

ASCO 2016 Chicago

Kongressausgabe der **info@onkologie**



EDITORIAL Die Zukunft hat begonnen

Collective Wisdom – mit dem Motto «gemeinsam sind wir klüger» soll an der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zum Ausdruck gebracht werden, dass die Zukunft der Onkologie weniger Fachdisziplinenorientiert als Patienten-zentriert sein muss und sein wird. Mit anderen Worten, Fortschritte erfordern ein enges Zusammenwirken zwischen Grundlagenforschern, Pathologen, Immunologen, Genetikern, Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen zum Wohl des Patienten. Together, a better way to fight the cancer!

Doch wohin geht die Reise? Zum einen schreitet die molekulare Profilierung der Malignome mit grosser Dynamik voran mit der Folge, dass personalisierte Therapieprinzipien bei fast allen Tumoren zu einem integralen Bestandteil der multimodalen Therapiealgorithmen geworden sind. Die Bestimmung des Genotyps ist sowohl prädiktiv für die Wahl und die Dosierung dieser neuen Medikamente ebenso unverzichtbar wie für die prognostische Beurteilung.

Eine solche personalisierte targeted-orientierte Krebstherapie ist sinnvoll und notwendig, um eine Überbehandlung, Nebenwirkungen und unnötige Kosten zu vermeiden.

Doch ein grosses Problem ist die molekulare Heterogenität vieler Tumoren, die zu einem primären oder sekundären Therapieversagen führt. Wird ein Signalweg medikamentös blockiert, so sucht der Tumor sich neue Wege, die eine Anpassung der Therapie i.S. einer primären Kombinationsbehandlung oder einer Sequenztherapie erfordern. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit, das molekulare Tumorprofil immer wieder zu aktualisieren. Dies ist insbesondere bei Metastasen mittels Gewebebiopsien nur sehr schwer möglich, oft sogar unmöglich.

Hier bietet die Möglichkeit der «liquid biopsy» sicherlich einen grossen Fortschritt auch im Hinblick auf die Belastung des Patienten. Tumore geben maligne Zellen bzw. DNA in das Blut ab und deren molekulares Profil kann aus dem Blut zuverlässig analysiert werden.

Überstrahlt wurde der Kongress aber zweifellos vom kometenhaften Aufstieg der Immuntherapie. Unabhängig davon, ob man Checkpoint-Inhibitoren oder adoptive T-Lymphozyten (CAR-Therapie) oder BiTE-Antikörper einsetzt, letztendlich geht es immer darum, die körpereigene Abwehr, genauer gesagt die T-Lymphozyten gegen den Tumor zu aktivieren.

Im Unterschied zur personalisierten Therapie wirkt diese Immuntherapie universell und somit auch dann, wenn keine targeted Tyrosinkinase-Inhibitoren-Therapie möglich oder wirksam ist, z.B. wegen einer molekularen Heterogenität des Tumors. Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass mehr Tumoren immunogen sind als zunächst vermutet. Beim Melanom, Bronchialkarzinom und Nierenzellkarzinom ist die Wirksamkeit einer Checkpoint-Blockade bereits belegt, aber auch bei gastroenterologischen Tumoren und bei Lymphomen scheint sie wirksam zu sein. Nun geht es aber darum, Marker zu definieren, um auch die Immuntherapie individualisieren zu können.

medinfo war wieder vor Ort und hat die Highlights für Sie zusammen getragen. Diese kurze Übersicht möge Sie neugierig machen, was im Rahmen des Kongresses an neuen Studiendaten vorgetragen und diskutiert wurde.

Viel Spass bei der Lecture, aber auch viele neue Erkenntnisse wünscht Ihnen

Ihre Eleonore E. Droux, Verlegerin



Nivolumab plus Ipilimumab beim malignen Melanom

Update bestätigt Überlegenheit der Kombination

In der CheckMate 067-Studie konnte bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom die Überlegenheit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber den Monotherapien eindrucksvoll dokumentiert werden. Auch die Daten nach einem minimalen Follow up von 18 Monaten bestätigen die Überlegenheit der kombinierten Therapie.

Bereits 2015 wurden die Daten der CheckMate 067-Studie publiziert, in der die Kombination Nivolumab (Nivolumab BMS®) plus Ipilimumab bzw. Nivolumab-Monotherapie mit einer Ipilimumab-Monotherapie

bei Patienten mit einem fortgeschrittenen und bisher unbehandelten malignen Melanom verglichen wurden. Das PFS erreichten nach einem Jahr unter der Kombination 49%, unter der Nivolumab-Therapie 42%

und unter Ipilimumab 18% der Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate unter der Kombination betrug in der CheckMate 069-Studie 64% im Vergleich zu 54% unter einer Ipilimumab-Monotherapie. Die Gesamtansprechrate lag unter der Kombination bei 61%. Die Monotherapie mit Nivolumab führte in der CheckMate 066-Studie zu einer 2-Jahres-Überlebensrate von 58% bei einer Gesamtansprechrate von 43%. Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3/4 betrug bei der Kombination 54% im Vergleich zu 20% bei der alleinigen Ipilimumab-Gabe.

Jetzt wurden die Daten für das minimale Follow up von 18 Monaten vorgestellt. Nach dieser Zeit zeigten 46% ein PFS unter der Kombination im Vergleich zu 39% unter Nivolumab und 14% unter Ipilimumab. Das mediane PFS lag unter der Kombination bei 11.5 Monaten, unter Nivolumab bei 6.9 Monaten und unter Ipilimumab bei 2.9 Monaten. Die Gesamtansprechraten betragen 57.6%,

43.7% und 19.0%. Die durchschnittliche Dauer der Wirkung war bei der Kombination noch nicht erreicht und betrug bei Nivolumab 22.3 Monate und bei Ipilimumab 14.4 Monate. Die Überlegenheit der Kombination bzgl. PFS konnte allerdings wie bei der Erstausswertung vor allem bei Patienten mit niedriger bzw. fehlender PD-L1-Expression dokumentiert werden. Bei starker PD-L1-Expression ergab sich kein Unterschied zwischen der Kombination und der Nivolumab-Monotherapie.

Doch die Gesamtansprechrate war auch bei fehlender PD-L1-Expression unter der Kombination höher. Ansonsten war die Überlegenheit der Kombination in allen Subgruppenanalysen nachweisbar. Auch jetzt erwies sich die Kombination als unverträglicher, die Rate an Nebenwirkungen Grad 3/4 betrug bei der Kombination 30.7% im Vergleich zu 7.3% unter Nivolumab und 13.5% unter Ipilimumab. «Auch das weitere Follow up der Studie belegt die Überlegenheit der Kombination», so **Prof. Jedd D. Wolchok, New York.**

Quelle: Wolchok JD et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9505). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Nivolumab vs. Docetaxel beim NSCLC

Auch nach zwei Jahren ist der PD-1-Inhibitor noch überlegen

In den CheckMate-Studien 017 und 057 wurde die Wirksamkeit des PD-1-Inhibitors Nivolumab mit Docetaxel bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC verglichen. Auch die jetzt vorgestellten 2-Jahresergebnisse zeigen die Überlegenheit von Nivolumab und zwar sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Nicht-Plattenepithelkarzinom.

Im Rahmen der CheckMate 017 und 057-Studien erwies sich eine Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab (Nivolumab BMS®) bei Patienten mit einem vorbehandelten fortgeschrittenen bzw. metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom dem Zytostatikum Docetaxel überlegen. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wurden im Rahmen der CheckMate 017-Studie und solche mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC im Rahmen der CheckMate 057-Studie ausgewertet. Beim Plattenepithelkarzinom wurde mit Nivo-

lumab ein medianes Gesamtüberleben von 9.2 Monaten im Vergleich zu 6.0 Monaten unter Docetaxel erreicht. Die Gesamtüberlebensraten nach 18 Monaten betragen 28% vs. 13% (HR=0.62; p=0.0004). Bei nicht-plattenepithelialen Tumoren lag das mediane Gesamtüberleben unter Nivolumab bei 12.2 Monaten, unter Docetaxel bei 9.4 Monaten. Die 18-Monate-Gesamtüberlebensraten betragen 39% vs. 23% (HR=0.72; p=0.0009). Noch grösser war der Benefit bei diesen Patienten mit einer Expression von PD-L1. Beim Plattenepithelkarzinom dagegen hatte die Expression von PD-L1 weder eine prognostische noch eine prädiktive Bedeutung. Nebenwirkungen traten unter Nivolumab seltener auf als unter Docetaxel. Jetzt wurden die 2-Jahresdaten dieser beiden Studien vorgestellt. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom lagen die Gesamtüberlebensraten nach 2 Jahren bei Nivolumab bei 23% im Vergleich zu 8% unter Docetaxel.

Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom waren es 29% unter Nivolumab im Vergleich zu 16% unter Docetaxel. Ein progressionsfreies Überleben zeigten in der Gruppe mit einem Plattenepithelkarzinom 16% unter Nivolumab im Vergleich zu 3% unter Docetaxel, bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom waren nach 2 Jahren 12% ohne Progression im Vergleich zu 1% unter Docetaxel, liess **Prof. Hossein Borghaei, Philadelphia**, wissen.

Quelle: Borghaei H et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9025). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Nivolumab ist Everolimus überlegen

In der CheckMate 025-Studie wurde Nivolumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit Everolimus verglichen. Dabei erwies sich Nivolumab mit einer Gesamtüberlebens-

rate (OS) von 25 Monaten Everolimus mit einer OS von 19.6 Monaten überlegen, so **Prof. Robert J. Motzer, New York.** Die durchschnittliche Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie betrug bei Nivo-

lumab 3.5 Monate, unter Everolimus 3.7 Monate. Die Überlegenheit von Nivolumab war bei allen Subgruppen, auch bei denen mit hohem Risiko-Score und multiplen Metastasen nachweisbar.

Nach 4 Monaten zeigten 21% der Patienten unter Nivolumab eine partielle oder komplette Remission, unter Everolimus nur 4%. Das gute Ansprechen auf Nivo-

lumab nach 4 Monaten war ein Indikator für ein besseres OS. Eine Stabilisierung der Erkrankung unter Nivolumab verbesserte das Gesamtüberleben ebenso wie das Erreichen einer partiellen oder kompletten Remission.

Quelle: Motzer RJ et al. Correlation of response with overall survival (OS) for nivolumab vs everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from the phase III CheckMate 025 study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4552). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich

? Herr Prof. Dummer, welches sind die wichtigsten Erkenntnisse in Ihrer Disziplin, die Sie am ASCO gewonnen haben? Und welche Studienergebnisse werden Ihren klinischen Alltag beeinflussen?

