

# Zielgerichtete Therapien: Thema mit Variationen

Bernhard C. Pestalozzi<sup>a</sup>, Frank Stenner<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

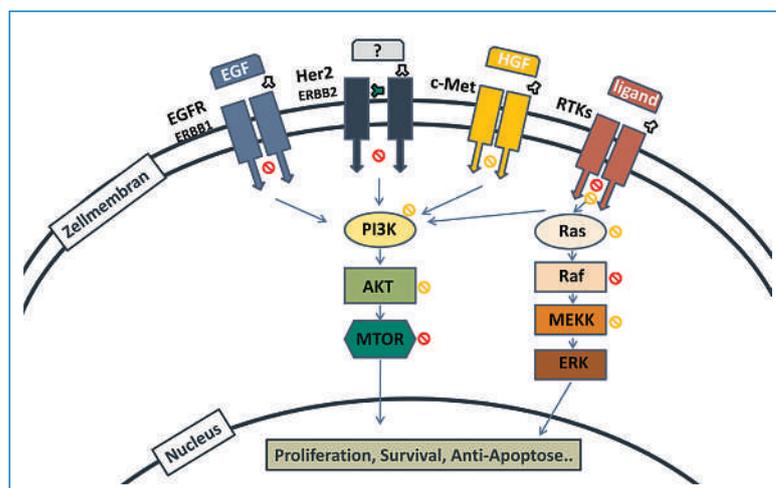
<sup>b</sup> Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

Die Onkologie entwickelt sich weiterhin sehr dynamisch, besonders bei den sogenannten zielgerichteten Therapien. Tumorerkrankungen werden nicht mehr nur nach dem Organ des Primärtumors, sondern zunehmend nach ihren molekularen Eigenschaften eingeteilt und behandelt. Beim Adenokarzinom der Lunge beispielsweise ist ganz entscheidend, ob die Tumorzellen eine aktivierende Mutation des Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) aufweisen, da sie dann auf einen EGFR-Inhibitor wie Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) oder Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) ansprechen. Falls eine Mutation des EML4-ALK-Gens vorliegt, reagieren die Tumorzellen auf den ALK-Kinase-Inhibitor Crizotinib (Xalkori<sup>®</sup>). In einer randomisierten Phase-III-Studie war Crizotinib einer Chemotherapie weit überlegen bezüglich progressionsfreiem Überleben (PFS) (Median 7,7 vs. 3,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,49) bei geringerer Toxizität. Leider liegen in Europa EGFR-Mutationen nur bei 12–15% und EML4-ALK-Mutationen bei 2–3% der Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen vor, und diese Tumoren betreffen fast nur Nichtraucher. Die Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie gegenüber einer herkömmlichen Chemotherapie ist beim Vorliegen der entsprechenden Mutation gewaltig. So kann bei «molekular selektierten» Patienten mit Adenokarzinom der Lunge eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten gegenüber knapp 12 Monaten bei nicht selektierten Kohorten erreicht werden [1].

## «Nibs» und «Mabs»

Diese Fortschritte beim Bronchuskarzinom wurden mit «Nibs» erzielt, kleinen Molekülen, die intrazelluläre Tyro-

sinkinase hemmen. Dagegen beruhen die Fortschritte beim HER2-positiven Mammakarzinom vorwiegend auf der Entwicklung von «Mabs», monoklonalen Antikörpern, die an die extrazellulären Domänen von Membranrezeptoren binden und vor allem über immunologische Vorgänge ihre Wirkung entfalten. Bei 20% der Mammakarzinome besteht eine Amplifikation bzw. Überexpression des HER2-Gens (human epithelial receptor 2), die zum malignen Phänotyp führt. Durch Bindung an HER2 verbessert Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) sowohl beim metastasierten als auch beim operierten frühen Mammakarzinom die Prognose erheblich. Neu wurde dieses Jahr Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>) zugelassen, das die Dimerisierung von HER2 mit Partner-Rezeptormolekülen verhindert (Abb. 1 ). In einer grossen placebo-kontrollierten randomisierten Vergleichsstudie war die Kombination Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms signifikant überlegen bezüglich progressionsfreiem Überleben (HR 0,62; medianes PFS verbessert von 12,4 auf 18,5 Monate) und Gesamtüberleben (HR 0,64) [2]. Eine zweite Variation der Antikörper-Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms beruht auf einer Weiterentwicklung des Trastuzumab. Dieses wurde über einen Linker mit einem Vinca-Toxin (Emtansine) verbunden, daraus entstand T-DM1 (Trastuzumab-Emtansine) (Abb. 2 ). Nach der Bindung des Trastuzumab an HER2 wird der Komplex T-DM1 durch Endozytose internalisiert. Durch die intrazellulären Lysosomen wird das Emtansine freigesetzt und blockiert die Mikrotubuli der gezielt getroffenen Krebszelle. Passend zu diesem Wirkmechanismus ist die Toxizität von T-DM1 gering. T-DM1 war deutlich wirksamer als der bisherige Standard der Zweitlinientherapie des HER2-positiven Mam-



**Abbildung 1**

Klinisch relevante Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK) und ihre Liganden.

