

Neue vielversprechende Ansätze in der onkologischen Therapie

# c-MET-Inhibitoren

In den letzten Jahren wurden bei verschiedenen Tumorentitäten „Driver Pathways“ identifiziert, welche mit modernen Medikamenten, in erster Linie monoklonalen Antikörpern und/oder Tyrosinkinaseinhibitoren, gehemmt werden können. Einer dieser zentralen Signalwege ist der „c-MET Pathway“, der in diesem Artikel näher dargestellt werden soll.

**+** Au cours des dernières années, différentes entités tumorales « Driver-Pathways » ont été identifiées qui peuvent être utilisées avec les médicaments modernes, principalement les anticorps monoclonaux et/ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase. L'une des voies de signalisation centrales est la voie c-met, qui va être illustrée plus en détail dans cet article.

Das MET Protoonkogen kodiert für die Rezeptor-Tyrosinkinase c-MET und ist auf verschiedenen epithelialen Geweben zu finden. Hepatocyte growth factor (HGF) oder Scatter Factor (SF) ist der Ligand von c-MET. Das Downstream-Signaling in den Zellkern wird über die RAS/RAF/MAP-Kinase, PI3K/AKT/mTOR, SRC und STAT vermittelt. Die Aktivierung der Tyrosinkinase durch Phosphorylierung führt zur Proliferation, Förderung von Invasion und Schutz vor Apoptose.

Eine abnormale Aktivität der Tyrosinkinase c-MET scheint eine Rolle bei der Entstehung von Malignomen zu spielen. Ein abnormales Signaling kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden: Genamplifikation, Überexpression, aktivierende Mutationen, gesteigerte autokrine oder parakrine ligandenvermittelte Stimulation und Interaktion mit anderen Rezeptortyrosinkinasen. Die häufigste genetische Veränderung ist die Genamplifikation, die zu einer erhöhten c-MET Expression führt. Eine Überexpression von c-MET ist für das Lungenkarzinom (40%), das Mammakarzinom (17%), das Ovarialkarzinom (31%), das Nierenzellkarzinom (70%), das Kolonkarzinom (78%), das Magenkarzinom (>95%), das Schilddrüsenkarzinom (>90%), das Pankreaskarzinom (>70%) und Kopf-Hals-Tumore (>58%) beschrieben (1). Eine erhöhte c-MET Expression ist mit einer schlechteren Prognose verbunden, dies konnte vor allem beim Bronchuskarzinom, Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom und Ovarialkarzinom gezeigt werden.

Prinzipiell lassen sich zwei verschiedene Mechanismen beschreiben, die zur Inaktivierung von c-MET führen: zum einen durch Tyrosinkinase-Inhibitoren, die c-MET blockieren, zum anderen durch blockierende monoklonale Antikörper gegen den c-MET Rezeptor oder seinen Liganden HGF.

Es gibt zwei Klassen von direkten c-MET Inhibitoren, die sich vor allem in ihrer Struktur unterscheiden. Klasse I c-MET Inhibitoren sind in der Regel selektiver bei der Bindung an c-MET. Rund zwanzig verschiedene c-MET/HGF Inhibitoren befinden sich derzeit in klinischen Studien (N= 165) (2). 31 dieser Studien wurden bereits publiziert mit z.T. vielversprechenden Effektivitäts- und Toxizitätsdaten, darunter auch eine Phase III Studie mit Cabozantinib, einem c-MET, RET und VEGFR2 Inhibitor. Auf den folgenden Seiten möchten wir die aktuellen Daten für c-MET Inhibitoren für das Nierenzellkarzinom, gastrointestinale Tumoren und das Mammakarzinom darstellen. Die Rolle von c-MET beim Bronchuskarzinom wird in einem separaten Artikel in dieser Ausgabe vorgestellt.

Obwohl sich in den letzten Jahren neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten Mammakarzinom aufgetan haben, ist die Langzeitprognose weiterhin schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von rund 20%. In den letzten beiden Dekaden haben sich vor allem Fortschritte beim HER2 positiven Mammakarzinom gezeigt. Eine Verbesserung der Tumorbehandlung ist aber weiterhin notwendig, insbesondere auch für die aggressive Subgruppe des Mammakarzinoms, wie die Triple-negativen Karzinome. Der MET-Pathway erscheint hier als mögliches Target (3). Phase II und III Studien mit c-MET Inhibitoren rekrutieren bereits Patienten mit verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms (Tab. 1).

