjuvante endokrine Therapie ist bei nahezu allen Hormonrezeptor-positiven Tumoren indiziert. Nur bei Patientinnen mit sehr niedrigem Rezidivrisiko kann die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung gegen eine endokrine Therapie sprechen.

Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen für fünf Jahre oder die Kombination aus medikamentöser Ovarsuppression mittels eines Analogon von GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) für zwei Jahre sowie Tamoxifen für fünf Jahre weiterhin der Therapiestandard. Bei Kontraindikationen gegen Ta-

moxifen kann entweder ein GnRH-Analogon alleine oder in Kombination mit einem Aromatasehemmer der dritten Generation eingesetzt werden [2].

Bei postmenopausalen Patientinnen ist die Therapie mit Aromatasehemmern inzwischen neuer Behandlungsstandard, wobei alle drei Aromatasehemmer der dritten Generation (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) eine vergleichbare Wirksamkeit haben. Die Wirksamkeit von Exemestan konnte zum Beispiel in einem Langzeit-Follow-up der Studie IES (Intergroup Exemestane Study) gezeigt werden [3]. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Aromatasehemmer ist die alleinige Therapie mit Tamoxifen eine wirksame Behandlungsoption.

Es wird immer noch kontrovers diskutiert, welches Schema der endokrinen Therapie für die jeweilige Mammakarzinompatientin die optimale Wahl ist. Ein mögliches Auswahlkriterium können die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie BIG (Breast International Group)-1-98 sein, bei der für die Niedrigrisikogruppe kein Unterschied zwischen Tamoxifen und einem Aromatasehemmer beobachtet wurde [4]. Nur bei Patientinnen mit intermediärem bzw. hohem Risiko wurde ein deutlicher Vorteil zugunsten von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen ermittelt.

Bei Patientinnen in der palliativen Situation ist der Goldstandard in der Erstlinientherapie ein Aromatasehemmer der dritten Generation. Anschließend kann Tamoxifen, ein anderer Aromatasehemmer oder Fulvestrant eingesetzt werden. Bei der Wahl der Erstlinientherapie ist auch die adjuvante Vortherapie zu berücksichtigen. Bei einem länger als ein Jahr andauernden rezidivfreien Intervall wird davon ausgegangen, dass keine Resistenz gegen die eingesetzte Substanz besteht, sodass diese erneut indiziert sein kann.

Die Kombination einer endokrinen Behandlung mit neueren zielgerichtet wirkenden Therapien wird derzeit in mehreren Studien untersucht. Eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens



von 4,1 Monaten auf 10,6 Monate (Hazard Ratio 0,36; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI] 0,27–0,47;  $p < 0,001$ ) wurde zum Beispiel durch die Kombination eines Aromatasehemmers mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus in der Studie BOLERO (Breast Cancer Trials of oral Everolimus)-2 erreicht [5]. Auch die Kombination von Tamoxifen und Everolimus führte zu einem deutlichen Vorteil in der Studie TAMRAD (Tamoxifen and RAD001) [6].

## anti-HER2-Therapie

Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen HER2/neu, gehört zur Standardtherapie bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Tumor. Noch nicht endgültig geklärt sind u. a. der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, die wirksamste Kombination mit einer Chemotherapie sowie das Vorgehen bei Patientinnen mit einer Niedrigrisikokonstellation. Der gleichzeitige Beginn der Behandlung mit Trastuzumab und der Chemotherapie scheint jedoch mehr Vorteile für die Patientinnen zu haben, als eine sequentielle Gabe, darauf deuten die Ergebnisse einer Phase-III-Studie der NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) hin [7].

Aufgrund der bekannten Kardiotoxizität von Trastuzumab und Anthrazyklinen wurde die Anthrazyklin-freie Kombination Docetaxel/Carboplatin plus Trastuzumab (TCH) mit der Kombination Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (AC-T) mit bzw. ohne Trastuzumab verglichen [8]. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen mit Trastuzumab bezüglich der Wirksamkeit beobachtet: Das geschätzte krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren betrug 81% und das Gesamtüberleben 91% unter TCH verglichen mit 84% bzw. 92% unter AC-T plus Trastuzumab. Da die Anthrazyklin-haltige Therapie deutlich toxischer war, kann die Kombination Docetaxel/Carboplatin plus Trastuzumab eine Alternative zu den klassischen Schemata sein. Die Analyse des Gens TOP2A (Topoisomerase II alpha), das bei 35% der HER2-positiven Tumoren ko-amplifiziert wird, ergab in dieser Studie keinen Vorteil durch Trastuzumab bei Vorliegen einer Ko-Amplifikation, sodass bei Patientinnen mit TOP2A-Ko-Amplifikation auf Trastuzumab verzichtet werden könnte.

