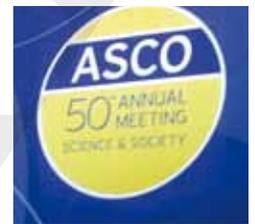


WISSEN AKTUELL

Highlights vom ASCO 2014 von Schweizer Onkologen:



Swiss PostASCO in Bern

Am 12. Juni 2014 fanden sich wie im Jahr zuvor Schweizer Onkologen unter Leitung von Prof. Dr. med. B. Thürlimann und PD Dr. R. von Moos zusammen, um die Höhepunkte des diesjährigen Jahreskongresses der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) in Chicago vorzustellen.

Brustkrebs

Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern, begann seine rasante Präsentation mit den neuesten Daten der **SOFT & TEXT Studie**. In der Prävention von Brustkrebsrezidiven postmenopausaler Patientinnen erwiesen sich Aromatase-Inhibitoren in gleichzeitiger oder nachfolgender Therapieabfolge wirksamer als die Tamoxifen Monotherapie (1).

Bei den meisten prämenopausalen Hormonrezeptor positiven (HR+) Brustkrebspatientinnen konnten die Östradiol-Werte mit der Kombinationstherapie Triptorelin+Exemestane im Gegensatz zu Triptorelin+Tamoxifen unter die vordefinierte E2-Schwelle gesenkt werden (2).

In der Prävention von Brustkrebsrezidiven bei prämenopausalen HR+ Patientinnen erwies sich die adjuvante Therapie mit OFS (Ovarial function suppression)+Exemestan der Therapie mit OFS+Tamoxifen als signifikant überlegen (5-Jahres DFS 91.1% vs. 87.3%). Das Gesamtüberleben unterschied sich dagegen beim derzeitigen Follow-up von 5 Jahren nicht signifikant (OS: 96.9% vs. 95.9%). Exemestan+OFS stellt somit eine neue Therapieoption für prämenopausale Frauen mit HR+ Brustkrebs dar (3).

In Bezug auf die Gesamtlebensqualität während der Therapie sind die beiden Therapieoption (OFS+Exemestan und OFS+Tamoxifen) ebenbürtig. Unterschiede der Therapien in Bezug auf einzelne endokrin bedingte Symptome sind im Einzelfall mit der Patientin abzuwägen (4).

Die Ergebnisse der **ABCSG-12 Studie** zeigen, dass Serum Konzentrationen des FSH (Follikel stimulierenden Hormons) ein Indikator für die Wirksamkeit adjuvanter endokriner Therapien bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen sein könnten (5).

Die **ALTTO Studie** konnte durch doppelte HER2 Blockade (adjuvante Therapie mit Lapatinib (EGFR/HER2 Rezeptor Blocker) zusätzlich zu Trastuzumab (HER2 Rezeptor Blocker)) keine relevanten klinischen Vorteile oder DFS-Verbesserungen für HER2+ Brustkrebspatientinnen zeigen. DFS (Lap+Tras)=88%, DFS (Tras→Lap)=87% und DFS (Tras)=86% (6).

Ebenso verlängerte adjuvantes Bevacizumab (anti-VEGF-Antikörper) (zusätzlich zu Anthracyclin+Taxan) DFS und OS bei Hochrisiko HER2- Brustkrebspatientinnen nicht (7).

In der **POEMS/S0230 Studie** zeigte das GnRH Analogon Goserelin konstante Evidenz für eine Erhaltung der Ovarfunktion bei prämenopausalen ER- Frauen, die sich einer Chemotherapie unterzogen. Die Verabreichung von Goserelin führte zu besserer Erhaltung der Ovarfunktion (ovarielle Insuffizienz: 8% vs. 22%) und einer höheren Anzahl an erfolgreichen Schwangerschaften (22 vs. 13). Prämenopausale Frauen, die eine Chemotherapie beginnen, sollten diese Therapieoption bedenken, um eine vorzeitige Menopause zu verhindern. Es ist zu überlegen, ob nicht auch ER+ Frauen von dieser Therapie profitieren könnten (8).

Schweizer Beiträge:

Bei Anthracyclin und Taxan-resistenten Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zeigte sich die Kombination aus Vinflunine+Capecitabine der Capecitabine-Monotherapie leicht überlegen (9).

Bei der Erstlinien-Chemotherapie von Patienten mit metastasierendem Brustkrebs erwies sich Vinorelbine+Capecitabine als ebenbürtige Alternative zu Taxan-Kombinationen (10).