## c-MET beim Mammakarzinom

Es sind bisher nur wenige Daten publiziert. Chia et. al präsentierten am ASCO 2013 eine Studie beim metastasierten HER2 positiven Mammakarzinom mit dem MET/VEGFR/RON/AXL/Tie2 Inhibitor Foretinib in Kombination mit Lapatinib. Das mediane PFS lag allerdings lediglich bei 3.2 Monaten, obgleich die Patienten mit multiplen Linien vorbehandelt waren (4).

Aufgrund der niedrigeren Expressionsrate von c-MET von 17% könnten die Erfolgsaussichten für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit c-MET Inhibitoren weniger gut sein als



Dr. med.  
Andreas Wicki  
Basel



Dr. med.  
Marcus Vetter  
Basel



PD Dr. med.  
Frank Stenner  
Basel



Prof. Dr. med.  
Alfred Zippelius  
Basel

Auswahl an c-MET-Inhibitor-Studien beim Mammakarzinom			
Substanz	Phase	Setting	Referenz
Cabozantinib (XL184)	II	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom maximal 3 Vortherapien	Clinicaltrials.gov NCT01738438
Cabozantinib (XL184)	II	ER+/PR+ und HER2-Mammakarzinom Min. 1 Chemo-/Antihormon-Vortherapie In Kombination mit Fulvestrand	Clinicaltrials.gov NCT01441947
Tivantinib (ARQ-197)	II	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom maximal 3 Vortherapien	Clinicaltrials.gov NCT01542996
Tivantinib (ARQ-197)	II	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom maximal 3 Vortherapien Biomarkerstudie	Clinicaltrials.gov NCT01575522
Onartuzumab (MetMab)	II	Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom in Kombination mit Paclitaxel/Bevacizumab Min. 2 Vorbehandlungen für metastasiertes Mammakarzinom	NCT01186991

beispielsweise beim Schilddrüsenkarzinom oder Bronchuskarzinom. Die Daten der Phase II/III Studien bleiben allerdings abzuwarten.

### c-MET beim Magenkarzinom

Magenkarzinome waren lange Zeit auf molekularer Ebene schlecht charakterisiert. Erst die Entdeckung, dass ca. 25% der Adenokarzinome des Magens Her2 überexprimieren und auf eine Therapie mit anti-Her2 Antikörper ansprechen, hat Bewegung in das Feld der zielgerichteten Therapien bei diesem Tumor gebracht. Hinsichtlich der Anti-MET Therapie haben wir heute für das Magenkarzinom von allen gastrointestinalen Tumoren die meisten Daten.

Aufgrund von Berichten über MET-überexprimierende Magenkarzinome wurden erste Therapieversuche mit Crizotinib, einem mässig potenten MET Inhibitor, sowie Onartuzumab, einem anti-MET-Antikörper, unternommen. Anekdotisch ist es dabei insbesondere bei Patienten mit Amplifikation des MET-Gens zu einem Ansprechen gekommen (5). Eine Phase II Studie mit dem oben bereits erwähnten Inhibitor Foretinib hat in einer unselektionierten Patientenpopulation mit metastasiertem Magenkarzinom hingegen kein relevantes Ansprechen gezeigt, obwohl die Rate an phosphoryliertem (aktiviertem) MET deutlich gesenkt werden konnte (6). Damit scheint die MET-Inhibition per se kein lohnenswertes Ziel in der molekular unselektionierten Patientenpopulation zu sein. Es stellt sich aber die Frage, welche molekularen Kriterien der MET-Aktivierung prädiktiv für ein Ansprechen auf eine anti-MET Therapie sein könnten: ist es eher die Amplifikation des MET-Gens, ist es eine Erhöhung der phospho-MET zu MET Ratio oder der Nachweis einer Überexpression des Proteins? Möglicherweise hängt die Antwort auf diese Frage auch von der Art der anti-MET Therapie ab, d.h. davon, ob anti-MET Antikörper oder ein MET Tyrosinkinaseinhibitor eingesetzt werden.