Bei Mammakarzinompatientinnen mit Niedrigrisikokonstellation (pT1a/b, pN0) gibt es keinen Konsens zur optimalen Behandlung. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung muss vor allem das individuelle Risiko für kardiale Ereignisse abgeschätzt werden [9]. Da keine Daten zur Therapie mit Trastuzumab ohne Chemotherapie bzw. zur Kombination von Trastuzumab mit einer endokrinen

Tumorsubtyp	immunhistologische Tumoreigenschaften
Luminal A	– ER und/oder PgR positiv – HER2 negativ – ki-67 niedrig
Luminal B/HER2 negativ	– ER und/oder PgR positiv – HER2 negativ – ki-67 hoch
Luminal B/HER2 positiv	– ER und/oder PgR positiv – HER2 positiv – jeder ki-67-Wert
HER2 positiv	– ER und PgR negativ – HER2 positiv
Basal-like	– ER und PgR negativ – HER2 negativ

ER=Estrogen Receptor; HER2=Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PgR=Progesterone Receptor

**Tabelle 1 ▶ Einteilung der Mammakarzinome in fünf Subtypen (modifiziert nach [2])**

Therapie bei Patientinnen in der adjuvanten Situation vorliegen, ist die beste Vorgehensweise bei diesen Patientinnen mit Hormonrezeptor-/HER2-positivem Tumor weiterhin ungeklärt.

Bei Patientinnen mit HER2-positivem Tumor in der palliativen Situation ist der Einsatz von Trastuzumab ebenfalls Standard. Die übliche Erstlinientherapie ist eine Kombination aus Docetaxel und Trastuzumab. Für die kombinierte Gabe von Vinorelbin und Trastuzumab konnte die gleiche Wirksamkeit bei einer besseren Verträglichkeit gezeigt werden, sodass dies eine Alternative für die Erstlinientherapie ist [10].

Da nach einiger Zeit bei fast allen Patientinnen eine Tumorprogression auftritt, wird nach Möglichkeiten für eine effektivere HER2-Blockade gesucht. Hierbei scheint eine synergistische Wirkung mit einer zusätzlichen Blockade durch andere HER2-Epitope zu bestehen. Durch die Kombination von Docetaxel, Trastuzumab und Pertuzumab konnte die progressionsfreie Zeit für die Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom im Vergleich zu Docetaxel, Trastuzumab und Placebo von 12,4 Monaten auf 18,5 Monate erhöht werden (Hazard Ratio 0,62; 95-%-KI 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ) [11].

Eine weitere vielversprechende Option in der Behandlung bei Patientinnen mit HER2-positivem Tumor ist die Kopplung von Trastuzumab mit zytostatisch wirksamen Substanzen. So konnte beispielsweise in einer Phase-II-Studie mit einem Follow-up von  $\geq 12$  Monaten eine Ansprechrates von 25,9% bei 112 Patientinnen mit Tumorprogression nach Trastu-

zumab- und Chemotherapie mit Trastuzumab-DM1, einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und Emtansin, erreicht werden [12].

Mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib, der an der intrazellulären Domäne von HER2 und EGFR (=HER1) angreift, wird die Signaltransduktion der Tumorzellen reversibel inhibiert. Die Wirksamkeit von Lapatinib bei Patientinnen mit HER2-positivem, fortgeschrittenem Tumor wurde sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch mit einer Hormontherapie nachgewiesen [13–15]. Auch durch eine duale HER2-Blockade mithilfe der Kombination von Trastuzumab mit Lapatinib konnte das progressionsfreie Überleben der Patientinnen deutlich verlängert werden im Vergleich zur Lapatinib-Monotherapie (Hazard Ratio 0,73; 95%-KI 0,57–0,93;  $p=0,008$ ) [16].

### anti-VEGF-Therapie

Der Stellenwert von anti-angiogenetisch wirkenden Substanzen, wie beispielsweise Bevacizumab, ist bei Mammakarzinompatientinnen weiterhin umstritten, insbesondere da die FDA (Food and Drug Administration) im Gegensatz zur EMA (European Medicines Agency) die Zulassung für Bevacizumab bei Patientinnen mit Mammakarzinom wieder entzogen hat. In Deutschland ist Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin für die Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen.