Durchgestrichener Kreis: Inhibitor dieses Moleküls

Roter Kreis: Inhibitor bereits in klinischer Anwendung

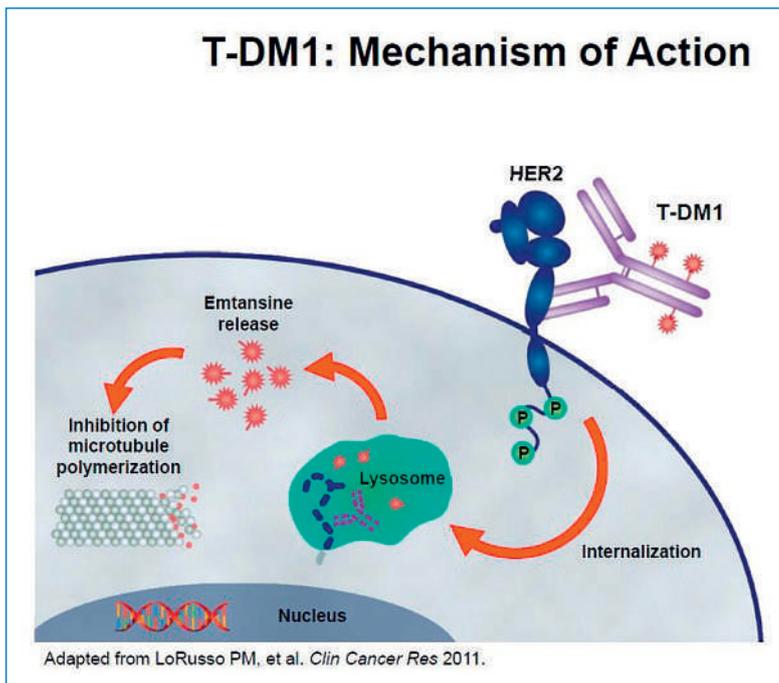
Gelber Kreis: Inhibitor in Studien oder Entwicklung

Umgekehrtes Y: Antikörper gegen RTK, welche die Bindung an Ligand und/oder Signalweiterleitung unterbrechen

Grünes Y: Pertuzumab, ein Antikörper, der die Dimerisierung von HER2-Rezeptoren unterbindet



Bernhard Pestalozzi

**Abbildung 2**

Der mit einem Chemotherapeutikum verbundene Antikörper T-DM1 bindet an den extrazellulären Teil des HER2-Rezeptors. Nach Internalisierung des Antikörper-Rezeptor-Komplexes wird das Mikrotubulingift Emtansin im sauren pH der Lysosomen vom Antikörper abgespalten und behindert nun die Mikrotubulinpolymerisation, was letztlich zum Zelltod führt.

makarzinoms, der Kombination Lapatinib/Capecitabine. Die Resultate der grossen randomisierten Vergleichsstudie wurden am onkologischen Jahreskongress (ASCO) in Chicago im Juni 2012 vorgestellt. Der Vorteil war signifikant im progressionsfreien Überleben (HR 0,65; medianes PFS von 6,4 auf 9,6 Monate verbessert) wie auch im Gesamtüberleben (HR 0,62) [3].

### Hemmung der Signaltransduktion

Diese positive Entwicklung in der Onkologie beruht auf Erkenntnissen und Fortschritten der Zellbiologie, vor allem auf dem Verständnis der Signaltransduktionswege, über die die Proliferationssignale von der Zellmembran in den Nucleus gelangen (Abb. 1). Auf dem Boden dieser initial zumeist akademischen Erkenntnisse entwickelte die Industrie Moleküle, die einzelne oder mehrere dieser Stationen der Signaltransduktion hemmen.

Zum einen gibt es Multi-Kinasen-Inhibitoren, die mehrere Kinasen hemmen, wie zum Beispiel Regorafenib

(Stivarga®). Dieser Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor zeigte eine gute Wirksamkeit in Studien bei gastrointestinalem Stromatumor (GIST) und beim vorbehandelten metastasierten kolorektalen Karzinom. Der alternative Entwicklungsweg ist die Erhöhung der Affinität der Kinase-Inhibitoren. Für das Nierenzellkarzinom wurden gleich zwei neue Tyrosinkinase-Inhibitoren für die 1. und 2. Behandlungslinie entwickelt (Tivozanib, noch ohne Handelsname, und Axitinib, Inlyta®). Gegenüber den bisherigen Tyrosinkinase-Inhibitoren haben sie gleichwertige Wirksamkeit und günstigere Nebenwirkungsprofile. Axitinib ist seit diesem Jahr in der Klinik verfügbar, Tivozanib steht kurz vor der Zulassung.

«Nibs» bewähren sich auch in Kombinationstherapien. So war die Kombination des mTOR-Inhibitors Everolimus (Afinitor®) mit dem Aromatasehemmer Exemestane (Aromasin®) beim metastasierten Mammakarzinom der alleinigen antihormonellen Therapie mit Exemestane signifikant überlegen [4].

Die Pipelines der Industrie sind voll mit Inhibitoren der Rezeptoren wie auch der Signalstationen PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK u.a. Die Palette der Kinase-Inhibitoren und ihrer Zielmoleküle wird von Jahr zu Jahr bunter. Es ist die Aufgabe der translationalen und klinischen Forschung, diese potentiellen Medikamente zu testen, geschickt zu kombinieren und allenfalls in die Klinik einzuführen. Angesichts der Redundanz der Aktivierungssignale und der mannigfachen, teilweise überlappenden Toxizitäten der Medikamente eine wahre Herkulesarbeit. Für unsere Patienten ergeben sich viele neue Möglichkeiten, für die klinische Forschung ist noch viel zu tun.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi  
Leitender Arzt  
Klinik für Onkologie  
UniversitätsSpital  
CH-8091 Zürich  
[bernhard.pestalozzi\[at\]jusz.ch](mailto:bernhard.pestalozzi[at]jusz.ch)

### Literatur

- 1 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *NEJM*. 2009;361(10):958–67. PubMed PMID: 19692684.
- 2 Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *NEJM*. 2012;366(2):109–19. PubMed PMID: 22149875.
- 3 Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtasine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–91.
- 4 Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sakhmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *NEJM*. 2012;366(6):520–9. PubMed PMID: 22149876.0