In der SAKK 24/09 Studie konnte die Rate an Grad 3-5 unerwünschten Ereignissen durch Bevacizumab+Cyclophosphamid/Capecitabine nicht gesenkt werden (Inzidenz primärer Endpunktereignisse für Bevacizumab+Paclitaxel: 25% vs. 24% für Bevacizumab+Cyclophosphamid/Capecitabine). Dennoch könnte die Kombination mit Cyclophosphamid/Capecitabine eine aktive, bequeme Behandlung von HER2- metastatischem Brustkrebs darstellen (11).

Lungenkrebs

Die Mehrzahl der von **Prof. Dr. med. Miklos Pless**, Winterthur, vorgestellten Studien sind Studien zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). So zeigte die Ergänzung der Chemotherapie mit dem anti-EGFR Antikörper Necitumumab in der SQUIRE Studie eine signifikante Verbesserung der medianen OS (11.5 vs. 9.9 Monate) (12).

In der **REVEL Studie** erwies sich die Kombination des VEGFR2 Antikörpers Ramucirumab mit Docetaxel als Zweitlinientherapie der Docetaxel-Monotherapie signifikant überlegen (moderate OS-Verbesserung von 6 Wochen) (13).

In einer randomisierten open-label Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Mutationen erwies sich die Kombination von Erlotinib (EGFR Inhibitor)+Bevacizumab der Monotherapie als Erstlinientherapie überlegen. Das mediane PFS war signifikant um 7 Monate verlängert und abhängig von der Deletion (Exon 19 Deletion (HR=0.41 [CI 95% 0.24-0.72]) und Exon 21 Deletion (HR=0.67 [CI 95% 0.38-1.18])). Die Prognose für Exon 19 Deletion ist gut, die Ergebnisse der OS sind aber noch abzuwarten (14).

Die gepoolte Analyse der beiden grossen Studien **LUX Lung 3 und 6** mit Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del19/L858R) zeigte, dass mutationsgerichtete Behandlung das OS verbessern kann. Ein OS Benefit der Kombinationstherapie konnte für die Subgruppe der Patienten mit Deletion19 gezeigt werden (Lux Lung 3: OS 33.3 vs. 21.1 Monate; Lux Lung 6: OS 31.4 vs. 18.4 Monate) (15). Der für Exon 19 Deletion selektive EGFR-Inhibitor **AZD 9291** konnte in einer Phase I Studie bei EGFR-Inhibitor resistenten NSCLC Patienten gute Ergebnisse erzielen, besonders für die Mutation T790M (16).

Die first-in-human Studie zu **CO-1686**, einem neuen, irreversiblen, hochselektiven Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) bei EGFR-Mutation zeigte ermutigende Daten für NSCLC Patienten mit T790M Mutation in der Erstlinienbehandlung (gute Verträglichkeit mit nur 4% Hautreaktionen, jedoch 22% Hyperglykämien) (17). Phase II/III Studien starten.

In der ASCEND-1 Studie zeigte Certinib, ein zweite Generation ALK-Inhibitor, dauerhafte und hohe Antitumor-Aktivität bei ALK+ NSCLC Patienten, unabhängig von deren Vorbehandlung mit ALK-Inhibitoren (18).

Zwei Studien zeigten zur prophylaktischen kranialen Strahlentherapie (PCI) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gegensätzliche Daten. Slotman (19) konnte eine Reduktion des Gehirnmastasenrisikos und Verlängerung des OS durch PCI zeigen, Seto et al. dagegen einen negativen OS-Effekt der PCI nach einer Antwort auf die Chemotherapie. Die kleinere japanische Studie hatte den besseren Versuchsaufbau, jedoch die kleinere Studienpopulation! Auch prüfte nur die japanische Studie das Vorhandensein von Metastasen vor der Behandlung (20).

Einige verborgene Schätze hob Prof. Pless für das Ende auf: In einer Phase Ib Studie mit Patienten mit malignem Mesotheliom zeigte die Behandlung mit CRS-207 (Antimesothelin)-Vakzine und Standard-Chemotherapie als Erstlinientherapie Ansprechraten von ca. 70%. Diese Ergebnisse sind der reinen Chemotherapie weit überlegen und verdienen weitere Untersuchungen (21).

Die Behandlung chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten mit Thymom und Thymuskarzinom mit Everolimus zeigte gute Krankheitskontrolle und sollte in grösseren Studien weiter untersucht werden (22).