### Neuere Substanzen

Eine vielversprechende neue Substanzklasse sind u. a. PARP-Inhibitoren, die in die DNA-Reparaturmechanismen eingreifen. Da bei Tumoren mit BRCA1 (Breast Cancer 1)- oder BRCA2-Mutationen und triple-negativen Tumoren diese Reparaturmechanismen gestört sind, konnte bei der entsprechenden Patientinnensubgruppe eine gute Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in Phase-II-Studien beobachtet werden, zum Beispiel bei 123 Patientinnen, die Iniparib plus Chemotherapie erhielten [z. B. 17].

### Fazit

Zahlreiche neue Substanzen befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung bzw. ergänzen bereits die therapeutischen Möglichkeiten. Zugelassene zielgerichtet wirkende Medikamente sind Trastuzumab, Lapatinib und Bevacizumab neben den bekannten Antihormontherapeutika.

Aufgrund der molekularen Klassifikation des Mammakarzinoms in fünf Subgruppen setzt sich zunehmend

die Erkenntnis durch, dass die systemische Therapie für jede Patientin individuell ausgewählt werden sollte. Zusätzlich zu den molekularen und histologischen Besonderheiten des jeweiligen Tumors müssen patientenbezogene Faktoren, wie zum Beispiel Komorbiditäten, Adipositas, Organfunktionen und Patientenpräferenzen, berücksichtigt werden. Um eine weitere Verbesserung der Behandlung jeder einzelnen Patientin zu gewährleisten, sind Therapieoptimierungsstudien notwendig, in denen die Bedeutung der Einteilung in Subgruppen aufgrund der molekularen Tumoreigenschaften für eine optimale Therapieauswahl prospektiv evaluiert werden. Mit der zunehmenden Individualisierung der systemischen Therapie besteht die Möglichkeit für eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit der Behandlung sowie die Möglichkeit, Patientinnengruppen zu identifizieren, für die bestimmte Therapiemodalitäten nicht wirksam sind, was dazu beiträgt, unnötige Toxizitäten zu vermeiden und auch Kosten einzusparen. ■

### Literatur

- [1] Perou CM et al. (2000) *Nature* 406: 747–752
- [2] Goldhirsch A et al. (2011) *Ann Oncol* 22: 1736–1747
- [3] Bliss JM et al. (2012) *J Clin Oncol* 30: 709–717
- [4] Viale G et al. (2011) *Ann Oncol* 22: 2201–2207
- [5] Baselga J et al. (2012) *N Engl J Med* 366: 520–529
- [6] Bourgier C et al. (2011) *Eur J Cancer Suppl* 47 (Suppl 2): #5005
- [7] Perez EA et al. (2011) *J Clin Oncol* 29: 4491–4497
- [8] Slamon D et al. (2011) *N Engl J Med* 365: 1273–1283
- [9] Kelly CM et al. (2011) *Ann Oncol* 22: 2387–2393
- [10] Andersson M et al. (2011) *J Clin Oncol* 29: 264–271
- [11] Baselga J et al. (2012) *N Engl J Med* 366: 109–119
- [12] Burris HA 3rd et al. (2011) *J Clin Oncol* 29: 398–405
- [13] Geyer CE et al. (2006) *N Engl J Med* 355: 2733–2743
- [14] Di Leo A et al. (2008) *J Clin Oncol* 26: 5544–5552
- [15] Johnston S et al. (2009) *J Clin Oncol* 27: 5538–5546
- [16] Blackwell KL et al. (2010) *J Clin Oncol* 28: 1124–1130
- [17] O’Shaughnessy J et al. (2011) *N Engl J Med* 364: 205–214

# Zielgerichtete Therapien beim malignen Melanom



Interview mit  
Prof. Dr. Dirk Schadendorf,  
Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie,  
Universitätsklinikum Essen

**Seit kurzem sind zwei neue wirksame Substanzen für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem malignem Melanom verfügbar. Den Stellenwert dieser Therapieansätze erläutert Professor Dirk Schadendorf, Essen.**

■ **Welchen Stellenwert hat derzeit die Behandlung mit zielgerichtet wirkenden Substanzen bei Patienten mit malignem Melanom?**