Die ASCO 2016 beinhaltet wiederum einige interessante und wegweisende Studienergebnisse, die sich auf die Behandlungspfade von Hautkrebspatienten auswirken. Der Antikörper Avelumab, ein Antikörper der gegen PD-L1 gerichtet ist, wurde in einer prospektiven Studie bei Patienten mit metastasierendem Merkelzellkarzinom, die bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren, untersucht. In diesem schwierigen Patientenkollektiv zeigte der Antikörper eine Ansprechrate von 31%, wobei bei 9% der Patienten sogar ein vollständiges Verschwinden der aller Metastasen erzielt wurde. Im Gegensatz zur Chemotherapie sind diese Remissionen langanhaltend. Für die Patienten in der Schweiz kann nun dieser Antikörper im Rahmen eines Compassionate Use Programms von der Firma Merck Serono nachbewilligung durch die Swissmedic angewendet werden.

Wie erwartet gab es auch beim metastasierenden Melanom zahlreiche neue Ergebnisse. Insbesondere stellte Frau Prof. Caroline Robert aus Paris Langzeitdaten zur Behandlung mit Pembrolizumab vor. Im Rahmen einer Phase-I-Studie wurden 655 Patienten mit metastasierendem Melanom in verschiedenen Kohorten behandelt. Die 2-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten lag bei 50%, für Patienten im Stadium IV und vorbehandelte Patienten lag sie bei 47%. Erstmals wurden für Pembrolizumab 3-Jahres-Überlebenszeiten berichtet, die bei 40% für alle Patienten lag, während sie bei den nicht vorbehandelten sogar bei 45% lag. Bei etwa 10% wurde eine komplette Remission berichtet. In dieser



Situation kann nach einer Bestätigung der kompletten Remission die Therapie abgesetzt werden, ohne dass es zu Rezidiven kommt, obwohl hier die Nachbeobachtungszeit noch kurz ist.

Interessant war auch ein Update zur Studie CheckMate-67, bei der die Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab mit der Kombination verglichen wird. Es finden sich konsistente Ergebnisse. Die Monotherapie mit Nivolumab und Kombinationsbehandlung mit Nivolumab und Ipilimumab ist gegenüber Ipilimumab deutlich besser bzgl. Ansprechrate und progressionsfreiem Überleben. Die Unterschiede zwischen der Kombination und Nivolumab sind statistisch nachweisbar (hazard ratio combo versus Nivo 0.76). Da allerdings nur die Ansprechrate und das progressionsfreie Intervall deutlich verbessert sind, kommt diese Behandlung insbesondere dann in Betracht, wenn der Tumor des jeweiligen Patienten den prognostisch/prädiktiven Marker PD-L1 nicht exprimiert.

Erstmals wurden Daten der NEMO-Studie vorgestellt. Bei dieser prospektiven randomisierten Studie wurde der MEK Inhibitor Binimetinib mit einer Chemotherapie mit Dakarbazin bei Patienten mit metastasierendem Melanom verglichen, die eine NRAS-Mutation aufweisen. Die Studie war positiv, da sowohl das progressionsfreie Intervall als auch die Ansprechrate beim MEK Inhibitor besser waren. Besonders interessant ist, dass das progressionsfreie Intervall in der Gruppe der mit Immuntherapie vorbehandelten Patienten sogar günstiger ausgefallen ist als in der Gesamtpopulation. Es ist davon auszugehen, dass diese Studie zur Zulassung des MEK Inhibitors Binimetinib zunächst in den USA und dann wahrscheinlich auch in Europa führen wird.

▼ Eleonore E. Droux

Trastuzumab-Biosimilar MYL-14010

Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar

Ob Biosimilars von monoklonalen Antikörpern angesichts ihres komplexen Herstellungsverfahrens eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit wie das Originalpräparat garantieren, wird durchaus kontrovers diskutiert. Im Rahmen einer multizentrischen klinischen Studie (HERITAGE-Studie) wurde das Originalpräparat mit einem Biosimilar (MYL-14010) verglichen.

Aufgenommen in die Studie wurden 500 Frauen mit einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom, die zusammen mit einer Taxan-Chemotherapie randomisiert das Trastuzumab-Originalpräparat oder das MYL-Biosimilar erhielten. «Bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen», so die Studienautorin Prof. Hope S. Rugo, San Francisco. Nach 24 Wochen lag die Gesamtansprechrate unter MYL-14010 bei 69.6% und bei Trastuzumab bei 64%. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter Trastuzumab bei 36% und unter MYL-14010 bei 38% der Patienten auf.

Quelle: Rugo HS et al. Heritage: A phase III safety and efficacy trial of the proposed trastuzumab biosimilar Myl-14010 versus Herceptin. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA503). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



CLL/SLL

Anhaltendes Therapieansprechen über 2 Jahre mit Ibrutinib

Die erste Datenanalyse der HELIOS-Studie zeigte bei einer medianen Beobachtungsdauer von 17 Monaten signifikante Verbesserungen des PFS. Die jetzt vorliegenden 2-Jahres-Daten bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit und geben Auskunft über langfristige Therapieantworten mit Ibrutinib.

Bei Ibrutinib (Imbruvica®) handelt es sich um einen Inhibitor der Bruton's Tyrosinkinase (BTK), der durch seine starke kovalente Bindung an BTK die intrazelluläre Übermittlung von Überlebenssignalen maligner B-Zellen blockiert. Ziel der doppelblinden Phase-3 HELIOS-Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) an Patienten mit rückfälliger oder refraktärer chronischer lymphozytischer Leukämie oder einem kleinen lymphozytischen Lymphom (CLL/SLL). Hierfür

erhielten 578 Patienten BR und wurden 1:1 in einen Ibrutinib- und einen Placebo-Arm randomisiert. Primärer Endpunkt war das von einem unabhängigen Prüfkomitee bewertete progressionsfreie Überleben (PFS) und zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten ORR (objektive Ansprechrate), OS (allgemeine Überlebensrate), die Rate an Negativität für eine minimale Resterkrankung (MRD-ve) und Sicherheit. Eine erste Analyse nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 17 Monaten zeigte eine signifikante Verbesserung des PFS bei Ibrutinib+BR vs. Placebo+BR (HR: 0.203, 95% CI: 0.150-0.276, $P < 0.0001$). Die ORR und die komplette Ansprechrate/die komplette Ansprechrate mit einer unvollständigen Erholung des Rückenmarks (CR/CRi) lagen bei 82.7% bzw. 10.4% für Patienten des Verum-Arms gegenüber 67.8% bzw. 2.8% für Patienten des Placebo-Arms. Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib+BR entsprach bekannten individuellen Sicherheitsprofilen von Ibrutinib- bzw. BR-Therapien. Frühere Studien zeigten anhaltendes Ansprechen auf fortgesetzte Ibrutinib-Therapien. Langfristig angelegte Nachbeobachtungsstudien dienen der Evaluierung von Dauer und Tiefe der Remission. Entsprechende Daten der HELIOS-Studie nach einer medianen Beobachtungsdauer von 25.4 Monaten konnte **Prof. Graeme Fraser, Hamilton**, präsentieren. Das PFS des Verum-Arms zeigte kontinuierliche Verbesserung mit einer HR von 0.199 (95% CI: 0.15-0.26, $P < 0.0001$) und einer 2-Jahresrate von 74.8% vs. 20.9% des Placebo-Arms. Die HR der medianen OS betrug 0.67 (95% CI: 0.44-1.02, $P < 0.0587$) mit 2-Jahresraten von 86.2% vs. 81.5%. 49.1% der Patienten im Placebo-Arm mit einer Krankheitsprogression hatten, wie es im Studienprotokoll erlaubt war, zur Ibrutinib-Gruppe gewechselt. Die ORR der Ibrutinib-Gruppe betrug 87.2%, die der Placebo-Gruppe 66.1% ($p < 0.0001$). Die Raten an kompletter Remission bzw. kompletter Remission aber unvollständiger Knochenmarkswiederherstellung betrugen 33.9% für den Verum- und 7.2% für den Placebo-Arm. Im Vergleich hierzu lagen die Raten zum Zeitpunkt der ersten Analyse bei 21.4% vs. 5.9%. Die Rate für MRD-ve betrug für die ITT-Population der Ibrutinib-Gruppe 18% vs. 4.8% in der Placebo-Gruppe ($p < 0.0001$). Die Raten zum Zeitpunkt der ersten Analyse betrugen 12.8% vs. 4.8%. Das Sicherheitsprofil entsprach dem zum Zeitpunkt der ersten Analyse. Diese mehr als 2 Jahre nach Therapiebeginn ermittelten Daten konnten zeigen, dass die Therapie mit Ibrutinib der Chemotherapie überlegen ist mit signifikant längerem PFS und höheren ORR. Das Therapieansprechen ist über die Zeit anhaltend mit grösserer Remissionstiefe und niedrigerer MRD-Rate. **hd**

Quelle: Fraser G et al. Ibrutinib(I) plus bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 2-year follow-up of the HELIOS study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7525). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Multiple Myelom

Dreierkombination mit Daratumumab ist effektiver

Bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären multiplen Myelom (MM) ist die Kombination aus Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason wirksamer als die Zweierkombination Bortezomib/Dexamethason, so das Ergebnis der CASTOR-Studie.

Daratumumab (Darzalex®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an das CD38-Protein bindet, welches stark an der Oberfläche der Tumorzellen eines MM exprimiert wird. In entsprechenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Substanz das Wachstum der CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt.

Im Rahmen einer Phase-3-Studie (CASTOR-Studie) wurde die zusätzliche Gabe von Daratumumab zur Standardtherapie Bortezomib plus Dexamethason bei 498 Patienten mit einem refraktären oder rezidierten MM, die im Durchschnitt bereits zwei frühere Therapien erhalten hatten, im Vergleich zum bisherigen Standard untersucht. Bei der Dreierkombination lag das 1-Jahres-Risiko für eine Progression bzw. Tod, also das 1-Jahres-PFS bei 6.7% im



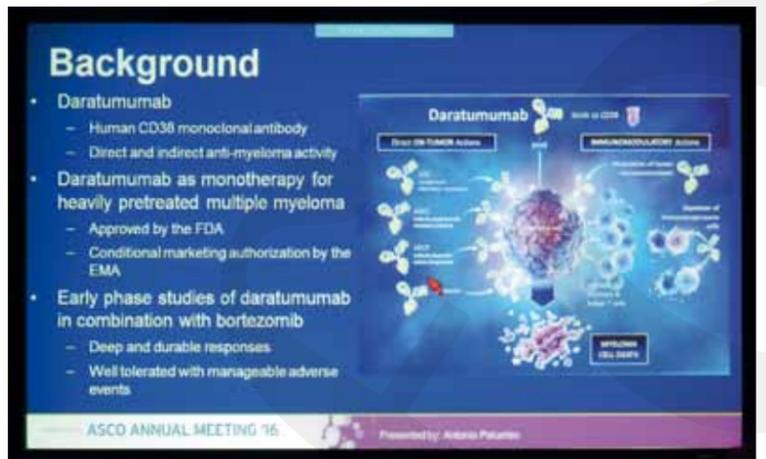
Vergleich zu 26.9% unter der Standardtherapie (HR=0.39; 95% KI: 0.28-0.53; p<0.0001). Somit wurde dieses Risiko um 61% reduziert, das Progressionsrisiko sogar um 70%. Bei Patienten mit nur einer Vortherapie war der Nutzen noch ausgeprägter. Hier lag das 1-Jahres-PFS bei

77.5% vs. 29.4%. Die Gesamtansprechrate unter der Dreierkombination lag bei 83% im Vergleich zu 63% unter der Standard-Zweiertherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Daratumumab noch nicht erreicht, unter der Standardtherapie lag es bei 7.16 Monate. Die Vergleichszahlen bezüglich einer kompletten Remission waren 19% vs. 9%, beim sehr guten partiellen Ansprechen 59% vs. 29%. Keine minimale Resterkrankung fand sich unter Daratumumab bei 14% im Vergleich zu 3% unter dem Standard. Die Vorteile der Dreierkombination waren in allen Subgruppen nachweisbar.