Die bisher erfolgreichste Studie bei GI-Tumoren hat Rilotumumab (AMG 102), einen monoklonalen anti-MET Antikörper, bei Patienten mit Magenkarzinom und Tumoren des gastroöso-

phagealen Übergangs eingesetzt. In einer randomisierten 3-armigen Phase II Studie wurden zwei verschiedene Dosierungen Rilotumumab bzw. Placebo mit einer ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabine) Chemotherapie kombiniert. Patienten, bei denen in mehr als 50% der Tumorzellen eine MET Expression immunhistochemisch nachweisbar war, hatten unter Rilotumumab + ECX ein OS von 11.1 Monaten, während die Patienten unter Placebo + ECX eines von 5.7 Monaten hatten (HR 0.29, p=0.012) (7). Umgekehrt hatten Patienten mit niedriger MET Expression ein schlechteres Überleben, wenn die Chemotherapie mit einer Rilotumumab Behandlung kombiniert wurde (HR 1.84). Eine Phase III Studie (NCT01697072) ist nun am Laufen.

### c-MET beim Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (RCC) ist ein seltener Tumor mit ca. 800 Fällen/Jahr in der Schweiz. Es existieren etliche morphologisch heterogene Subgruppen, die eine unterschiedliche Biologie und einen unterschiedlichen klinischen Verlauf aufweisen.

Das klarzellige Nierenzellkarzinom (ccRCC) stellt die Mehrzahl der sporadischen Fälle (85%) dar; papilläre (10-15%) oder chromophobe (<5%) RCCs treten seltener auf und verhalten sich klinisch meist weniger aggressiv. Daneben gibt es hereditäre Formen des RCC, allen voran die autosomal-dominant vererbare Von-Hippel-Landau-Erkrankung (VHL), bei der genetische Veränderungen am VHL-Gen für die Krankheitsentstehung obligat sind. VHL-Patienten sind früher von Nierenzellkarzinomen betroffen (median 44 Jahre) und die Behandlungsstrategien sind komplexer als bei den sporadischen RCCs (8). Weitere hereditäre RCCs sind die Tuberosöse Sklerose, das Birt-Hogg Dubé Syndrom, die konstitutionelle Chromosom-3-Translokation, die hereditäre Leiomyomatose und das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC). Letzteres ist hier von besonderem Interesse, da die Signaturmutation des HPRCC Keimbahnmutationen im MET-Proto-Onkogen (chr. 7q31) sind, die zu multiplen, bilateralen papillären Nierenzellkarzinomen führen. Auch bei den sporadischen papillären RCCs vom Typ 1 spielt c-MET die wichtigste Rolle, hier sind aber weniger aktivierende Mutationen als Überexpression bedingt durch chromosomale Duplikation verantwortlich.

Wie auch bei den anderen, in diesem Artikel vorgestellten Tumoren ist c-MET und sein Ligand HGF beim RCC in einem grossen Prozentsatz der Fälle überexprimiert. Dies gilt für alle histologischen Subtypen, es scheint aber eine Korrelation mit fortgeschrittenen Stadien und höherem Grading zu geben. Überexpression von c-MET/HGF ist beim RCC mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

In sporadischen ccRCCs ist der funktionelle Verlust des VHL-Proteins (bi-allelisch, durch Mutation, chromosomalen Verlust, Hypermethylierung) das Initialereignis in der Majorität der Fälle. Dies führt zu einer Pseudohypoxie, deren Konsequenzen, zunächst die dauerhafte Aktivierung von HIF1/2- $\alpha$ , mit konsekutiver proliferativer Stimulation der Angiogenese und anderer Signalwege in den betroffenen Zellen, die Grundlage für den Erwerb des neoplastischen Phänotyps darstellen. Die HGF/c-MET Hochregulation bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen wird als ein spätes evolutionäres Ereignis der Tumorzelle angesehen, welche proinvasorisch und prometastatisch wirkt (9). Hohe intra-/extratumorale HGF/c-MET Konzentrationen vermitteln zudem eine Resistenz gegenüber antiangiogenetischen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) (10).