**Schadendorf:** Seit mehr als 30 Jahren haben wir erstmals neu zugelassene Substanzen zur Behandlung der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom – den anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)-Antikörper Ipilimumab und Vemurafenib, einen Inhibitor von mutiertem BRAF (B-Homolog des Raf-Proteins (rapidly growing fibrosarcoma)). Der Einsatz von Vemurafenib ist ein wichtiger Fortschritt in der Therapie bei Patienten mit malignem Melanom, da es sich um eine zielgerichtet wirkende Substanz handelt, die auch für die Erstlinientherapie geeignet ist. Ipilimumab ist in Europa für die Zweit- bzw. Drittlinientherapie von Patienten mit kutanen Melanomen zugelassen.

■ **Welchen Vorteil hat die zielgerichtet wirkende Therapie im Vergleich zur bislang etablierten Behandlung?**

**Schadendorf:** In der Vergangenheit haben wir die Patienten mit metastasiertem malignem Melanom relativ unspezifisch mit Zytostatika und Zytokinen behandelt, ohne dass in klinischen Studien ein Überlebensvorteil unter dieser Therapie nachgewiesen wurde. Mit

Vemurafenib ist nun erstmals eine Substanz verfügbar, mit der in einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit der behandelten Patienten beobachtet wurde [1]. Gleichzeitig ist das Nebenwirkungsspektrum deutlich moderater als das der Chemotherapie. Das Besondere ist darüber hinaus, dass wir mit der BRAF-Mutation einen spezifischen Angriffspunkt für die Therapie haben. Eine BRAF-Mutation liegt bei etwa 50% der Patienten mit malignem Melanom vor und hat eine wichtige Bedeutung bei der Zellproliferation des malignen Melanoms. Indem Vemurafenib diesen, für die Tumorphagenese wichtigen Signalweg unterbricht, wird die übermäßige Zellproliferation gehemmt. Es ist beeindruckend zu beobachten, wie die Patienten innerhalb weniger Tage die Wirkung des Medikaments spüren.

■ **Ist eine zielgerichtet wirkende Therapie auch bei Patienten mit früheren Stadien der Erkrankung, zum Beispiel bei Patienten mit manifester Lymphknotenmetastasierung, denkbar?**

**Schadendorf:** Zu diesem Aspekt gibt es derzeit noch keine Daten. Es ist allerdings eine entsprechende Studie geplant, von der wir hoffen, dass sie in der zweiten Jahreshälfte begonnen werden kann. Patienten mit manifester Lymphknotenmetastasierung haben zum Teil ein hohes Rezidivrisiko. Möglicherweise gelingt es mit dem frühzeitigen Einsatz zielgerichtet wirkender Medikamente bei einigen dieser Patienten die Metastasierung, d. h. das Fortschreiten der Melanomerkrankung, zu verhindern oder hinauszuzögern.

■ **Warum sprechen nicht alle Patienten mit BRAF-Mutation auf Vemurafenib an?**

**Schadendorf:** Die Resistenzentwicklung unter Vemurafenib-Therapie bei einigen Patienten ist ein wichtiger Bereich in der aktuellen Forschung. Bislang wissen wir nur, dass die BRAF-Mutation bei Patienten mit entsprechender Resistenz weiterhin besteht. Es ist daher denkbar, dass im Tumor andere Prozesse initiiert und evtl. andere Konstellationen – zum Beispiel bislang inaktive Moleküle – aktiviert

werden, die eine erneute Proliferation des Tumors zur Folge haben. Möglicherweise sind auch weitere genetische Veränderungen involviert und ausschlaggebend dafür, wie lange ein Patient von der BRAF-Hemmung profitiert. Wir wissen zum Beispiel, dass eine Mutation des Gens PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) vorwiegend zusammen mit einer BRAF-Mutation vorkommt.

■ **Worauf muss beim Einsatz von Vemurafenib im klinischen Alltag geachtet werden?**

**Schadendorf:** Im Vergleich zur Chemotherapie ist Vemurafenib gut verträglich. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten. Es sollte auf dermatologische Veränderungen geachtet werden,

die während der ersten vier bis acht Wochen bei etwa 40% der Patienten auftreten. Die Haut kann trockener werden. Bei bis zu 25% der Patienten beobach-

ten wir kutane Plattenepithelkarzinome, die in den meisten Fällen durch lokale Exzisionen behandelt werden können. Außerdem müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass eine deutlich erhöhte Licht- und Sonnenempfindlichkeit besteht und sie sich entsprechend schützen müssen. Einige Patienten entwickeln Arthritis-ähnliche Symptome mit Gelenkschmerzen und Schwellungen bis hin zu Fieber. Mit einem COX-2 (Cyclooxygenase-2)-Inhibitor lassen sich diese Symptome jedoch gut behandeln. Zu achten ist außerdem auf eine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm.