Prof. Pless gab zum Schluss noch zu bedenken, dass die Therapien bei bereits gut ansprechenden Krebsarten d.h. Krebsarten mit Mutationen, immer erfolgreicher werden, das Gros der Patienten davon jedoch nicht erfasst wird. So gibt es beispielsweise für NSCLC Patienten mit Mutationen sehr gute Therapiemöglichkeiten, 80% der Patienten dagegen weisen keine Mutationen auf. Der Hauptteil der Patienten wird sozusagen «vergessen».

Krebsarten des oberen Magen-Darm-Trakts

Prof. Dr. med. Arnaud Roth, Genf, erwähnte mehrere Studien mit EGFR Inhibitoren, die bei unselektierten Patienten keinen klinische Benefit zeigten. So verbesserte in der **RTOG 0436** Studie mit Ösophaguskarzinom-Patienten die Zugabe von Cetuximab (EGFR Inhibitor) zur Chemostrahlentherapie die OS nicht (23). Oder in der **ABC-03 Studie** zeigte Cediranib (pan-VEGF RezeptorTKI) als Erstlinientherapie in Verbindung mit Chemotherapie keine Wirkung bei fortgeschrittenen Gallengangkarzinomen (ABC) (24).

Die Phase II Studie mit Ramucirumab (anti-VEGFR2 Antikörper)+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus zeigte keine Unterschiede in der OS oder PFS in Bezug auf die eingesetzte Therapie, dagegen zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die Tumorlokalisation. So konnte für Patienten mit Magenkarzinom eine Verlängerung des PFS erzielt werden (25).

Der fehlende Benefit beim Einsatz von anti-angiogenen Wirkstoffen als Erstlinientherapie lässt die Frage aufkommen, ob VEGF-Inhibitoren, solange prädiktive Marker fehlen, nicht als Zweit- oder Drittlinientherapeutikum eingesetzt werden sollten, wo sie gute Ergebnisse erzielen, wie Studien mit Apatinib und Ramucirumab zeigten (26).

Der modifizierte Glasgow Prognostic Score (mGPS), der C-reaktives Protein (CRP)- und Albuminwerte kombiniert, erwies sich in über 50 klinischen Studien bei verschiedenen soliden Tumortypen als verlässlicher unabhängiger Prognosefaktor (27).

Die adjuvante Therapie mit Sorafenib bei HCC Patienten in der **STORM Studie** zeigte keine Wirkung. „We are asking a cytostatic drug (mostly) to do cytotoxic job“ (28).

Krebsarten des unteren Magen-Darm-Trakts

Vor einer systemischen Therapie des metastasierenden Kolorektalkarzinoms (mCRC), so **Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi**, Zürich, müssen Tumoren molekulargenetisch auf alle aktivierenden KRAS, NRAS und BRAF-Mutationen getestet werden, um die beste Firstline Therapie anzuwenden. Die beste Therapieoption für RAS-WT mCRC ist noch unklar. Es stehen FOLFOX+Panitumumab, FOLFOX+Cetuximab, FOLFIRI+Cetuximab oder FOLFOXIRI/FOLFOX/FOLFIRI+Bevacizumab zur Verfügung.

Alle Therapiekombinationen FOLFIRI oder FOLFOX mit entweder Bevacizumab oder Cetuximab, so zeigte die **CALGB/SWOG 80405 Studie**, können als Erstlinientherapieoption bei KRAS wt Patienten mCRC angesehen werden (29).

In der Placebo kontrollierten OPUS Studie mit mCRC-Patienten profitierte kein Patient mit aktivierender RAS Mutation von der Cetuximab Behandlung (30).

Ähnlich der OPUS Studie zeigten in der **CRYSTAL Studie** nur die mCRC Patienten mit RAS wt einen Benefit von der Erstlinienbehandlung mit Cetuximab (31).

Die **CAIROS3 Studie** zeigte, dass von chemotherapeutisch vorbehandelte mCRC Patienten die Patienten mit synchroner Erkrankung, mit Resektion des Primärtumors und Patienten mit einer kompletten oder Teilantwort auf die Induktionstherapie den grössten Nutzen aus der Erhaltungstherapie mit Capecitabin+Bevacizumab zogen (32).

Die drei Studien **ADORE (33)**, **PETACC-6 (34)** und **CAO/ARO/AIO-04 (35)** zeigten, dass Oxaliplatin in einer neoadjuvanten Anwendung als Strahlungssensibilisator bei Rektumkarzinom keinen Vorteil gegenüber Fluoropyrimidinen bringt. Die adjuvante Kombination von Fluoropyrimidinen und Oxaliplatin dagegen senken die Rezidivrate.