Das Sicherheitsprofil der Dreierkombination entsprach dem bei einer Daratumumab-Monotherapie. Die häufigsten unerwünschten

Ereignisse im Vergleich zur Standardtherapie waren: Thrombopenie (59% vs. 44%), Neuropathie (47% vs. 38%), Durchfall (32% vs. 22%) und Anämie (14% vs. 16%). Bei den Therapieabbrüchen standen 7% in der Dreierkombination 9% in der Zweierkombination gegenüber. «Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason dürfte der neue Therapiestandard für Patienten mit einem refraktären oder rezidierten Myelom werden», so Prof. Antonio Palumbo, Turin.

Quelle: Palumbo A et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Elotuzumab beim multiplen Myelom

Auch bei Hoch-Risiko-Patienten vorteilhaft

Die bisherige Standardtherapie beim refraktären bzw. rezidierten multiplen Myelom ist Lenalidomid plus Dexamethason.

In der 2015 veröffentlichten ELOQUENT-2-Studie, in die 648 Patienten aufgenommen wurden, konnte gezeigt werden, dass

durch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers Elotuzumab (Empliciti®) das Risiko für eine Progression bzw. Tod nach 3 Jahren um 27% gesenkt wird.

Die jetzt vorgelegten Auswertungen der Subgruppen ergaben, dass alle Patientengruppen unabhängig vom Risikoprofil und

der Vorbehandlung profitierten. Besonders profitierten diejenigen Patienten von Elotuzumab, bei denen bereits mehrere Vortherapien versagt hatten. Bei ihnen betrug die Risikoreduktion 43%. Und auch bei Hochrisiko-Patienten mit del(17p) wurde eine Risikoreduktion von 37% dokumentiert. Eine Interimsanalyse ergab auch einen Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Elotuzumab.

Quelle: Lonial S et al. ELOQUENT-2 update: Phase III study of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)—Identifying responders by subset analysis. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8037). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Pembrolizumab beim NSCLC

Wirkung korreliert mit PD-L1-Expression

Aktualisierte Daten aus der KEYNOTE-001 Studie von behandlungsnaiven und vorbehandelten Patienten belegen den Benefit von Pembrolizumab für das langfristige Gesamtüberleben.

Im Rahmen der KEYNOTE-001-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab (Keytruda®) bei Patienten mit einem PD-L1-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzi-

nom, die unter einer Platin-basierten Chemotherapie eine Progression zeigten, untersucht. Die in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 oder 10 mg/kg KG

alle 3 Wochen oder 10 mg/kg KG alle 2 Wochen. Die mediane Beobachtungsdauer waren 23.1 Monate. Das mediane Überleben betrug 22.1 Monate bei behandlungsnaiven und 10.6 Monate bei vorbehandelten Patienten. Die 18-Monate-Überlebensraten waren 58.2% bzw. 37.0%. Nach zwei Jahren lebten noch 44.5% bzw. 31.3%. Je stärker PD-L1 exprimiert wurde, umso



größer war der Benefit. Somit eignet sich PD-L1 als prädiktiver Marker für eine Therapie mit Pembrolizumab. Unerwartete Toxizitäten wurden nicht beobachtet, so **Prof. Rina Hui, Blacktown.**

Quelle: Hui R et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9026). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Choosing wisely

Übertherapie am Lebensende?

Eine entsprechende Untersuchung zwischen 2007 und 2014 bei insgesamt 28.000 unter 65-jährigen Tumorpatienten ergab jetzt, dass diese Empfehlungen oft nicht eingehalten werden. 65% dieser Patienten erhielten eine stationäre Behandlung, obwohl diese nur in weniger als 20% der Fälle erforderlich gewesen wäre. Insgesamt konnten die Untersu-

cher keine Veränderungen in der Zeit vor und nach der Verabschiedung von «Choosing wisely» erkennen. Weiterhin werden in dieser finalen Lebensphase häufig noch Chemotherapien oder Strahlentherapien oder sogar Biopsien durchgeführt. «Solche Massnahmen nutzen dem Patienten nicht nur nichts, sondern sie schaden ihm sogar», erläuterte

Prof. Ronald C. Chen, Chapel Hill. Jeder dritte Tumorpatient habe nach den Ergebnissen dieser Studie am Lebensende eine Übertherapie erhalten und jeder dritte sei auch im Krankenhaus verstorben.

Auch wenn es nicht immer einfach sei, bei Sterbenskranken die richtige Entscheidung zu treffen, so müsse jeder Arzt immer wieder kritisch hinterfragen, ob

eine angedachte invasive Massnahme noch einen Sinn habe. Viel wichtiger sei oft eine gute Palliativversorgung mit dem Ziel einer effektiven Symptomkontrolle.

Quelle: Chen RC et al. Aggressive care at the end-of-life for younger patients with cancer: Impact of ASCO's Choosing Wisely campaign. Aggressive care at the end-of-life for younger patients with cancer: Impact of ASCO's Choosing Wisely campaign. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA10033). Vortrag im Rahmen einer Pressekonferenz beim ASCO 2016, Chicago

Save the Date

▶ **ECCO/ESMO** Kopenhagen: 7.–11.10.2016



▶ **ASH** San Diego: 3.–6.12.2016



▶ **deso** St. Gallen: 16.–18.2.2017



▶ **ASCO** Chicago: 2.–6.6.2017



▶ **ICML** Lugano: 14.–17.6.2017



Die aktuellen Kongresszeitungen vom medinfo Verlag:
Als Beilage der Fachzeitschrift info@onkologie



Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie



für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ Eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- ▶ Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- ▶ Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht. (Die Herausgeber)

Aromatase-Hemmer bei
Mammacarcinom

Zehn Jahre sind besser als fünf

Eine adjuvante Hormontherapie mit einem Aromatase-Hemmer ist für postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammacarcinom der Standard. Doch die Frage ist: Wie lange? Nach einer neueren Studie dürften 10 Jahre besser sein als 5. Doch es müssen auch die Nebenwirkungen bedacht werden.

Im Rahmen dieser placebokontrollierten Studie hatten die Patientinnen nach einer 5-jährigen Therapie den Aromatase-Hemmer Letrozol (Femara®) in einer Dosierung von 2.5 mg täglich per os über fünf weitere Jahre oder Placebo eingenommen. Die Ergebnisse sind eindeutig: Die verlängerte Therapie führte zu einer Abnahme des Rezidivrisikos um 34% (HR=0.66; p=0.01) und auch das Risiko, in der anderen Brust ein Mammacarcinom zu entwickeln, sank um 58%. Studienteilnehmer waren 1918 postmenopausale Patientinnen mit einem frühen Mammacarcinom. Sie hatten über 4 bis 6 Jahre einen Aromatase-Hemmer eingenommen und viele auch zunächst Tamoxifen.

Nach der um 5 Jahre verlängerten Aromatase-Hemmung waren 95% der Frauen unter dieser Medikation, aber nur 91% der Frauen ohne diese Rezidiv-frei. Ein Karzinom in der kontralateralen Brust trat unter Letrozol nur bei 13 Frauen, unter Placebo dagegen bei 31 Frauen auf. Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse fand sich nicht. Doch das Risiko für eine Osteoporose (109 vs. 54) bzw. eine Knochenfraktur (133 vs. 88) war deutlich erhöht. Eine Auswertung der Studie mittels Fragebogen im Hinblick auf die Lebensqualität ergab keine Unterschiede bezüglich vasomotorischer, psychosozialer, physischer und sexueller Befindlichkeit. Dabei muss man jedoch bedenken, dass diese Frauen schon in den ersten fünf Jahren den Aromatase-Hemmer gut vertragen hatten. «Man sollte die Patientinnen über diese neuen Studienergebnisse informieren und im Einzelfall auch unter Berücksichtigung der Risiken mit ihnen zusammen die Entscheidung für oder gegen eine längere Aromatase-Hemmer-Therapie treffen», so **Prof. Paul Goss, Boston**.

Quelle: Goss PE et al. A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA1); Vorträge bei einer Pressekonferenz im Rahmen des ASCO 2016.

Literatur: Goss PE et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016 Jun 5 (epub ahead of print)

Daratumumab bei multiplen Myelom

Subcutan statt intravenös?

Eine neue subcutane Formulierung des monoklonalen Antikörpers Daratumumab soll den Patientenkomfort erhöhen und die Anwendung erleichtern. In laufenden Studien werden optimale Dosierung und Dosierungsschemata ermittelt.

Der monoklonale Antikörper Daratumumab (Darzalex®) hat in entsprechenden Studien sowohl im Rahmen der Mono- als auch der Kombinationstherapie seine überzeugende Wirkung bei Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten multiplen Myelom unter Be-

weis stellen können. Bisher wird der Antikörper intravenös appliziert und zwar in einer Dosierung von 16 mg/kg KG. Im Hinblick auf den Patientenkomfort wurde eine subcutane Formulierung entwickelt, die neben Daratumumab rekombinante humane Hyaluronidase

enthält. Im Rahmen einer offenen Phase -1-Studie (PAVO-Studie) mit 128 Patienten wird nun die subcutane mit der intravenösen Gabe verglichen. Dabei werden entsprechende Spiegelbestimmungen durchgeführt und unterschiedliche Dosierungen und Dosisregime eingesetzt, um die optimale Dosis und vergleichbaren Dosierungen ermitteln zu können. Die Ergebnisse der Studie werden Ende des Jahres erwartet.

