

SABCS

Neue „targeted therapies“ jenseits von Trastuzumab und Bevacizumab

Zum 32. Mal fand Mitte Dezember 2009 das San Antonio Breast Cancer Symposium statt. Es war diesmal stark geprägt von Translational-Research-Vorträgen, die neue Ziele für wirksame Therapien aufzeigten. Der folgende Artikel soll einen Überblick über die diesbezüglich relevanten Präsentationen geben.

PI3K/Akt/mTOR-Pathway

Im Rahmen des SABCS 2009 diskutierte William Sellers in der Plenary Lecture die Rolle des PI3K/Akt/mTOR-Pathways beim HER2-positiven Mammakarzinom, und er konnte zeigen, dass aktivierende PI3KCA-Mutationen, aber auch Loss-of-Function des Tumorsuppressorgens PTEN, mit Lapatinibresistenz in Verbindung zu bringen sind. Der duale mTOR-Inhibitor BEZ 235 scheint dies umgehen zu können. CJ Creighton (#31) konnte den komplizierten Zusammenhang von PI3K-nase-Pathway und dem Östrogenrezeptorstatus zeigen. Die Studie basierte auf der Hypothese, dass erhöhte PI3K-Aktivität den Östrogenrezeptorgehalt vermindert und somit eine endokrine Resistenz und Krankheitsprogression in hormonrezeptor positiven Mammakarzinomen verursacht. Er konnte nachweisen, dass beide, der PI3K-Proteinpathway und das PI3K-Genomic-Signal, invers mit dem Östrogenrezeptorstatus korrelieren. In Luminal-B-Tumoren scheint die PI3K-Aktivität erhöht zu sein. Dies stellt die Basis für zahlreiche Phase-I/II-Studien mit PI3K-Inhibitoren, wie BEZ 235, ein dualer PI3K- und mTOR-Inhibitor, in

Kombination mit antiöstrogener Therapie bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom dar (Tab.).

Antiangiogenese

Nach dem Update der AVADO-Studie, das von David Miles am SABCS präsent

zen eigentlich enttäuschend. Sorafenib in Kombination mit Paclitaxel (#44) zeigte im primären Endpunkt PFS keine Verbesserung. Die Sunitinib-Monotherapie war im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie unterlegen (#46). Motesanib war nicht besser als Placebo bei vermehrter Hepatotoxizität (#47). Allerdings war die Kombination Sorafenib und Capecitabin in der SOLTI-0701-Studie (#45) sehr erfolgversprechend mit einer Verbesserung des PFS um 40% (Abb. 1), leider verbunden mit einer Hand/Fuß-Syndrom-Rate G3 von 45%.

In einem Poster von Hyams (#204) wurde die Wirksamkeit der Kombination von Cediranib, einem potenten VEGF-Signalinhibitor, in Kombination mit Fulvestrant gezeigt. Der Zusatz von Cediranib erbrachte aber keinen zusätzlichen Benefit gegenüber der Fulvestrant-Monotherapie.

HER2/neu-Pathway

Kimberly Blackwell (#61) präsentierte die upgedateten Überlebensdaten der Phase-III-Studie Lapatinib +/- Trastuzumab beim metastasierten HER2/neu-positiven Mammakarzinom mit Progredienz unter Trastuzumab. Insgesamt wurden 296 Patientinnen randomisiert. Das mediane PFS betrug 12 Wochen



B. Mlineritsch, Salzburg: „In Luminal-B-Tumoren scheint die PI3K-Aktivität erhöht zu sein. Das ist die Basis für zahlreiche Phase-I/II-Studien mit PI3K-Inhibitoren wie BEZ 235.“

Phase-I/II-Studien mit PI3K-Inhibitoren			
Dataset	n	r	p
van de Vijver	226	-0,32	<1E-6
Loi	349	-0,19	0,0002
Wang	207	-0,22	0,0009
Desmedt	134	-0,34	<5E-5

Tab.: Nach Creighton CJ; SABCS 2009, #3

tiert wurde (#41), und das weiterhin eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigt, aber keine im Gesamtüberleben (OS), und der Ribbon-2-Studie (#42) mit demselben Outcome, waren die Studien mit den neuen antiangiogenetischen Substan-

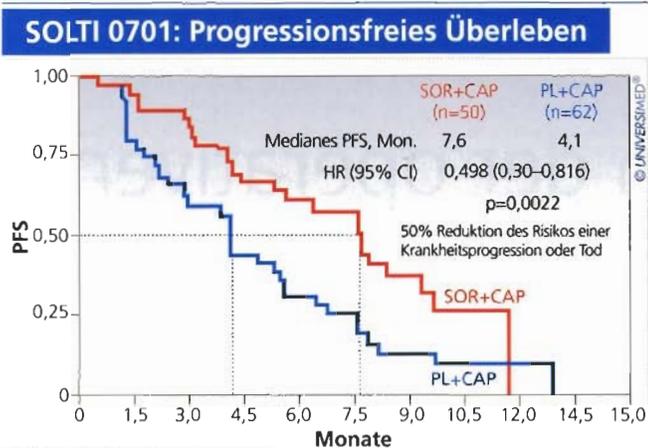


Abb. 1: Das PFS in der SOLT1-0701-Studie (Capecitabin +/- Sorafenib oder Placebo) war im Verum-Arm signifikant länger als im Placebo-Arm