Die neoadjuvante Strahlentherapie (RT) kombiniert mit Capecitabin und Sorafenib erwies sich bei Patienten mit K-ras mutierten lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom sehr wirksam (Phase I/II **SAKK 41/08 Studie**) (36). Weitere Untersuchungen sind anzustreben.

Die Datenanalyse einzelner Patienten mit Kolonkarzinom (CC) zeigte in der ACCENT Studie, dass die MMR Protein defizienten Patienten bessere OS zeigten als pMMR Patienten. dMMR CC Patienten sollten daher keine 5-FU Monotherapie erhalten (37).

Wie die **AGEO Studie** zeigte, kann durch Zugabe von Oxaliplatin zu 5-FU die Chemosensitivität der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei Kolonkarzinom bei CC wiederhergestellt werden. Daher sollte vor einer adjuvanten 5-FU-Therapie der MSI Status von CC oder älteren Patienten untersucht werden (38).

Abhängig vom jeweiligen Gen und der Vorbehandlung des mCRC variiert die Rate der Nichtübereinstimmung der Mutationen des Primärtumors und seiner Metastasen. So zeigt PIK3CA geringe Konkordanz (53%; OR 6.8; $p < 0.001$) zwischen dem Primärtumor und Metastasen (39).

Das **Colorectal Cancer Subtyping Consortium** hat in seiner ersten gross angelegten Subtypenvergleichsstudie verschiedener Krebsarten vier biologisch unterschiedliche Subtypen identifizieren können. Weitere Studien sind angelegt, diese Unterscheidungsmerkmale noch zu verfeinern (40).

So zeigte die Einteilung der NCCTG N0147 (Alliance) Studie verschiedener CC Fälle in Subtypen verschiedene klinische Muster und Prognosen auf (41).

Gynäkologische Krebserkrankungen

Beim rezidivierenden Ovarialkarzinom (OC) gibt es erfreuliche Ergebnisse zu berichten, so **Prof. Dr. med. V. Heinzelmann**, Basel. Bei platin-sensitivem, rezidivierendem OC z.B. verbesserte in einer Phase II Studie die Kombinationstherapie von Olaparib (PARP Inhibitor)+Cediranib (VEGFR-1,-2,-3 Inhibitor) vs. Olaparib Monotherapie signifikant das mediane PFS. Am stärksten profitierten Patientinnen ohne BRCA-Mutation. Bei ihnen betrug die

PFS-Differenz zur Monotherapie 11 Monate (42). Vielleicht der neue Chemotherapieersatz?

Bei platin-resistentem fortgeschrittenem OC konnte in der Phase II **MITO-11 Studie** die Zugabe von Pazopanib zu Paclitaxel PFS und OS (> 5 Monate) signifikant verlängern (43). Die Durchführung von Phase III Studien wird empfohlen.

Ebenfalls bei platin-resistentem fortgeschrittenem OC zeigte in der Update AURELIA Studie die Kombinationstherapie bestehend aus Chemotherapie+Bevacizumab bessere Ergebnisse als die Monotherapie (44).

Eine Phase II Studie mit **Lurbinectedin (PM01183)** bei platin-resistentem rezidivierendem OC zeigte Lurbinectedin statistische Überlegenheit gegenüber Topotecan bzgl. ORR, PFS und OS. Das Sicherheitsprofil ist vorherseh- und handhabbar(45). Eine Phase III Studie ist geplant.

In der JGOG3017/GCI Studie bei klarzelligem OC zeigten die beiden Behandlungsarme keine Unterschiede für PFS und OS. Da beide Therapien gut vertragen werden bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil, kann Irinotecan+Cisplatin als Alternative zur Therapie mit Paclitaxel+Carboplatin angesehen werden (46).

Die unterschiedlichen Therapieerfolge bezüglich PFS/OS bei hochgradigem serösem OC nach Bevacizumab-Behandlung konnte durch verschiedene molekulare Subgruppen erklärt werden. Die Gensignatur für Bevacizumab könnte einen neuen Stratifikationsfaktor darstellen (47).

In der CAN-003 Studie erzielte die Mucin 1 autologe Zelltherapie mit dendritischen Zellen bei refraktären OC Patientinnen bei der zweiten und nicht der ersten Remission einen PFS-Vorteil (48).