Quelle: Nahi H et al. An open-label, dose-escalation phase 1b study of subcutaneous daratumumab with recombinant human hyaluronidase in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr TPS8071). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

ASCOSCOPY IN CHICAGO 2016

Welche neuen Studienergebnisse sind relevant für den praktischen Alltag? Der «Schweizer Abend», der die Meinung der Schweizer Experten abbildet, ist schon seit vielen Jahren einer der Höhepunkte des ASCO-Kongresses. Auch diesmal wurden von renommierten Schweizer Onkologen die wichtigsten Studienergebnisse aus ihrem Fachbereich vortragen und im Hinblick auf die Relevanz für den praktischen Alltag diskutiert.

Gynäkologische Tumore

«Auch in die Therapie gynäkologischer Malignome hat die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren Einzug gehalten», so **Dr. med. Marcus Vetter**, Basel. Im Rahmen der Phase-1-**KEYNOTE-028-Studie** wurde der Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab bei 24 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom eingesetzt. Das ORR lag bei 12,5% und die mediane Dauer der Wirkung betrug 19,3 Wochen. Bei 12,5% der Patientinnen konnte eine Stabilisierung der Erkrankung mit einer medianen Dauer von 19,6 Wochen erzielt werden. Das PFS nach 6 Monaten lag bei 21% und nach 12 Monaten bei 8%. Das mediane OS betrug nach 6 Monaten 67% und nach 12 Monaten 33%. Die Substanz wurde insgesamt gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber und Hautausschlag. Die Substanz soll jetzt in einer Phase-2-Studie weiter erforscht werden.

In einer anderen **Phase-1-Studie** wurde die Sicherheit und Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors Durvalumab (D) in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (O) oder dem VEGFR-Inhibitor Cediranib (C) bei verschiedenen gynäkologischen Tumoren (14 Ovarialkarzinome, 2 triple-negative Mammakarzinome, 2 Zervixkarzinome, 1 Leiomyosarkom) untersucht. Beide Kombinationen

zeigten ein tolerables Nebenwirkungsprofil. Unter keiner der beiden Kombinationen trat eine Vollremission ein. D plus O führte bei 8%, D plus C bei 43% zu einer partiellen Remission. Unter D plus O trat in 75% eine länger als 4 Monate anhaltende Stabilisierung ein, unter D plus C bei 43%. Somit lagen die Gesamtkontrollraten bei 83% unter D plus O im Vergleich zu 86% unter D plus C.

Die Behandlung des **platinresistenten Ovarialkarzinoms** mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bewährt sich auch in der Dauertherapie, aber nur dann, wenn eine

BRCA 1/2-Mutation vorliegt. Im

Gesamtkollektiv betrug das mittlere Gesamtüberleben

nach 7 Jahren mit der Substanz 29,8 Monate im Vergleich zu 27,8 Monate unter Placebo. Sehr viel ausgeprägter war der Benefit in der BRCAmut-Gruppe, nämlich 34,9 Monate bei Olaparib gegenüber 30,2 Monate unter Placebo. Die Zeit

bis zur nächsten Therapieeskalation betrug unter Olaparib 15,6 Monate im Vergleich zu 6,2 Monate unter Placebo.

In einer anderen Studie wurde bei Patientinnen mit einem Rezidiv eines platinresistenten Ovarialkarzinoms bei einer Progression eine platinbasierte mit einer nicht-platinbasierten Chemotherapie verglichen, wobei bei weiterer Progression die Therapie auf das jeweils andere Regime gewechselt wurde. Der primäre Wechsel auf ein nicht-platinbasiertes Regime war nicht vorteilhaft, so dass weiterhin primär die platinbasierte Chemotherapie der Standard sein sollte. Patientinnen mit einem low grade serösen Karzinom der Ovarien bzw. des Peritoneums, welches meist Chemotherapie-resistent ist und bei dem oft eine Mutation des MEK-Signalwegs vorliegt, was ein Ansprechen auf MEK-Inhibitoren verspricht, profitieren bzgl. PFS von einer hormonellen antiöstrogenen Dauertherapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor (64,9 Monate vs. 27,3 Monate). Und Patientinnen mit einem fortgeschrittenen bzw. rezidierten Endometriumphorizom profitieren von Metformin als additives Therapiekonzept zur Chemotherapie evtl. in Kombination mit einer targeted therapy, d.h. 60% zeigten unter Metformin eine partielle Remission bzw. eine Stabilisierung.

Kleinzelliges Lungenkarzinom

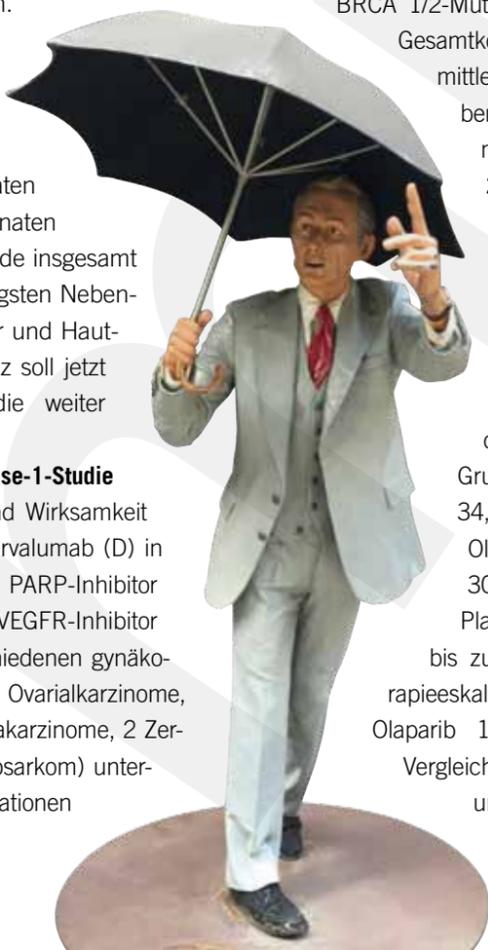
Bei Patienten in einem guten Allgemeinzustand mit einem lokalisiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) wurde im Rahmen der **CONVERT-Studie** die einmal tägliche mit der zweimal täglichen Bestrahlung verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied nach 45 Monaten bzgl. OS

(51% vs. 56%; 25 Monate vs. 30 Monate). «Die Toxizität war bei beiden Regimen etwa gleich, aber die zweimalige Strahlentherapie wurde häufiger abgebrochen», so **PD Dr. med. Nicolas Mach**, Genf.

Bei einem fortgeschrittenen SCLC wurde im Rahmen der **GOIRC-AIFA FARM6PMF JM-Studie** die alleinige Chemotherapie (Cisplatin/Etoposid) mit der Kombination Chemotherapie plus Bevacizumab im Rahmen der Erstlinientherapie verglichen. Die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers führte zu einer signifikanten Verlängerung der 1-Jahres-PFS-Rate von 11,5% auf 18,4% bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

Auch die Sicherheit und Wirksamkeit von Rovalpituzumab-Tesirine, einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, wurde beim refraktären bzw. rezidierten SCLC im Rahmen einer Studie untersucht. Rovalpituzumab ist ein Antikörper gegen delta-like protein 3 (DLL3), ein neues Target bei neuroendokrinen Tumoren. Aber auch 67% der SCLC sind DLL3-positiv. Die Ansprechraten mit diesem Präparat sind durchaus vergleichbar mit denen anderer 2.- und 3.-line Therapien, das Überleben war sogar im Vergleich mit historischen Kollektiven etwas günstiger.

Im Rahmen der **CheckMate 032-Studie** wurde der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab als Monotherapie mit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit einem rezidierten SCLC verglichen. Unter der Kombination traten häufiger Nebenwirkungen auf und die Kombinationstherapie



ASCOSCOPY IN CHICAGO 2016



musste bei 11% der Patienten beendet werden. Das Gesamtüberleben konnte aber von 4,4 Monate unter der Nivolumab-Monotherapie auf 7,7 Monate unter der Kombination gesteigert werden. Die Wirkung war unabhängig von der Platin-Sensitivität und der PD-L1-Expression des Tumors.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Bei Patienten mit einem frühen Stadium eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) wurde postoperativ im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie die zusätzliche Gabe von Bevacizumab untersucht. Bzgl. OS und PFS wurde kein signifikanter Benefit für die Kombination dokumentiert. Unter Bevacizumab traten häufiger Neutropenien und eine Hypertonie auf. In der **NVALT-8-Studie** wurde die Gabe eines niedermolekularen Heparins postoperativ im Rahmen einer adjuvanten Chemotherapie untersucht. Auch damit konnte das Outcome nicht verbessert werden. Dagegen scheint eine Protonen-Strahlentherapie bei NSCLC im Stadium II/III effektiver zu sein als eine Photonen-Strahlentherapie.

Die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie wurde als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen NSCLC im Rahmen der **KEYNOTE-021-Studie** untersucht. Dabei wurden verschiedene Chemotherapie-Strategien verglichen. Nach ersten Auswertungen scheint die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab effektiv zu sein bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil. Die höchste Toxizität fand sich bei der Kombination Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab plus Pembrolizumab.

In der **CheckMate 012-Studie** wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab und Ipilimumab in der Monotherapie und in der Kombination bei einem fortgeschrittenen NSCLC untersucht. Die Kombination wurde insgesamt gut vertragen und das ORR lag bei 39-47%. Die Wirksamkeit der Kombination korrelierte eindeutig mit der PD-L1-Expression, d.h. die ORR betrug 92% bei starker PD-L1-Expression.

Malignes Melanom

«Die Entwicklung der Checkpoint-Inhibitoren hat die Therapie des malignen Melanoms wesentlich bereichert und die Therapieergebnisse in revolutionärer Weise verbessert», so **Prof. Dr. med. Reinhard Dummer**, Zürich. Auch beim diesjährigen ASCO habe diese innovative Therapie des malignen Melanoms im Mittelpunkt gestanden. Vorgetragen wurden die 3-Jahres-Ergebnisse der **KEYNOTE-001-Studie** mit Pembrolizumab. Die OS betrug nach dieser Zeit 24,4 Monate, bei nicht-vorbehandelten Patienten sogar 32,2 Monate. Im Durchschnitt wurden die Patienten über 23 Monate behandelt und die Zeit bis zum Eintritt der Remission betrug 13 Monate. In 97% war der Therapieerfolg anhaltend.

