

Metastasen im zentralen Nervensystem: neuer Wirkstoff bei Lungenkrebs?

Datum: 12.02.2018

Original Titel:

Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study

Der Mutationsstatus kann bei Lungenkrebs ausschlaggebend für die Wahl der Therapie sein. Bei Lungenkrebs können Veränderungen in der Struktur des EGF-Rezeptors vorliegen (Mutationen). Der Rezeptor befindet sich an der Oberfläche von Zellen und empfängt Wachstumssignale. Bei Mutationen des Rezeptors kann die Tumorzelle ständige Wachstumssignale empfangen und unkontrolliert weiterwachsen. Vor Beginn einer Therapie gilt es daher den Mutationsstatus des Tumors zu bestimmen. EGFR-positiver nicht-kleinzelliger Lungenkrebs hat eine höhere Wahrscheinlichkeit Metastasen (Tochtergeschwulste) im zentralen Nervensystem zu bilden.

Eine zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase-Hemmern kann den Signalweg und das Wachstum der Krebszellen blockieren. Die Wirkstoffe gehen jedoch nicht oder kaum durch die Blut-Hirn-Schranke, welche das Blutssystem von dem Zentralnervensystem abtrennt, und können Krebszellen im zentralen Nervensystem daher nicht angreifen. Der neue Tyrosinkinase-Hemmer AZD3759 soll EGFR-positive Krebszellen angreifen - und durch die Blut-Hirn-Schranke gehen. Eine erste Studie untersuchte jetzt die Verträglichkeit des Wirkstoffs bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs.

Zunächst untersuchten die Wissenschaftler 29 Patienten, die mit 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg oder 500 mg AZD3759 zweimal täglich behandelt wurden. Als unerwünschte Ereignisse traten überwiegend Haut- und Magendarmsymptome auf. Bei 2 von 3 Patienten mit 500 mg AZD3759 musste die Therapie wegen schwerer Akne und massiver Schleimhautentzündung abgebrochen werden.

Im zweiten anschließenden Teil der Studie wurden 38 andere Patienten mit entweder 200 mg (23) oder 300 mg (15) AZD3759 behandelt. Ein Teil der Patienten hatte Metastasen im Gehirn oder den Hirnhäuten und war zuvor nicht mit EGFR-Tyrosinkinase-Hemmern behandelt worden. Ein anderer Teil der Patienten hatte Metastasen in den Hirnhäuten und waren zuvor schon mit EGFR-Tyrosinkinase-Hemmern behandelt worden. Auch hier traten am häufigsten Haut- und Magendarmsymptome auf. 92 % der Patienten entwickelten Hautprobleme, am häufigsten Ausschlag und Juckreiz. 76 % der Patienten hatte Magen-Darm-Symptome wie Durchfall und Erbrechen. Die unerwünschten Ereignisse waren schlimmer und häufiger bei der höheren Dosierung.

Die Wissenschaftler schlussfolgern, dass 200 mg AZD3759 ein vielversprechendes Sicherheitsprofil aufzeigen. Dabei konnten keine Auswirkungen einer eventuell vorhergegangenen Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern gesehen werden. Im nächsten Schritt könnte jetzt die Wirksamkeit von AZD3759 untersucht werden. Durch die erhöhte Durchgängigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke könnte ein neuer Wirkstoff bei Metastasen im zentralen Nervensystem zur Verfügung stehen.

Referenzen:

Ahn M-J, Kim D-W, Cho BC, et al. Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS

metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(11):891-902. doi:10.1016/S2213-2600(17)30378-8.