Melanome

Prof. Dr. med. P.Y. Dietrich, Genf, präsentierte Studien zu targeted therapies: Der Update der Phase I/II **BRF113220 Studie**, ebenso wie die **COMBI-d Studie** zeigten für die Kombinationstherapie (Dabrafenib+Trametinib) bei Patienten mit BRAF^{V600} mutiertem Melanom PFS/OS-Verlängerungen (49, 50). Vielleicht ist die duple Hemmung die Therapie für mutierte BRAF Melanom Patienten? In der Phase Ib/II Studie zeigten LEE011, ein selektiver CDK4/6 Inhibitor, und Binimetinib, ein selektiver MEK1/2 Inhibitor, bei Melanom Patienten mit NRAS-Mutation ermutigende erste Antitumor-Aktivitäten mit teilweise frühem Tumorschrumpfen und starker Symptomverbesserung (51).

Die Kombination der CTLA-4 und PD1/PD-L1 Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab ergab ermutigende Überlebens- und Sicherheitsergebnisse unabhängig vom Mutationsstatus mit OS Raten nach 1 Jahr von 94% und nach 2 Jahren von 88% (52). Weitere Phase III Studien mit Kombinationen dieser Inhibitoren sind im Gange.

Auch der anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab (MK-3475) zeigte dauerhafte Effekte (OS Rate nach 12 Monaten: 69% und nach 18 Monaten 62%) und ein handhabbares Sicherheitsprofil (53).

Vermutlich ist die Wirksamkeit von Ipilimumab in der **EORTC 18071 Studie** gut. Aufgrund der hohen Toxizität ist Ipilimumab als adjuvante Therapie jedoch nicht akzeptabel (54).

In der **OPTiM Studie** wurde Talimogen Laherparepvec (T-VEC), eine vom HSV-1 abstammende onkolytische Immuntherapie, mit der s.c. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) Therapie bei nicht operablem Stadium IIIB/C und IV Melanom

verglichen. Die allgemeine T-VEC-Ansprechrage lag mit 26.4% vs. 5.7% hoch und T-VEC zeigte nicht nur an der Injektionsstelle, sondern auch bei Metastasen Wirkung. Kombinationen von T-VEC mit PD1 oder CTLA-4 Inhibitoren könnten gute Erfolge erzielen (55).

Sarkome

„Die erste positive Studie seit vielen Jahren!“, so stellte **Dr. med. Y. Metaxas**, Chur, die Phase II ARST0921 Studie vor. Temsirolimus, ein mTOR Inhibitor, kombiniert mit Vinorelbin und Cyclophosphamid verlängerte die OS nach 2 Jahren bei rezidivierendem Rhabdomyosarkom (RMS) um fast 50% im Vergleich zum Bevacizumab-Arm. Temsirolimus wird in weiteren Studien untersucht (56). Der TKI Imatinib konnte in der **S0033 Studie** unabhängig von der Dosis (400 vs. 800 mg/d) als Monotherapie bei fortgeschrittenen KIT-exprimierenden GIST (gastrointestinal stromal tumors) die OS (10 Jahre) verlängern. Der GIST-Genotyp scheint hierbei eine Rolle zu spielen. Patienten mit einer Kit Exon-9 Mutation zeigten mediane OS von 38 Monaten, die mit einer KIT Exon-11 Mutation von 66 Monaten (57).

Ponatinib, ebenfalls ein TKI, ermöglichte in einer Phase II Studie bei GIST Patienten die Umwandlung einer fatalen in eine chronische Krankheit. Besonders Exon-11 Mutationen wurden zu stabilen Krankheitsbildern (58).

Diese Phase II **AngioTax-Plus Studie** zeigte im Gegensatz zur ersten AngioTax-Plus Studie keine PFS oder OS Vorteile durch die Kombination von Paclitaxel mit Bevacizumab bei fortgeschrittenem Angiosarkom, während die Toxizität der Therapie durch die Zugabe von Bevacizumab erhöht wurde. Diese Ergebnisse zeigen die Wichtigkeit auf, auch Phase II Studien zu randomisieren (59).

Aldoxorubicin, ein Tumor-gerichtetes Doxorubicin-Konjugat, konnte in einer Phase II b Studie zur Erstlinientherapie mit Aldoxorubicin bzw. Doxorubicin signifikant die PFS und ORR verlängern. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen traten bei Aldoxorubicin häufiger auf, zwangen aber nicht zur Beendigung der Therapie, wobei mit Aldoxorubicin mehr als die 5-fache Konzentration als mit Doxorubicin erreicht wurden (60).