In der **CA209-067-Studie** wurden Nivolumab und Ipilimumab als Monotherapien mit der Kombination verglichen. Das PFS lag unter der Kombination bei 11,5 Monaten im Vergleich zu 6,9 Monaten unter Nivolumab und 2,9 Monaten unter Ipilimumab. Bei der ORR waren die Vergleichszahlen 57,6%, 43,7% und 19,0%. Die Dauer des Ansprechens war unter der Kombination noch nicht erreicht, unter Nivolumab lag sie bei 22,3 Monaten und unter Ipilimumab bei 14,4 Monaten. Im Rahmen der **NEMO-Studie** wurde beim NRAS-mutierten Melanom Binimetinib mit Dacarbazin verglichen. Patienten mit einer immuntherapeutischen Vorbehandlung profitierten von Binimetinib im Vergleich zu Dacarbazin deutlich (PFS: 5,5 vs. 1,6 Monate), Patienten ohne eine solche Vortherapie aber nicht.

Der Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab wurde im Rahmen der **JAVELIN Merkel 200-Studie** bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten Merkelzell-Karzinom untersucht. Bei 82% der Patienten zeigte sich eine Wirkung, bei 29,1% hielt die Wirkung länger als 6 Monate an.

Tumore des oberen Gastrointestinaltrakts

«Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des distalen Ösophagus ist heute eine neoadjuvante Therapie der Standard», so **PD Dr. med. Thomas Ruhstaller**, St. Gallen. Die Frage, ob nur eine Chemotherapie oder eine Chemo-Radio-Therapie durchgeführt werden sollte, wurde im Rahmen einer Studie zu Gunsten der kombinierten Behandlung beantwortet. Bei der alleinigen Chemotherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 21,1 Monate und die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 27,7%. Die Vergleichszahlen bei der Chemo-Radio-Therapie waren 33,1 Monate und 47,7%.

Im Rahmen der **CRITICS-Studie** wurde bei Patienten mit einem Magenkarzinom, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie operiert wurden, postoperativ entweder nur eine Chemotherapie oder eine Chemo-Radio-Therapie durchgeführt. Die Auswertung zeigte bzgl. der medianen Überlebensdauer (3,5 vs. 3,3 Jahre) und der 5-Jahres-Überlebensrate (40,8 vs. 40,9%) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.



In der **FAST-Studie** wurde erstmals ein neuer gegen CLDN1.2 gerichteter Antikörper (IMAB362) bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Kardia- oder Magenkarzinom eingesetzt und zwar additiv zur Chemotherapie mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin. Durch den Antikörper konnte das mediane PFS von 4,8 Monaten auf 7,7 Monate verbessert werden und das Gesamtüberleben nach 4 Monaten stieg von 8,4 Monaten auf 13,2 Monate. Bei starker Expression von CLDN18.2 war der Effekt etwas ausgeprägter als im Gesamtkollektiv. Keine Verbesserung brachte beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom die zusätzliche Gabe von Doxorubicin zu Sorafenib, ebenso eine Arginin-Depletion.

Auch beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom konnte durch die zusätzliche Gabe von Evofosamid zu Gemcitabin das Outcome nicht verbessert werden. In der **NETTER-1-Studie** wurde bei neuroendokrinen Karzinomen im Dünndarm 177Lu-DOTATE eingesetzt. Diese Substanz ähnelt dem Somatostatin, d.h. es lagert sich an die Somatostatinrezeptoren der Tumorzelle an. Um die Wirkung zu verstärken ist DOTATE mit einem radioaktiven Partikel beladen. Mit dieser neuen Substanz konnte das Risiko für eine Progression bzw. Tod nach 12 Wochen um 79% gesenkt werden. Das mediane PFS betrug unter dieser Therapie 40 Monate.

Im Rahmen der **ESPAC-4-Studie** wurde bei in kurativer Absicht operierten Patienten mit einem Pankreaskarzinom als adjuvante

ASCOSCOPY IN CHICAGO 2016

Therapie entweder nur Gemcitabin oder die Kombination Gemcitabin/Capecitabin gegeben. Durch die Kombination konnte die mediane Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren von 25,5 Monate auf 28,0 Monate gesteigert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von 16,3% auf 28,8%. Es profitierten aber vorwiegend Patienten mit einer R0-Resektion.

Tumore des unteren Gastrointestinaltrakts

«Die Überlebensraten beim Kolonkarzinom sind asymmetrisch, mit anderen Worten es überleben mehr Patienten, wenn der Primärtumor im linken Kolon also im Colon descendens, dem Sigma oder Rektum lokalisiert ist als wenn der Tumor in der rechten Kolonhälfte sitzt», so **Prof. Dr. med. Arnaud Roth**, Genf. Die Lokalisation des Tumors sei entscheidend für die optimale Therapie, mit anderen Worten die Lokalisation sei ein Surrogat für einen Biomarker. Dies ist das Ergebnis der **CALGB/SWOG 80405 (Alliance)-Studie**. Erste Hinweise dafür, dass die Tumorlokalisierung die Prognose beeinflussen könnte, gab es schon früher.

Doch im Rahmen dieser Phase-3-Studie konnte dies nun auch definitiv belegt werden. Ausgangspunkt dieser Studie war der Vergleich von Bevacizumab und Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) im Rahmen der Ersttherapie bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, wobei als Endpunkte das PFS und das OS festgesetzt wurden. In einer retrospektiven Ana-

lyse wurde jetzt die Wirksamkeit der beiden Therapiestrategien in Bezug auf die Lokalisation des Tumors untersucht. Bei 293 Patienten lag der Primärtumor in der rechten und bei 732 Patienten in der linken Kolonhälfte, bei 66 Patienten im Colon transversum.

Beim Primärtumor im linken Kolon betrug das OS 33,3 Monate im Vergleich zu nur 19,4 Monaten bei einem rechtsseitigen Tumor. Dieser Unterschied war signifikant (HR: 1,60; $p < 0,001$) und zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen. Doch in der Cetuximab-Gruppe war der Unterschied deutlich stärker ausgeprägt. Bei dieser Substanz betrug die Gesamtüberlebensrate im Durchschnitt 20 Monate, und zwar 36 Monate beim linksseitigen und nur 16,7 Monate beim rechtsseitigen Kolonkarzinom (HR: 1,987; $p = < 0,001$). Dies könnte Auswirkungen auf die Therapie haben; denn unter Cetuximab betrug das Gesamtüberleben bei einem linksseitigen Tumor 36 Monate im Vergleich zu 31,4 Monate unter Bevacizumab, bei einem rechtsseitigen Tumor wirkte dagegen Bevacizumab deutlich besser als Cetuximab, d.h. das OS lag bei 24,2 Monaten im Vergleich zu 16,7 Monaten unter Cetuximab. «Zusammenfassend könnte man sagen, dass Patienten mit einem rechtsseitigen Kolonkarzinom von der Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab nicht profitieren», so Prof. Roth. Doch es sei noch zu früh für eine generelle Empfehlung, bei einem Tumor im rechten Kolon keinen EGFR-Antikörper mehr einzusetzen.

Die Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten kolorektalen Karzinom ist Gegenstand zahlreicher Studien. Im Rahmen der **CheckMate 142-Studie** wird bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom Nivolumab mit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab verglichen. Bei Patienten mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität erwies sich bei einer Interimsanalyse die Kombination als effektiver bzgl. Größenreduktion der Zielläsion. Auch scheint diese Wirkung von Nivolumab vergleichbar mit der von Pembrolizumab zu sein. Die kombinierte Therapie mit dem MEK 1/2-Inhibitor Cobimetinib plus dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab führte bei 17% der Patienten zu einer partiellen Remission und bei 22% zu einer Stabilisierung. Auch für Patienten mit einem Analkarzinom liegen erste positive Erfahrungen mit Nivolumab vor (ORR: 24,3%).

Tumore des Urogenitaltrakts

Eine wichtige Frage, der im Rahmen der **CHAARTED-Studie** nachgegangen wurde, war die nach der Lebensqualität von Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom, die früh mit Docetaxel behandelt wurden. «In den ersten drei Monaten fand sich, wie nicht anders zu erwarten, eine Abnahme der Lebensqualität, aber nach einem Jahr war die Lebensqualität deutlich besser als bei einer alleinigen Androgen-Entzugstherapie», so **PD Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild**, Basel. In der dreiarmligen **FIRSTANA-Studie** wurde bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom Docetaxel (75 mg/m²) mit Cabazitaxel (20 und 25 mg/m²) verglichen. Bzgl. Gesamtüberleben fand sich zwischen den drei Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Nur die Tumorresponse war unter 25 mg/m² Cabazitaxel etwas stärker. Doch die Nebenwirkungsrate vor allem die Neutropenie-Rate war bei 25 mg/m² deutlich höher als bei 20 mg/m². Im Vergleich mit Docetaxel schnitt aber die Therapie mit 20 mg/m² Cabazitaxel im Hinblick auf Neutropenie und periphere sensorische Neuropathie günstiger ab.

Diese Ergebnisse wurden in der **PROSELICA-Studie**, in der nur die beiden Cabazitaxel – Dosierungen miteinander verglichen wurden, voll bestätigt, d.h. bei vergleichbarer Wirksamkeit war die Verträglichkeit der niedrigeren Dosierung sehr viel besser. Bei einem Vergleich einer intermittierenden mit einer kontinuierlichen Docetaxel-Therapie gab es keine Unterschiede bzgl. Wirksamkeit, aber gewisse Vorteile für die intermittierende Gabe im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie. Im Rahmen der **METEOR-Studie** wurde bei Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom Cabozantinib mit Everolimus verglichen, wobei die Ergebnisse eindeutig für Cabozantinib sprechen (medianes OS: 21,4 Monate vs. 16,5 Monate). Besonders vorteilhaft war Cabozantinib bei Patienten mit Knochenmetastasen. Erste Erfahrungen mit Nivolumab beim metastasierten Prostatakarzinom zeigen mit einem OS nach vier Jahren von 29 – 38%, dass eine solche Immuntherapie vor allem bei Hochrisikopatienten das Langzeitüberleben verbessern könnte. Dies gilt auch für Patienten mit einem metastasierten Urothelzellkarzinom.