■ **Welchen Stellenwert hat die Mutationsdiagnostik bei Patienten mit malignem Melanom?**

**Schadendorf:** Eine qualitätsgesicherte Mutationsdiagnostik ist von essenzieller Bedeutung, um zuverlässig Patienten zu identifizieren, die von der Therapie mit Vemurafenib profitieren können. In den USA ist Vemurafenib zusammen mit dem Cobas-Mutationstest zugelassen. Der Mutationstest wurde in klinischen Studien und im Expanded-Access-Programm validiert. In Europa ist die Zulassung unabhängig von diesem Test. Am Universitätsklinikum in Essen führen wir die Mutationstestung ohne den Cobas-Test durch, da bei diesem das erkannte Mutationsspektrum eingeschränkt ist. Selbstverständlich muss die Testung – unabhängig vom Testverfahren – quali-

tätsgesichert erfolgen. Die DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie) und die DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) haben daher Ringversuche initiiert, um Qualitätsstandards zu definieren und regelmäßig zu überprüfen. Die Mutationstestung sollte in Laboren durchgeführt werden, die an diesen Ringversuchen teilnehmen.

■ **Bei welchen Melanopatienten sollten Mutationstests durchgeführt werden?**

**Schadendorf:** Alle Patienten mit Melanom im Stadium IV sollten getestet werden. In der neuen S3-Leitlinie soll zudem empfohlen werden, die Testung bereits bei Hochrisikopatienten mit Melanom im Stadium III vorzunehmen, um gegebenenfalls das Testergebnis ohne eine zeitliche Verzögerung vorliegen zu haben.

Die BRAF-Mutation scheint sehr stabil zu sein. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Änderung des Mutationsstatus extrem selten ist und bei weniger als 1% der Patienten vorkommt. Für den klinischen Alltag empfehle ich derzeit, ab dem Stadium IIC einen Mutationstest durchzuführen.

■ **Welche weiteren Substanzen zur zielgerichtet wirkenden Behandlung bei Patienten mit malignem Melanom befinden sich derzeit in der Evaluierung?**

**Schadendorf:** In der Phase III der klinischen Prüfung befinden sich ein weiterer BRAF- und ein MEK-Inhibitor. Der MEK-Inhibitor wäre eine wichtige Erweiterung des Therapiespektrums, da er für Patienten mit Progression unter einer BRAF-Inhibition eine Therapiealternative sein könnte. Zudem ist er ein potenzieller Kombinationspartner für Vemurafenib.

Außerdem laufen klinische Studien mit verschiedenen Inhibitoren von C-KIT (Stammzellfaktorrezeptor) bei Patienten mit C-KIT-mutiertem malignem Melanom mit etwa 5% nicht sehr hoch. Weitere wichtige Optionen, die in klinischen Studien validiert werden müssen, sind Kombinationstherapien, wie beispielsweise die Kombination von Vemurafenib und Ipilimumab.

Darüber hinaus laufen kleinere Studien bei Patienten mit Mutation in N-RAS (Neuroblastoma-RAS Viral Oncogene Homolog), der zweiten großen Patientengruppe mit malignem Melanom. ■

„Mit dem verfügbaren BRAF-Inhibitor konnte erstmal in einer Phase-III-Studie eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten erreicht werden.“

**Literatur**

- [1] Chapman PB et al. (2011) N Engl J Med 364: 2507–2516

# Erfolgreiche CD34+-Mobilisierung auch bei älteren Spendern möglich

38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 28th Meeting of the EBMT Nurses Group, 11th Meeting of the EBMT Data Management Group, Genf/Schweiz, 1. bis 4. April 2012

**Aktuellen Daten zufolge, die beim diesjährigen Meeting der EBMT vorgestellt wurden, können mit Lenograstim unabhängig vom Spenderalter zuverlässig ausreichend viele hämatopoetische Stammzellen (HSZ) für eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei Familienspendern mobilisiert werden [1].**

Für eine allogene SZT werden gesunde Spender benötigt, bei denen eine ausreichende Menge von HSZ mobilisiert werden kann. In Italien gibt es daher für HSZ-Spender eine Altersgrenze von 55 Jahren. Ob auch bei Spendern im Alter von >55 Jahren eine erfolgreiche HSZ-Mobilisierung möglich ist, wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe bei 231 verwandten Spendern untersucht [1]. 185 der Spender waren <55 Jahre (mittel 40,6 Jahre) und 46 Spender >55 Jahre (mittel 59,6 Jahre) alt. Für die Mobilisierung wurde der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) Lenograstim eingesetzt.