New Drugs

Prof. Dr. med. C. Sessa, Bellinzona, stellte drei neue Substanzen vor, die in Phase I Studien erfolversprechende Daten zeigten. Lucitanib (E-3810), ein Inhibitor für FGFR-1 und VEGF 1-3 Kinase, zeigte ermutigende klinische Aktivität und Tolerabilität auch bei verändertem Signalweg des Fibroblasten Wachstumsfaktors (FGF). Klinische Aktivität wurde in allen Dosierungen mit langanhaltender PR bei verschiedenen Tumorarten nachgewiesen (50% ORR mit PFS von 9.6 Monaten bei FGF-verändertem Brustkrebs, stabile Krankheit >8 Monate bei FGF-verändertem squamösem NSCLC). Es wird eine weitere klinische Entwicklung für die Anwendung bei Brustkrebs und NSCLC empfohlen (61).

Die first in human Studie zu JNJ-42756493, einem pan-Fibroblast growth factor receptor (FGFR) Inhibitor, zeigte gute pharmakologische Eigenschaften mit handhabbarem Nebenwirkungsprofil und Evidenz für Anti-Tumor-Aktivität bei fortgeschrittenen soliden Tumorerkrankungen (62).

Die Phase I Studie zur Kombinationstherapie von BKM120 und Olaparib bei hochgradigem serösen Ovarialkarzinom oder tripel-negativem Brustkrebs zeigte Machbarkeit und Evidenz für klinischen Benefit (63).

Urogenitale Tumoren

Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Zürich, begann mit einer Meta-Analyse, die zeigte, dass der Ort des Auftretens viszeraler Metastasen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) entscheidend für das OS ist. So beträgt das Gesamtüberleben bei Vorliegen von Metastasen in Lymphknoten 27, in Knochen 20, in der Lunge 17 und in der Leber 12 Monate (64).

In der **PREVAIL Studie** konnten OS und rPFS (radiologisches PFS) bei metastasiertem CRPC (mCRPC) durch Enzalutamid, einem nicht-steroidalen Antiandrogen, signifikant verlängert werden (65). Die Kombinationstherapie aus Orteronel (TAK-700), einem nicht-steroidalen Androgensynthese-Inhibitor und Prednison konnte in der **ELM-PC 4 Studie** bei Chemotherapie-naiven mCRPC Patienten zwar signifikant das rPFS verlängern, jedoch nicht das OS (66). Eine prospektive Registerstudie zeigte, dass bei Prostatakrebs ohne klinische Anzeichen (nur erhöhte PSA-Werte) mit dem Beginn der Antihormontherapie (ADT) abgewartet werden kann bis die PSA Werte sich in kurzer Zeit verdoppeln oder Metastasen oder Symptome auftreten (67).

Die **E3805-CHAARTED Studie** zeigte, dass die ADT ergänzt durch Docetaxel der ADT-Monotherapie überlegen ist, jedoch nur bei hormonsensitivem neu metastasiertem Prostatakarzinom (68).

Die Phase II GETUG 12 Studie mit einer Ergänzung der ADT durch Docetaxel-Estramustin zeigte für Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakrebs keine signifikante Senkung des Rezidiv- oder Mortalitätsrisikos (69).

Die Ergebnisse der Phase I Studie zur PD-L1 Checkpoint-Blockade mit MPDL3280A bei metastatischem urotheliale Harnblasenkarzinom (UBC) stimmen enthusiastisch. Bei guter Toleranz beträgt die RR der PD-L1-positiven UBC 43% (70).

Nivolumab, ein anti-PD-1 Antikörper, wurde bei metastasiertem Nierenkarzinom als Monotherapie (71) oder in verschiedenen Kombinationen (72, 73) untersucht und zeigte in allen Studien Anti-Tumor-Aktivität.

Lymphome

Prof. Dr. med. Thomas Cerny, St. Gallen, begann seine Präsentation mit Daten zum Hodgkin Lymphom (HL). Die Pilot Phase II Studie zu Brentuximab Vedotin (SGN-35), einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei nicht vorbehandelten HL-Patienten zeigte ermutigende vorläufige Ergebnisse mit einer Behandlungsantwort von 92%. Allerdings ist die Studienpopulation mit 12 Teilnehmern sehr klein! (74). Die Ergebnisse der **German Hodgkin Study Group** zur Kombination von Vorinostat und Sirolimus bei stark vorbehandelten, therapieresistenten HL-Patienten sind ermutigend (9 von 27 Patienten zeigten eine vollständige Remission) (75).

Beim Follicular Lymphoma bestätigte die unabhängige Analyse von 246 Scans mit einem medianen Follow-up von 4.6 Jahren den starken prognostischen Aussagewert des PET-CT. Das PET-CT sollte unter Anwendung der 5PS (cut-off ≥ 4) noch viel stärker als das Kontrastmittel verstärkte CT der neue Goldstandard für die Beurteilung des Therapieerfolges sein (76).