Mammakarzinom

Zehn Jahre einer Aromatase-Inhibitor-Therapie sind bei Frauen mit einem frühen Mammakarzinom etwas besser als fünf. Dafür sprechen die Ergebnisse einer neuen Studie. Im Rah-



men dieser placebokontrollierten Studie hatten die Patientinnen nach einer 5-jährigen Therapie den Aromatase-Hemmer Letrozol (Femara®) in einer Dosierung von 2,5 mg täglich per os über fünf weitere Jahre oder Placebo eingenommen. Die verlängerte Therapie führte zu einer Abnahme des Rezidivrisikos um 34% (HR=0,66; $p = 0,01$) und auch das Risiko, in der anderen Brust ein Mammakarzinom zu entwickeln, sank um 58%. Nach der um 5 Jahre verlängerten Aromatase-Hemmung waren 95% der Frauen unter dieser Medikation, aber nur 91% der Frauen ohne diese Rezidiv-frei. Ein Karzinom in der kontralateralen Brust trat unter Letrozol nur bei 13 Frauen, unter Placebo dagegen bei 31 Frauen auf. Bzgl. des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



ASCOSCOPY IN CHICAGO 2016



Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse fand sich nicht. Doch das Risiko für eine Osteoporose (109 vs. 54) bzw. eine Knochenfraktur (133 vs. 88) war deutlich erhöht. Eine Auswertung der Studie mittels Fragebogen im Hinblick auf die Lebensqualität ergab keine Unterschiede bzgl. vasomotorischer, psychosozialer, physischer und sexueller Befindlichkeit. Dabei muss man jedoch bedenken, dass diese Frauen schon in den ersten fünf Jahren den Aromatase-Hemmer gut vertragen hatten. «Man sollte die Patientinnen über diese neuen Studienergebnisse informieren und im Einzelfall auch unter Berücksichtigung der Risiken mit ihnen zusammen individuell die Entscheidung für oder gegen eine längere Aromatase-Hemmer-Therapie treffen», so **Prof. Dr. med. Christoph Rochlitz**, Basel. Man könne die Therapie mit dem Aromatase-Inhibitor verlängern, müsse es aber nicht.

In einer anderen Studie wurde im Rahmen der **adjuvanten Chemotherapie** Docetaxel plus Cyclophosphamid mit einer Anthracyclin/Taxan-basierter Chemotherapie verglichen und zwar bei HER2-negativem Status. Letzteres Vorgehen führte zu einer leichten Zunahme des krankheitsfreien Überlebens nach vier Jahren von 2,5%. In einer anderen Studie entfaltete die zusätzliche Gabe von Capecitabin bei einer Chemotherapie mit Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid nur bei triple-negativen Patienten einen günstigen Effekt bzgl. krankheitsfreies Überleben. Im Rahmen der HERITAGE-Studie erwies sich das Trastuzumab-Biosimilar hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit dem Originalpräparat als gleichwertig.

Im Rahmen der PALOMA-1-Studie wurde der Cyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol als Ersttherapie bei Patientinnen mit einem Östrogen-Rezeptor-positiven und HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom mit der alleinigen Aromatase-Inhibitor-Therapie verglichen, wobei unter dieser neuen Substanz das PFS von 10,2 auf 20,2 Monate anstieg, aber das OS wurde nicht verlängert. Diese Ergebnisse konnten jetzt mit der **PALOMA-2-Studie** voll bestätigt werden, d.h. das PFS konnte mit Palbociclib von 14,5 auf 24,8 Monate verlängert und die klinisch relevante Ansprechrate von 71% auf 84% gesteigert werden. «Es spricht alles dafür, dass die Kombination Palbociclib plus Letrozol bei Patientinnen mit einem Hormon-Rezeptor-positiven Tumor der neue Standard in der First line-Therapie werden wird», so Prof. Rochlitz.

Maligne Lymphome

Beim Morbus Hodgkin gibt es immer mehr Evidenz dafür, dass in limitierten Stadien ohne Bulking neben der Chemotherapie eine zusätzliche Bestrahlung nicht mehr erforderlich sein könnte, zumal bei einer solchen durchaus Spät komplikationen wie Zweitmalignome diskutiert werden müssen. In diesem Sinne sind auch die Ergebnisse der **LCCC 1115-Studie** zu sehen. In dieser Studie erhielten alle Patienten zunächst 2 Zyklen ABVD und anschliessend wurde eine PET-Kontrolle durchgeführt. War diese negativ, d.h. ohne Tumornachweis, erhielten die Patienten bei einer prognostisch günstigen Erkrankung anschliessend 6 Zyklen Brentuximab Vedotin als Konsolidierungstherapie. Patienten mit einem negativen PET und ungünstiger Prognose oder positivem PET und günstiger Prognose erhielten zunächst 2 weitere ABVD-Zyklen, bevor die Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin einsetzte.

Patienten mit einem positiven PET-Befund und ungünstiger Prognose bekamen 4 zusätzliche ABCD-Zyklen vor der Konsolidierungstherapie. Diese differenzierte Therapie führte bei insgesamt 95% der Patienten zu einem PET-negativen Ergebnis und nach 1 Jahr waren 99% dieser Patienten weiterhin in Remission. 27,5% der Patienten benötigten nur 2 ABVD-Zyklen und diese Patienten waren auch nach 1 Jahr noch in Remission. Eine Strahlentherapie erhielten nur die 5% der Patienten, die am Ende der Therapie noch PET-positiv waren.

Auch maligne Lymphome sind immunogen, so dass auch Checkpoint-Inhibitoren eine günstige Wirkung entfalten dürften. Dafür sprechen die Ergebnisse erster Studien bei Patienten mit einem Morbus Hodgkin nach Stammzelltransplantation und Gabe von Brentuximab Vedotin. Bei Nivolumab fand sich eine Ansprechrate von 87%, bei Pembrolizumab von 65%.

Die Vergleichszahlen bzgl. kompletter Remission waren 26% vs. 16%, bzgl. inkompletter Remission 61% vs. 48%. Beim diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) Stadium II bis IV konnte durch eine frühe Intensivierung der Rituximab-Therapie weder die Ansprechrate noch das PFS noch das OS verbessert werden. Doch konnte die adjuvante Gabe von Everolimus das Outcome verbessern.



Bei Hochrisiko-Patienten mit einem follikulären Lymphom wurde im Rahmen der **E2408-Studie** zusätzlich zu Rituximab/Bendamustin Bortezomib in der Induktionstherapie gegeben oder in der Erhaltungstherapie Lenalidomid eingesetzt. Bei grosser Tumorlast war die Bortezomib-Therapie vorteilhaft und sie wurde auch gut vertragen. Die Rate an partiellen Remissionen stieg unter Bortezomib von 58% auf 74%.

Die Verlängerung der Rituximab-Therapie über 2 Jahre nach Abschluss der initialen Rituximab/Bendamustin-Therapie verbesserte bei Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom weder das PFS noch das OS. Unter der Langzeittherapie mit Rituximab lag das OS bei 70% im Vergleich zu 66% ohne eine solche. In der klinischen Entwicklung sind neue Antikörper gegen neue Targets wie das gegen cd52-gerichtete Alemtuzumab und das gegen CCR4 gerichtete Mogalizumab. In ersten kleinen Studien konnte eine Wirkung dokumentiert werden. «Am spannendsten und erfolgversprechendsten sind aber die **CAR T-Zellen**, also T-Zellen, die gentechnologisch so verändert sind, dass sie Antigen-Rezeptoren ausbilden, die gegen CD19 gerichtet sind» so **Prof. Dr. med. Thomas Cerny**, St. Gallen.

Erste Ergebnisse einer solchen Immuntherapie bei B-Zell-Lymphomen wie CLL, ALL, DLBCL und MCL stimmten optimistisch dahingehend, dass dies in einigen Jahren die Standardtherapie werden könnte.

▼ **Eleonore E. Droux**
▼ **Dr. med. Peter Stiefelhagen**

Morbus Hodgkin

Mit Brentuximab Vedotin gelingt Konsolidierung nach ABVD-Induktionstherapie

Wird nach einer ABVD-Induktionstherapie mit ABVD bei Patienten mit einem frühen Morbus Hodgkin eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt, so werden über 90% dieser Patienten PET-negativ.

Die Heilungsrate beim Morbus Hodgkin in frühen Stadien liegt heute bei ca. 90%. Das bedeutet, dass mögliche Risiken der

Therapie im Langzeitverlauf für betroffene Patienten eine zunehmende Bedeutung haben. Dazu gehören sekundäre Malignome

und kardiovaskuläre Toxizitäten. Deshalb wird jetzt auch die Möglichkeit einer Response-adaptierten Therapie-Deeskalation diskutiert und dieser Thematik auch im Rahmen von Studien nachgegangen. Dabei steht die Frage im Raum, ob in einem frühen Stadium (IA/IIA, ohne

mediastinalen Bulk, keine Vortherapie) dann auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann, wenn nach einer ABVD-Induktionstherapie im PET kein Tumor mehr nachweisbar ist.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin (Acetris®) gilt als einer der effektivsten Therapeutika beim Morbus Hodgkin. Deshalb spricht vieles dafür, dass mit dieser Substanz nach einer ABVD-Induktionstherapie Krankheitsresiduen eliminiert werden können, sodass die Patienten PET-negativ werden. Im Rahmen einer Phase-2-Studie erhielten 40 Patienten mit einem Morbus Hodgkin zunächst 2 – 6 Zyklen ABVD in Abhängigkeit vom Risikoprofil, dann wurde erneut eine PET-Untersuchung durchgeführt. Ca. 6 Wochen später erhielten die Patienten eine Konsolidierungsbehandlung mit 1.8 mg/kg KG Brentuximab Vedotin alle 3 Wochen über insgesamt 6 Zyklen.

Über 90% dieser Patienten erhielten 4 oder weniger ABVD-Zyklen und 1 Patient musste wegen einer Progression bestrahlt werden. Bei nur 3 Patienten zeigte sich eine Grad ≥ 3 Toxizität unter Brentuximab Vedotin und zwar in Form einer Neutropenie oder Neuropathie. Ein Patient verstarb im Rahmen einer Sepsis und einer an einer Herzinsuffizienz. Nach 2 ABVD-Zyklen waren 72% der Patienten PET-negativ und unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin wurden es dann 90%.

Das geschätzte PFS nach einem Jahr beträgt 91% und die Gesamtüberlebensrate 96%. «Die Ergebnisse dieser Studie zeigen dass Brentuximab Vedotin als Konsolidierungstherapie nach einer ABVD-Induktionstherapie effektiv und sicher ist, also die Resterkrankung eliminiert, sodass die Notwendigkeit einer zusätzlichen Strahlentherapie sehr kritisch hinterfragt werden sollte, da eine Verbesserung der Prognose bei diesen Patienten ohne mediastinalen Bulk kaum zu erwarten ist», so **Prof. Steven I. Park, Chapel Hill.**

Quelle: Park SI et al. A phase 2 trial of ABVD followed by brentuximab vedotin consolidation in limited stage non-bulky Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7508). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Elotuzumab beim multiplen Myelom

Auch bei Hoch-Risiko-Patienten vorteilhaft

Die Weiterführung der ELOQUENT-2 Studie zeigte eine Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression bzw. Tod. Präsentiert wurden die Ergebnisse des erweiterten 3-Jahres-Follow-up mit einer Subgruppenanalyse.

Die bisherige Standardtherapie beim re-fraktären bzw. rezidierten multiplen Myelom ist Lenalidomid plus Dexamethason. In der 2015 veröffentlichten ELOQUENT-2 Studie, in die 648 Patienten aufgenommen wurden, konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers Elotuzumab (Empliciti®) das Risiko für eine Progression

bzw. Tod nach 3 Jahren um 27% gesenkt wird.