## Mobilisierung altersunabhängig

Die beiden Spendergruppen waren mit Ausnahme des Alters vergleichbar. Das Alter hatte keinen Einfluss auf den Erfolg der HSZ-Mobilisierung ( $>4 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG): Bei 60% der jüngeren und 54% der älteren Spender wurden bereits bei der ersten Aphaese ausreichend CD34+-Zellen mobilisiert. Unterschiede gab es bei der Anzahl der CD34+-Zellen ( $p=0,01$ ) und der Leukozyten ( $p<0,05$ ), die an Tag 4 bzw. Tag 4+5 bei den jüngeren Spendern höher lagen. Insgesamt wurde die Mobilisierung von allen Spen-

dem gut vertragen. Lediglich bei den jüngeren Spendern traten häufiger moderate bis schwerwiegende Knochenschmerzen auf (40% versus 22%;  $p=0,015$ ). Nur bei einem der >55-jährigen Spender war die HSZ-Mobilisierung zu gering im Vergleich zu fünf <55-jährigen Spendern ( $<2 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG). Das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von  $87 \pm 45$  Monaten (<55 Jahre) bzw.  $80 \pm 49$  Monaten (>55 Jahre) nicht erhöht. Die Altersgrenze von 55 Jahren für HSZ-Spender sollte nach Ansicht der Arbeitsgruppe überdacht werden.

## Autologe SZT: prädiktive Faktoren für unzureichende Mobilisierung

Die autologe SZT ist bei verschiedenen Indikationen eine Therapieoption. In zwei retrospektiven Untersuchungen konnten jeweils mittels einer multivariaten Analyse prädiktive Faktoren identifiziert werden, die auf eine unzureichende HSZ-Mobilisierung hindeuten [2, 3]. In einer italienischen Untersuchung bei insgesamt 388 Lymphompatienten bzw. 415 Mobilisierungen peripherer Blutstammzellen betrug die Rate fehlgeschlagener Mobilisierungsversuche ( $<2 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG) 14,2% [2]. Unabhängige prädiktive Faktoren waren dabei der Einsatz von Cyclophosphamid beim Mobilisierungsregime, die Anzahl zirkulierender CD34+-Zellen sowie die CD34+/Leukozyten-Ratio (**Tabelle 1**). In der zweiten Untersuchung aus Spanien bei insgesamt 287 Patienten mit Lymphom oder multiplem Myelom ergab sich mit 25% eine deutlich höhere Prävalenz schlechter Mobilisierer ( $<2 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg KG) [3]. Als prädiktive Faktoren wurden die Diagnose eines Lymphoms, die Vorbehandlung mit Purinanaloga sowie die Anzahl vorangegangener Chemotherapien ( $\geq 3$ ) identifiziert. Ungünstig waren außerdem eine niedrige Anzahl an Thrombozyten sowie eine CD34+-Zellzahl von  $<13,8/\mu\text{L}$  im Blutplasma. ■

Rossi G et al.	Sancho JM et al.
– Cyclophosphamid (Mobilisierungsregime)	– Diagnose Lymphom
– niedrige Anzahl zirkulierender CD34+-Zellen	– Vorbehandlung mit Purinanaloga
– niedrige CD34+/Leukozyten-Ratio	– Anzahl vorangegangener Chemotherapien ( $\geq 3$ )
	– niedrige Thrombozytenanzahl
	– niedrige Anzahl zirkulierender CD34+-Zellen

**Tabelle 1 ▶ Prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Risiko einer geringen CD34+-Mobilisierung ( $<2 \times 10^6$  Zellen/kg KG) (modifiziert nach [2, 3])**