Die **RICOVER Studie** zeigte, dass Rituximab bei der Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Therapie älterer Männer häufig unterdosiert ist. Eine Unterdosierung könnte die Erklärung für die weniger vorteilhafte Pharmakokinetik von Rituximab bei älteren Männern und jungen Patienten sein. Ob die Dosierung von 375 mg/m² bei älteren Frauen optimal ist, bleibt unklar. Dadurch,

dass Rituximab oft suboptimal dosiert ist, kann es leicht von anderen Anti-CD20-Therapien, die höher dosiert und häufiger verabreicht werden, übertroffen werden (77).

Der negative Effekt eines Non-Germinal-Center Phänotyps bei DLBCL-Patienten kann, wie eine Phase II Studie zeigte, durch die Kombination von Lenalidomid mit CHOP (R2CHOP) abgeschwächt werden. Eine randomisierte Phase II Studie mit RCHOP vs. R2CHOP ist derzeit im Gange (E1412) (78).

In der **LYM-3002 Studie** mit neu diagnostizierten Mantle Cell Lymphoma Patienten, die von einer Knochenmarktransplantation ausgeschlossen waren, erwies sich VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison) in Bezug auf die PFS der R-CHOP Therapie signifikant überlegen und könnte als neue Standardtherapie betrachtet werden (79).

Bei neuen Wirkstoffen zeigte KPT-330 (Selinexor), ein SINE XPO1 Antagonist, der den nukleären Export von Tumor Suppressor Proteinen und dadurch deren Inaktivierung verhindert, in der Phase I Studie gute Verträglichkeit. Phase II Studien sind geplant (80).

SGN-CD19A, ein neues Konjugat bestehend aus einem anti-CD19 Antikörper und Monomethylauristatin F, einer Mikrotubuli zerstörenden Substanz, wies in der Phase I Studie Evidenz klinischer Aktivität mit ORR Werten von 30% (11 von 37 Patienten) und CR-Werten von 16% (6 von 37 Patienten) auf. Die allgemeine Verträglichkeit war gut und präklinische Daten zeigten Synergien mit Standardtherapien (81). In der Phase II **ROMULUS Studie** zeigten sowohl die Kombinationstherapie von Rituximab mit Polatuzumab Vedotin (PoV) als auch mit Pinatuzumab Vedotin (PiV) bei rezidiviertem non-Hodgkin Lymphom ähnlich gute Toxizitätsprofile und gute Wirksamkeit, wobei der PoV-Arm höhere CR Raten aufwies (82).

Kopf-, Hals- und Schilddrüsenkarzinome

Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild, Basel, zeigte in der ersten vorgestellten Studie zum Oropharyngealkarzinom (OPC), dass die Kombination von Cetuximab mit RT bei p16+ OPC-Patienten stärkere Antitumor-Aktivität aufwies als die reine RT, wobei der Antitumor-Effekt unabhängig vom p16 Status war (83).

Gezielte next generation Sequenzierung in der **ARO-0401 Studie** zeigte drei SCCHN (squamous cell carcinoma of head and neck) Subgruppen mit unterschiedlichem Outcome nach Radiochemo-

therapie. Als Schlüsselfaktoren wurden HPV, NOTCH1 und disruptive TP53 Mutationen identifiziert. Die Blockierung von NOTCH1 wt ist möglicherweise eine lohnende Therapiestrategie. Alternative Therapiestrategien für Patienten mit disruptiven TP53 Mutationen werden dringend benötigt (84).

Eine Induktionstherapie mit Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) verbesserte in dieser Phase II/III Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN OS (53.7 vs. 30.3 Monate) und PFS (29.7 vs. 18.5 Monate). Die Stärke des Antitumor-Effekts ist vermutlich abhängig von der Art der nachfolgenden Behandlung und der Lokalisation des Primärtumors (85).

In der Phase II **DeLOS-II Studie** bei Patienten mit LHSCC (resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer) verlängert die Zugabe von Cetuximab zur Chemoinduktionstherapie das Gesamtüberleben (86). Überraschenderweise verlängerte die Zugabe von Cetuximab zur APF-Therapie (nab-paclitaxel/ Cisplatin/ 5-FU) die CR Rate nicht (87). Diese Daten stimmen mit älteren Beobachtungen zu Therapien mit TPF+Cetuximab überein (88). Diese Ergebnisse sollten in randomisierten Studien überprüft werden.

Eine Induktionschemotherapie mit TPF vor einer Radiochemotherapie verbesserte bei SCCHN Patienten, wie eine Meta-Analyse zeigte, das OS nicht (89).