Die jetzt vorgelegten Auswertungen der Subgruppen ergaben, dass alle Patientengruppen unabhängig vom Risikoprofil und der Vorbehandlung profitierten. Besonders profitierten diejenigen Patienten von Elotuzumab, bei denen bereits mehrere Vortherapien versagt hatten. Bei ih-

nen betrug die Risikoreduktion 43%. Und auch bei Hochrisiko-Patienten mit del(17p) wurde eine Risikoreduktion von 37% dokumentiert. Eine Interimsanalyse ergab auch einen Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Elotuzumab, so **Prof. Sagar Lonial, Atlanta.**

Quelle: Lonial S et al. ELOQUENT-2 update: Phase III study of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)—Identifying responders by subset analysis. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8037). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Multiples Myelom

Lenalidomid – Erhaltungstherapie verbessert die Prognose nach ASCT

Patienten mit einem Multiplen Myelom, die nach einer Hochdosismethotherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhalten, profitieren nach den Ergebnissen einer Metaanalyse prognostisch von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Multiplen Myelom (MM) eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) nach einer Hochdosismethotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) das Risiko für eine Progression oder Tod um ca. 50% reduziert. Doch diese Studien waren nicht ausreichend gepowert, um eine zuverlässige Aussage über den Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens machen zu können.

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde dieser Frage nachgegangen. Eingeflossen in diese Metaanalyse sind die Ergebnisse dreier grosser randomisierter Studien mit insgesamt 1209 Patienten mit einem MM, die nach einer Hochdosismethotherapie mit Melphalan eine ASCT erhalten hatten: IFM 2005-02, CALGB 100104, GIMEMA RV-209. Während des Follow up von 6.6 Jahren waren 491 Patienten (41%) verstorben. Ein Teil von ihnen hatte eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid erhalten.

Nach der ASCT fand sich bei 55% der Patienten eine komplette Remission oder ein sehr gutes partielles Ansprechen. Das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe betrug 86 Monate, in der mit Lenalidomid behandelten Patientengruppe war es noch nicht erreicht (HR=0.74, p=0.001). Unter Lenalidomid war das Gesamtüberleben nach 5, 6 und 7 Jahren verlängert: 71% vs. 66%, 65% vs. 58% und 62% vs. 50%.

Die Unterschiede waren unabhängig davon, ob eine komplette, sehr gute partielle oder partielle Remission erzielt wurde. Auch bei den Subgruppenanalysen fand sich kein relevanter Unterschied, d.h. alle Subgruppen profitierten gleichermassen.

Zwischen den einzelnen Studien gab es aber gewisse Unterschiede, die den verschiedenen Vorbehandlungen vor allem in der Second line-Therapie und den unterschiedlichen Patientencharakteristika geschuldet sind. «Die Vorteile der Lenalidomid-Erhaltungstherapie überstiegen das minimal erhöhte Risiko für ein Zweitmalignom, so dass diese als Standardbehandlung diskutiert werden sollte», so **Prof. Michel Attal, Turin.**

Quelle: Attal M et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8001). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Nilotinib bei CML

Jeder zweite Patient verbleibt nach Absetzen in Remission

Bei Patienten mit einer CML, die unter Nilotinib über mindestens drei Jahre eine tiefe molekulare Remission zeigen, ist ein Absetzversuch sinnvoll, da danach nur jeder zweite Betroffene innerhalb von 48 Wochen ein Rezidiv entwickelt, welches wiederum sehr gut auf Nilotinib anspricht.

Der chronisch myeloischen Leukämie (CML) liegt in den meisten Fällen eine Mutation, genauer gesagt ein verändertes Chromosom, auch Philadelphia-Chromosom genannt, zugrunde. Dieses enthält ein abnormes Gen, das sogenannte BCR-ABL-Fusionsgen. Die BCR-ABL-Tyrosinkinase ist zum wichtigsten Angriffspunkt für die medikamentöse Therapie der CML geworden. Nilotinib (Tasigna®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der die BCR-ABL-Tyrosinkinase selektiver hemmt als ältere Wirkstoffe wie Imatinib. Im Rahme zweier Studien (ENESTfreedom und ENESTop) ist man der Frage nachgegangen, ob bei CML-Patienten mit tiefem

molekularen Ansprechen auf Nilotinib die Medikation abgesetzt werden kann, ohne dass es zu einem molekularen Rezidiv der Erkrankung kommt. Dieses Konzept eines anhaltenden Ansprechens nach Absetzen der Behandlung wird als therapiefreie Remission (Treatment-free Remission: TFR) bezeichnet. In der ENESTfreedom-Studie verblieben 48 Wochen nach Absetzen von Nilotinib 51.6% der 190 Patienten in einer Remission. Diese Patienten waren vorher mindestens über 3 Jahre mit Nilotinib im Rahmen einer Ersttherapie behandelt worden, wobei ein tiefes Ansprechen (MR4,5) erreicht

werden konnte. Die 86 Patienten, die nach Absetzen ein Rezidiv entwickelten, erhielten erneut Nilotinib, worauf 98.8% eine gutes und 88.4% ein tiefes molekulares Ansprechen zeigten.

Die ENESTop-Studie untersuchte Patienten, die zunächst mit Imatinib behandelt und anschliessend wegen unzureichender Wirkung auf Nilotinib umgestellt und dann über mindestens 3 Jahre mit dieser Substanz behandelt wurden. Auch in dieser Studie erfüllten 126 Patienten die Kriterien für ein Absetzen der Therapie, weil sie ein dauerhaft tiefes molekulares Ansprechen gezeigt hatten.

Bei 57.9% dieser Patienten fand sich 48 Wochen nach dem Absetzen eine TFR. Bei den 51 Patienten mit einem Rezidiv nach Absetzen konnte durch die erneute Gabe von Nilotinib in 94.1% der Fälle ein gutes und bei 92.2% ein tiefes molekulares Ansprechen erzielt werden.

Während der Absetzphase gaben in der ENESTfreedom-Studie 24.7%, in der ENESTop-Studie 42.15 muskuloskeletale Schmerzen an. «Die Ergebnisse zeigen, dass bei jedem zweiten erfolgreich mit Nilotinib behandelten Patienten nach Absetzen eine über mindestens 48 Wochen

anhaltende therapiefreie Remission erreicht werden kann, und falls ein Rezidiv auftritt, dieses genau so erfolgreich mit dieser Substanz behandelt werden kann,» so **Prof. Andreas Hochhhaus, Jena.**

Quelle: Hochhaus A et al. Treatment-free remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with frontline nilotinib: Results from the ENESTfreedom study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7001). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Hughes TP et al. Treatment-free remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with second-line nilotinib (NIL): First results from the ENESTop study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 7054). Präsentationen im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Malignes Melanom mit NRAS-Mutation

Binimetinib ist Dacarbazin überlegen

Bei ca. 20% aller Patienten mit einem malignen Melanom findet sich eine Mutation im NRAS-Gen, was die Ansprechrate auf Checkpoint-Inhibitoren reduziert. Somit besteht dringender Bedarf für neue Therapiestrategien.

Im Rahmen einer Phase-3-Studie (NEMO-Studie) wurde bei 402 Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom mit NRAS-Mutation, der monoklonale An-

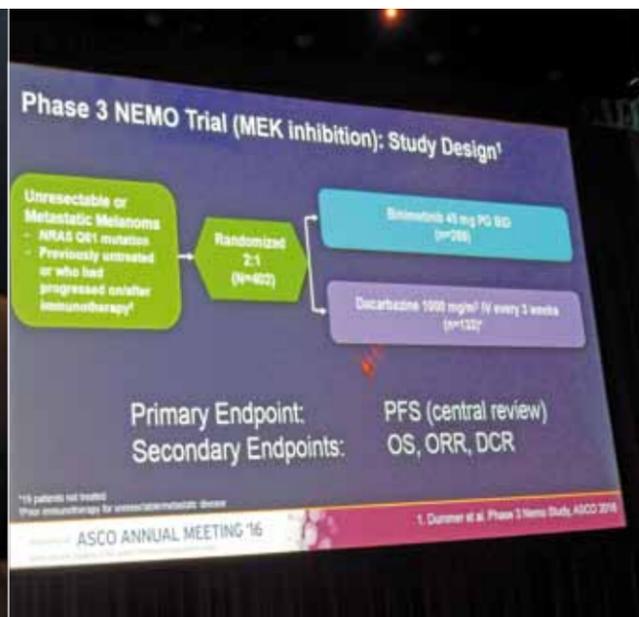
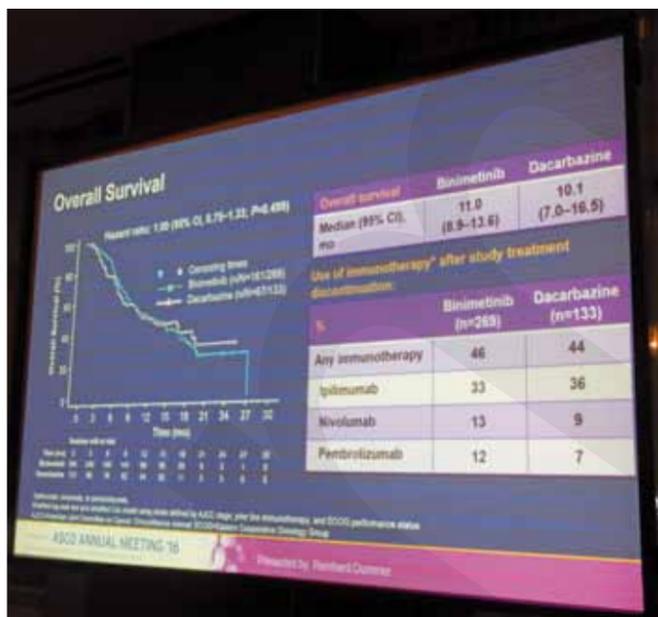
tikörper Binimetanib, der den MEK 1- und MEK 2-Signalweg hemmt, mit Dacarbazin verglichen. Diese Patienten waren bisher entweder unbehandelt oder es war unter

einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor eine Progression bzw. ein Rezidiv aufgetreten. Das PFS lag unter Binimetanib bei 2.8 Monaten im Vergleich zu 1.5 Monaten bei Dacarbazin (p<0.001).