## Literatur

- [1] Martino M et al. (2012) Bone Marrow Transplant 47 (Suppl 1): S295, #P827
- [2] Rossi G et al. (2012) Bone Marrow Transplant 47 (Suppl 1): S22, #O137
- [3] Sancho JM et al. (2012) Bone Marrow Transplant 47 (Suppl 1): S240, #P718



# Management der Prophylaxe febriler Neutropenien

**Eine febrile Neutropenie (FN) führt zu Dosisreduktionen und/oder Intervallverlängerungen der Chemotherapie und kann den Erfolg der Behandlung gefährden. Ob eine Prophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erfolgt, ist trotz vorliegenden Leitlinien ebenso wie die Wahl des verwendeten G-CSF eine wichtige individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes [1].**

Am häufigsten treten FN während der ersten Chemotherapiezyklen auf. Eine Prävention durch eine G-CSF-Gabe reduziert sowohl die Anzahl der Krankenhauseinweisungen als auch den Einsatz von Antibiotika und somit die hohen, mit diesen Interventionen assoziierten Kosten.

Die Empfehlungen für eine primäre G-CSF-Prophylaxe sind bei den verschiedenen Leitlinien konsistent (empfohlen bei einem FN-Risiko von >20%; optional bei einem FN-Risiko von 10% bis 20%; nicht empfohlen bei einem FN-Risiko von <10%) [z. B. 2]. Die Entscheidung für eine G-CSF-Gabe hängt jedoch von der individuellen klinischen Beurteilung des jeweiligen Arztes ab, da dieser die Risikoeinschätzung für eine FN vornimmt, aus der sich schließlich die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe ableitet [1].

Das native, humane G-CSF ist ein Glykoprotein (**Abbildung 1**). Für eine Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Neutropenie sind verschiedene G-CSF-Prä-

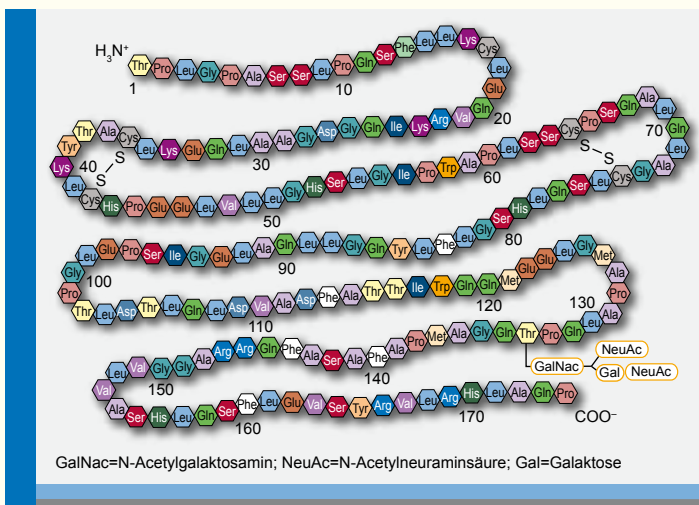
parate verfügbar, von denen Lenograstim glykosyliert und hinsichtlich der Aminosäuresequenz und -anzahl mit dem nativen G-CSF identisch ist [1]. Für die tägliche Gabe steht neben dem glykosylierten Lenograstim das nicht-glykosylierte, in Bakterien hergestellte Filgrastim zur Verfügung. Da die spezifische Aktivität von Lenograstim im Vergleich zu der von Filgrastim um 27% höher ist (127.760 IE/μg versus 100.000 IE/μg), enthält die Spritze Lenograstim 34 Mio. IE/ml die Wirkstoffmenge von 263 μg und die Spritze mit 30 Mio. IE Filgrastim 300 μg Wirkstoff.

Die Glykosylierung von G-CSF führt zu verschiedenen Vorteilen, auch hinsichtlich der Pharmakodynamik [1]. Lenograstim ist stabiler bei pH-Wert-Veränderungen sowie Temperaturschwankungen und weniger angreifbar durch Proteolyse im Vergleich zu Filgrastim. Auch die Lagerungsbedingungen der Arzneimittel unterscheiden sich (Lenograstim kann bei bis zu 30°C, Filgrastim bei 2°C bis 8°C gelagert werden).

Die Wirkung von glykosyliertem und nicht-glykosyliertem G-CSF unterscheidet sich außerdem in Bezug auf die Neutrophilenfunktion [1]. Bei Neutrophilen, die in vitro mit Filgrastim behandelt wurden, konnten eine Reduktion der Motilität, morphologische Abnormitäten, eine erhöhte Aktinpolymerisation und, bedingt durch diese Veränderungen, eine reduzierte Chemotaxis sowie eine reduzierte Fähigkeit auf weitere Stimulationen zu reagieren beobachtet werden.