Eine Induktionschemotherapie gefolgt von reduzierter Dosis IMRT+Cetuximab zeigte bei HPV-positiven SCCHN gute Tumor Kontrollwerte (84% PFS nach 23 Monaten und mindestens 95% Überleben nach 2 Jahren) (90).

Eine Phase Ib Studie zu Pembrolizumab (MK-3475), einem PD-1 Antikörper zeigte bei SCCHN Patienten neben guter Verträglichkeit und Sicherheit vorläufige Evidenz der Wirksamkeit unabhängig vom HPV Status (91).

In der **SELECT Studie** verlängerte Lenvatinib (E7080), ein VEGFR 2 und 3 Inhibitor, bei refraktären Schilddrüsenkrebs-Patienten nach 131I-Therapie signifikant das PFS um 14.7 Monate im Vergleich zum Placebo-Arm (92).

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Quelle: 8. Swiss PostASCO, Bern, 12.6.2014

➤ Literatur

am Online-Bertrag unter: www.medinfo-verlag.ch

ANKÜNDIGUNG



Vol. 4 – Ausgabe 6 – Dezember 2014

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG



Kolorektales Karzinom

MEDIZIN FORUM



MDS/MPS



Akute Leukämie beim älteren Patienten

KONGRESS



DGHO, Hamburg

Literatur:

1. Forbes JF et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 529)
2. Bellet M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 585)
3. Pagani O et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA1)
4. Bernhard J et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 557)
5. Pfeiler G et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 577)
6. Piccart-Gebhart M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA4)
7. Miller K et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 500)
8. Moore HCF et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA505)
9. Aparo MS et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 1013)
10. Ciniari S et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 1044)
11. Rochlitz C et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 518)
12. Thatcher N et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8008^)
13. Perol M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA8006)
14. Kato T et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8005)
15. Yang J C-H et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8004)
16. Janne PA et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8009)
17. Sequist LV et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8010)
18. Kim D-WK et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8003)
19. Slotman B et al. N Engl J Med 2007;357(7):664-72
20. Seto T et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7503)
21. Hassan R et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7532)
22. Zucali PA et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7527)
23. Ilson DH et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4007)
24. Valle JW et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4002)
25. Yoon HH et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4004)
26. Qin S et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4003)
27. Zhang L et al. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e18548)
28. Bruix J et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4006^)
29. Venook AP et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
30. Bokemeyer C et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3505)
31. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3506)
32. Koopman M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3504)
33. Hong YS et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3502)
34. Schmoll H-J et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3501)
35. Rodel C et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3500)
36. Von Moss R et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3531)
37. Sargent DJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3507)
38. Tougeron D et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3508)
39. Kopetz S et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3509)
40. Dienstmann R et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3511)
41. Sinicrope FA et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3512)
42. Liu J et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA5500)
43. Pignata S et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5503^)
44. Husain A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5540^)
45. Poveda A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5505)
46. Okamoto A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5507)
47. Gourley C et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5502)
48. Gray HJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5504)
49. Flaherty K et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9010^)
50. Long GV et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9011^)
51. Sosman JA et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9009)
52. Sznol M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9003^)
53. Ribas A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9000^)
54. Eggermont AM et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9008)
55. Kaufman HL et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9008a)
56. Mascarenhas L et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10003)
57. Demetri GD et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10508)
58. Heinrich MC et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10506)
59. Penel N et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10501)
60. Chawla SP et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10502)
61. Soria JC et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2500)
62. Bahleda R et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2501)
63. Matulonis U et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2510)
64. Halabi S et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5002)
65. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5007)
66. De Wit R et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5008)
67. Garcia-Albeniz X et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5003)
68. Sweeney C et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2)
69. Fizazi K et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5005)
70. Powles T et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5011)
71. Motzer RJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5009)
72. Amin A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5010)
73. Hammers HJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4504)
74. Federico M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8507)
75. Janku F et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8508)
76. Trotman J et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8502)
77. Pfreundschuh M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8501)
78. Nowakowski GS et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8520).
79. Cavalli F et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8500)
80. Gutierrez M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8518).
81. Forero-Torres A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8505)
82. Morschhauser F et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8519)
83. Rosenthal DI et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6001)
84. Tinhofer I et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6002)
85. Ghi MG et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6004)
86. Dietz A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6016^)
87. Ley JC et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6013)
88. Adkins D et al. et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5560)
89. Budach W et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6012)
90. Cmelak AJ et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA6006)
91. Seiwert TY et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6011)
92. Schlumberger M et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA6008)