Therapiestudien mit den c-MET inhibierenden Substanzen zeigen bei Patienten mit nachgewiesenen Alterationen in diesem Signalweg vor allem Tumorstabilisationen, die aber recht nachhaltig sind. Die objektive Ansprechrates (ORR) dagegen blieb bescheiden: so konnte in der bislang grössten (n = 74), auf papilläre RCCs fokussierten Phase II Studie (11) mit Foretinib der primäre Endpunkt einer ORR von  $\geq 25\%$  nicht erreicht werden. Das progressionsfreie Überleben (9.6 Monate) und der klinische Benefit in 88% der behandelten Studienpatienten dagegen sind ein ermutigendes Signal für diese Subgruppe der RCCs, bei denen TKIs deutlich weniger effektiv sind.

Die bislang vorliegenden Daten lassen vermuten, dass c-MET-Inhibitoren allein beim RCC nicht ausreichen werden, aber als Kombinationspartner zu bereits etablierten Therapien, eine entsprechende Verträglichkeit vorausgesetzt, eine Bereicherung des therapeutischen Arsenalen werden könnten.

**Dr. med. Andreas Wicki**, Oberarzt

**Dr. med. Marcus Vetter**, Oberarzt

**PD Dr. med. Frank Stenner**, Leitender Arzt

**Prof. Dr. med. Alfred Zippelius**, Stv. Chefarzt

Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

alfred.zippelius@usb.ch

#### **Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### **Literatur:**

- Sierra JR, Ming-Sound T. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer, *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3(S1): S21-S35
- Cecchi F et. al. Center for Cancer research 2013; NCI USA – <https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/CCRHGF/Home>
- Bayraktar S et. al. Molecularly targeted therapies for metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; Feb;138(1): 21-35
- Chia SKL et. al. A phase Ib study of an anti-HER2 inhibitor, lapatinib, in combination with a c-MET and VEGFR inhibitor, foretinib, in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Results from NCIC CTG IND.198, 2013 *J Clin Oncol* 31: suppl.; abstr 518
- Lennerz JK et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29:4803-4810
- Shah MA et. al. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer. *PLoS ONE* 2013; 8(3): e54014
- Oliner KS et. al. Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer *J Clin Oncol* 2012; 30: suppl; abstr 4005
- Schmid S et. al. Management der Von Hippel-Lindau Erkrankung. *Info@Onkologie* 2013; Ausgabe August
- Pennacchietti S. et. al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell* 2003; 3(4): 347-61
- Shojaei F et. al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res* 2010; 15;70(24):10090-100
- Choueiri TK et. al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 10;31(2): 181-6

#### **Take-Home Message**

- ◆ Eine Überexpression von C-MET findet sich auf verschiedenen Tumoren, vor allem beim Schilddrüsenkarzinom, Magenkarzinom, Kolorektales Karzinom, Bronchuskarzinom und Kopf-Hals-Tumore. Eine C-MET Überexpression hat prognostische Bedeutung. C-MET Inhibitoren werden in zahlreichen klinischen Studien geprüft. Nicht alle C-MET überexprimierenden Tumortypen scheinen auf einer C-MET Inhibition gleichermaßen anzusprechen.
- ◆ Die meisten Daten für den Einsatz von c-Met Inhibitoren bei GI Tumoren gibt es für das Magenkarzinom. Aktuell laufen zwei Phase 3 Studien mit anti-Met Antikörpern (Rilotumumab plus ECX und Onartuzumab plus mFOLFOX6) bei Patienten mit Met-positivem Magenkarzinom in der ersten Linie.

#### **Message à retenir**

- ◆ La surexpression de c-MET se trouve sur diverses tumeurs, en particulier chez le carcinome de la thyroïde, le cancer de l'estomac, le cancer colorectal, les cancers du poumon, de la tête et du cou.
- ◆ Une surexpression C-MET a une signification pronostique. Les Inhibiteurs de c-MET sont testés dans de nombreuses études cliniques. Tous les types de tumeurs qui montrent une surexpression de c-MET semblent répondre également à une inhibition C-MET
- ◆ Le plus de données pour l'utilisation des inhibiteurs de c-MET se trouvent dans les tumeurs gastro-intestinales et dans le cancer de l'estomac. Actuellement, deux études de phase 3 avec des anticorps anti-MET (Rilotumumab ainsi ECX et Onartuzumab ainsi mFOLFOX6) sont en cours en première ligne chez les patients atteints de cancer gastrique MET-positif