## Fazit

Alle genannten Aspekte, die publizierten Daten zu Unterschieden der G-CSF-Präparate, zur Wirksamkeit, Effektivität und Sicherheit sollten bei der Entscheidung für den G-CSF-Einsatz bei jedem Patienten berücksichtigt werden. Insbesondere gilt dies für Patienten in Therapiesituationen mit höherem Risiko für eine FN, wie beispielsweise bei einer adjuvanten oder dosisdichten Chemotherapie bei Patienten mit soliden Tumoren, Lymphomen bzw. Myelomen, sowie für ältere Patienten. ■



## Chugai Science Award 2011

# GVL nach spätem adoptiven Transfer allogener CD8<sup>+</sup>-Zellen durch PD-L1-Blockade

SERVICE

Wolfgang Koestner, Hannover, wurde für seine Arbeit zum adoptiven Transfer Tumor-reaktiver T-Zellen nach allogener Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) mit dem Chugai Science Award 2011 ausgezeichnet. Der Preis wird jährlich auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation verliehen.



Abbildung ▶ Preisverleihung – Gerhard Ehninger (links) und Wolfgang Koestner (rechts)

Wolfgang Koestner et al. untersuchten den Effekt eines frühen und späten adoptiven Transfers genmodifizierter T-Zellen nach allogener HSZT auf die Graft-versus-Leukämie-Reaktion (GVL) im Mausmodell [1].

Bei der allogenen HSZT sind T-Zellen des Spenders in die antileukämischen Effekte involviert, können jedoch auch zu Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD) führen. Die In-vivo-Persistenz der transformierten T-Zellen ist zudem limitiert.

Koestner et al. zeigten, dass bei Verwendung von T-Zellen mit Major Histocompatibility Complex (MHC)-Mismatch die in vivo-Lebensdauer der T-Zellen verlängert ist. Auch die Zeitspanne der T-Zell-Gabe nach der Transplantation ist für deren Effekt relevant. Die Funktion der T-Zellen bei der GVL bzw. GvHD kann über die Blockade von PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) modifiziert werden. Diese Daten weisen darauf hin, dass das therapeutische Fenster zwischen GVL und GvHD vergrößert werden kann.

## Chugai Science Award 2012

Der Chugai Science Award 2012 wird im Rahmen des Dresdner Symposiums für Hämatologie und Onkologie (DSHO) am 8.9.2012 verliehen.

### Literatur

- [1] Koestner W et al. (2011) PD-L1 blockade effectively restores strong graft-versus-leukemia effects without graft-versus-host disease after delayed adoptive transfer of T-cell receptor gene-engineered allogeneic CD8<sup>+</sup> T cells. *Blood* 117: 1030–1041

## EDITORIAL BOARD

- Basara, Nadežda**,  
Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus St. Franziskus-Hospital, Flensburg
- Ehninger, Gerhard**,  
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Ho, Anthony D.**,  
Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
- Link, Hartmut**,  
Medizinische Klinik I, Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern
- Schmitz, Norbert**,  
Abteilung Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- Schuler, Martin**,  
Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum Universitätsklinikum Essen
- Straka, Christian**,  
Abteilung Hämatologie und Onkologie, Schön Klinik Starnberger See, Berg

## IMPRESSUM

### Onkologisch 2/2012

#### Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,  
Frankfurt am Main

Springer Medizin

Springer-Verlag GmbH

Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe

Springer Science-Business Media.

#### Corporate Publishing Heidelberg:

Ulrike Hafner (Leitung),

Dr. Katharina Finis (verantwortlich),

Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,

Sonja Kauffmann, Dr. Claudia Krekeler,

Inge Kunzenbacher, Dr. Christine Leist,

Melanie Leshel, Dr. Sabine Lohrengel,

Dr. Ulrike Maronde, Dr. Annemarie Musch,

Dr. Monika Prinoth, Ingo Schröder,

Dr. Petra Stawinski, Dr. Carin Szostecki,

François Werner, Teresa Windelen

#### Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer-Verlag GmbH 2012

#### Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

online: [www.chugai-pharma.de](http://www.chugai-pharma.de)  
[www.onkodin.de](http://www.onkodin.de)

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.