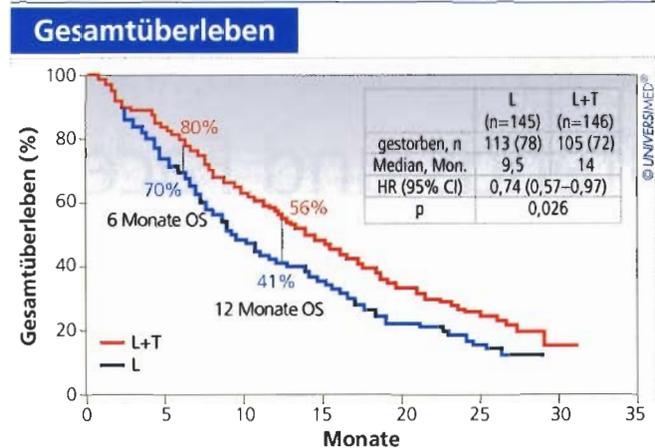


Abb. 2: Das mediane OS betrug 14 Monate für die Kombination Lapatinib + Trastuzumab vs. 9,5 Monate für die Lapatinib-Monotherapie

im Lapatinib+Trastuzumab-Arm und 8 Wochen im Lapatinib-Arm. Das mediane OS betrug 14 Monate für die Kombination und 9,5 Monate für die Monotherapie, was ebenfalls signifikant war (Abb. 2). Die Anzahl der Adverse Events war gering und meist nur Grad 1/2. Da die Patientinnen massiv vorbehandelt waren, ist dieser Benefit beeindruckend.

Tumorimmunologie

Taylor Curriel zeigte in der Plenary Lecture 3, dass Immundefunktion die trei-

bende Kraft hinter dem Tumor ist. Er zeigte, dass die Depletion der regulatorischen T-Zellen Tumorregression bewirken kann. Damit wurde wiederum die Bedeutung des Tumorumfeldes demonstriert.

In einem Poster von Salazar (#4130) wurde in einer Phase-I/II-Studie die Wirkung und Toxizität von Denileukin (Ontak) beim fortgeschrittenen Mammakarzinom überprüft. Bei 15 behandelten Patientinnen traten vorwiegend Grad-1-2-Toxizitäten in Form von Nausea und Kopfschmerzen auf. Eine vorübergehende

Grad-3-Toxizität bestand aus Hypoalbuminämie und Lymphopenie. Durch die Therapie wurde die Immunantwort auf bekannte Breast-Cancer-Antigene verstärkt.

Autorin:

Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch
3. Medizinische Abteilung
Universitätsklinik Salzburg
E-Mail: brigitte.mlineritsch@salk.at
onk100172

Meda Non-Melanoma Skin Cancer Forschungspreis Wiener Forscherin für Arbeit zu humanen Papillomavirus-Vakzinen ausgezeichnet

Der mit 10.000 Euro dotierte Meda Non-Melanoma Skin Cancer Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie ging an Dr. Christina Schellenbacher, Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien, Abteilung für Immundefektermatologie und infektiöse Hautkrankheiten, für ihre Arbeit zur potenziellen Weiterentwicklung der etablierten humanen Papillomavirus-Vakzine (HPV). Dieser Preis fördert herausragende wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit epidemiologischen, pathologischen, pathophysiologischen, diagnostischen oder therapeutischen Fragestellungen zu Nichtmelanom-Hauttumoren beschäftigen. Die mit dem Forschungspreis ausgezeichnete Arbeit mit dem



Verleihung des Meda-Forschungspreises bei der Jahrestagung der ÖGDV

Titel *Chimeric L1-L2 Virus-Like Particles as Potential Broad-Spectrum Human Papillomavirus-Vaccines* „könnte die Basis für die Entwicklung einer potenziellen Breitspektrum-Vakzine gegen HPV-Infektionen und die damit assoziierten Haut- und Schleimhautkarzinome darstellen“, so Dr. Schellenbacher. Durch Präsentation von Proteinen des Nebenkapsids L2 in der Oberfläche von L1 VLP (virus-like particles) können breit kreuzneutralisierende Antikörper gegen mukosale Hoch- und Niedrigrisiko-HPV-Typen sowie die mit nicht melanozytären Plattenepithelkarzinomen assoziierten, kutanen Beta-HPV-Typen induziert werden.

Quelle: Pressemeldung