Bei Patienten, die vorher eine Immuntherapie erhalten hatten, war der Benefit von Binimetanib ausgeprägter (5.5 Monate vs. 1.6 Monate). Bei den Nicht-Vorbehandelten standen 2.8 Monate unter Binimetanib 1.6 Monate unter Dacarbazin gegenüber. Die Gesamtansprechrate (ORR) für Binimetanib betrug 15% und bei 58% konnte eine Stabilisierung (DCR) erreicht werden. Die Vergleichszahlen bei Dacarbazin für

die ORR waren 7% und für die DCR 25%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Anämie und Neutropenie, wobei Erstere unter Binimetanib, die beiden anderen unter Dacarbazin etwas häufiger auftraten. «Binimetanib ist für Melanom-Patienten mit mutierten NRAS eine effektive und verträgliche Therapie, sowohl vor als auch nach einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor», so **Prof. Reinhard Dummer, Zürich.**

Quelle: Dummer R et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9500). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Fortgeschrittenes Kardia- bzw. Magenkarzinom

Anti-CLDN18.2-Antikörper verbessert die Chemotherapie-Wirkung

Die kombinierte Chemotherapie mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin (EOX) ist eine palliative Standardtherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Kar-

dia- bzw. Magenkarzinom. Bei solchen Patienten finden sich nicht selten CLDN18.2-Proteine auf der Oberfläche der Tumorzellen. Gegen diesen Rezeptor wurde ein

chimärer IgG1-Antikörper entwickelt, der sowohl eine zelluläre als auch eine Komplement-abhängige zytotoxische Wirkung entfaltet.

Im Rahmen der FAST-Studie wurde dieser immunmodulierende Antikörper bei 686 Patienten mit einem fortgeschrittenen Kardia- bzw. Magenkarzinom als additives Therapieprinzip gegen eine ausschliessliche EOX-Chemotherapie verglichen. Durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers wurde das mittlere PFS von 4.8 auf 7.9 Monate und das mittlere Gesamtüberleben von 8.4 auf 13.2 Monate verlängert. Die Gesamtansprechraten lagen bei 25% ohne Antikörper vs. 39% unter dem Antikörper. Eine komplette Remission fand sich bei 10.4% mit dem Antikörper im Vergleich zu 3.6% bei alleiniger Chemotherapie, die Werte bezüglich partieller Remission waren 10.4 vs. 3.6%. Bezüglich Nebenwirkungen wurden unter dem Antikörper etwas häufiger eine Anämie und Leukopenie bzw. Neutropenie beobachtet.

Dieser Benefit war unabhängig davon, ob CLDN18.2 schwach oder stark exprimiert wurde. «Die vielversprechenden Ergebnisse der FAST-Studie sollten durch eine Phase-3-Studie bestätigt werden», so **Prof. Dr. med. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt a.M.**

Quelle: Al-Batrab SE et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4001). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.





Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Dieter Köberle, Basel

? Herr Prof. Köberle, welches sind die wichtigsten Erkenntnisse in Ihrer Disziplin, die Sie am ASCO gewonnen haben?

Im Bereich der Gastrointestinalen (GI) Tumoren wurden auch dieses Jahr in den beiden «Tracks» der kolorektalen, wie auch den nicht-kolorektalen, ergo allen weiteren GI-Tumoren, zahlreiche interessante Studien vorgestellt. Wengleich dieses Jahr die ganz grossen «headline trials» aus anderen Bereichen der Onkologie stammten, bot das Programm eine reichhaltige Ausbeute an neuen Erkenntnissen. Die allgemeine Stossrichtung der Forschung liegt in der Definition von Subgruppen, welche von Therapien besonders profitieren.

Ein Beispiel dafür sind frühe klinische Studien zu Darmkrebs, bei denen Immuntherapien eingesetzt werden. Eine bereits gut definierte Subgruppe sind Mikrosatelliten-instabile Tumore (MSI high), welche trotz Vortherapien sehr gut und lange auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen.

Neue Forschungsansätze zielen darauf ab, immunologisch «kalte» Darmtumoren für immuntherapeutische Absätze «heiss» (oder zumindest «warm») zu machen. Dafür braucht es Begleittherapien, die das immunologische Umfeld aktivieren und Tumorzellen erkennbar und dadurch angreifbar machen. Das biologische Hintergrundwissen wächst proportional mit und wird uns in Zukunft Erklärungen für beobachtete klinische Phänomene geben, welche uns bislang verborgen blieben.

Abseits der Immuntherapien nehmen zielgerichtete Behandlungen eine zunehmende Rolle ein. Beispielsweise zeigen beim BRAF-mutierten, oder beim HER2 positiven Darmkrebs Kombinationstherapien Hinweise auf Wirksamkeit. Weitere molekulare Subgruppen werden in grossen Studien untersucht, auf deren Ergebnisse wir gespannt warten.

? Welche am ASCO präsentierten Studienergebnisse werden Ihren klinischen Alltag beeinflussen?

Eine Studie überragt alle weiteren aufgrund ihrer klinischen Bedeutung. Es handelt sich um die ESPAC-4 Studie, welche einen neuen Standard in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms definiert. Die Kombinationstherapie, bestehend aus Gemcitabin und Capecitabin, ist einer alleinigen Gemcitabin-Therapie überlegen. Einen Überlebensvorteil zeigt ferner eine nuklearmedi-



zinische Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-Dotatate bei neuroendokrinen Tumoren des Midguts (hauptsächlich Ileum-NET). Interessant sind ferner retrospektive Analysen in Hinblick auf die prognostische und prädiktive Bedeutung des Primärtumorsitzes aus der CALGB/SWOG 80405-Studie. In dieser Erstlinientherapiestudie, wurde eine Chemotherapie (zumeist FOLFOX) mit Bevacizumab gegenüber Cetuximab verglichen. Die prognostische schlechtere Bedeutung eines rechtsseitigen Kolonkarzinoms war bereits aus zahlreichen früheren Studien bekannt. Neu hingegen war der Hinweis, dass der Sitz des Primärtumors einen prädiktiven Einfluss auf die Wahl des Biologicals haben kann. Aus meiner Sicht sind sie bislang unpublizierten Daten hypothesengenerierend, allerdings noch zu unreif, als dass sie in der Praxis im Entscheidungsprozess herangezogen werden können. Sollten hingegen weitere bzw. konglomerierte Analysen die Aussage bestätigen, müsste diese Beurteilung neu überprüft werden. Bis auf weiteres basiert die Therapieauswahl auf der molekularen Markeranalyse und der Therapiepräferenz.

? Bei welchen Studien wurden Ihre Erwartungen nicht erfüllt?

Negative Studienergebnisse aus randomisierten Studien fanden sich leider im Feld der hepatozellulären Karzinome. Beispielsweise zeigte eine Kombination aus Sorafenib und Doxorubicin keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Sorafenib-Therapie. Die Zugabe von Sorafenib zu einer TACE (transarteriellen Chemoembolisation) erbrachte ebenfalls keinen Vorteil.

? Persönliche Eindrücke vom ASCO?

Das ASCO-Meeting ist und bleibt der Nr. 1 Kongress im Bereich der medizinischen Onkologie. Über viele Jahre hinweg zeigt er einen ungebrochen hohen Standard hinsichtlich der Menge, Auswahl und Qualität der präsentierten und diskutierten Daten. Er ist ein unverzichtbares Element der Fortbildung und der internationalen Vernetzung. Die Möglichkeit, sorgfältig ausgewählte Perlen dieser Veranstaltung via «Chicago in the Mountains» zeitnah in die Schweiz zu spiegeln, ist ein wesentlicher Gewinn für all jene, welche nicht vor Ort sein können.

▼ Eleonore E. Droux



Metastasiertes Prostatakarzinom

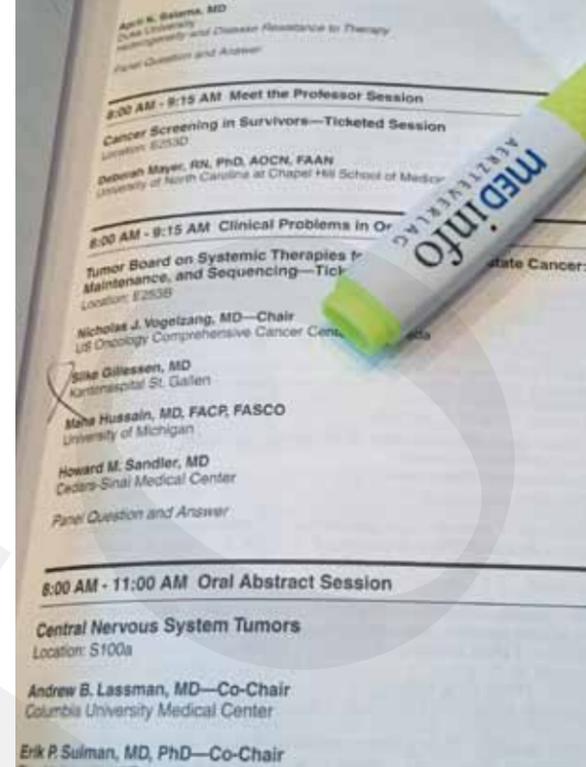
Enzalutamid verbessert Lebensqualität, PSA-Wert und Prognose

Die im Rahmen der AFFIRM-Studie nachgewiesene Lebensverlängerung mit Enzalutamid korreliert mit der Verbesserung der Lebensqualität und auch der Abnahme des PSA-Wertes.

Enzalutamid (Xtandi®) ist ein Inhibitor des Androgen-Rezeptor-Signalweges. Indiziert ist die Substanz bei Patienten mit einem

metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach einer Docetaxel-Therapie. Diese Zulassung basiert auf den Daten

der AFFIRM-Studie, in die 1199 Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom aufgenommen



wurden. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Patienten unter 160 mg Enzalutamid täglich ein um 4.8 Monate (18.4 vs. 13.6 Monate, HR=0.63; p<0.001) längeres Gesamtüberleben zeigten.

Eine Auswertung der Studie im Hinblick auf die Lebensqualität ergab, dass die Patienten auch eine Verbesserung der Lebensqualität angaben und diese mit dem radiologisch nachgewiesenen progressionsfreien und dem Gesamtüberleben korrelierte. Eine Zunahme der Lebensqualität im entsprechenden Score um 10 Punkte senkte die Gesamtsterblichkeit um 19%. Auch die Lebensqualität zu Beginn der Studie korrelierte mit der Prognose quo ad vitam, d.h. je besser der Ausgangswert umso besser die Prognose.

In einer weiteren Auswertung der Daten aus der AFFIRM-Studie zeigte sich, dass die mit der Enzalutamid-Therapie erreichte Absenkung des PSA-Wertes nicht nur einen kosmetischen Laboreffekt, sondern vielmehr einen Indikator für eine Lebensverlängerung darstellt. Kam es nicht zu einer PSA-Absenkung, so lag die 12-Monatsüberlebensrate bei 53% im Vergleich zu 96% bei Patienten mit einer PSA-Reduktion. In demselben Masse korrelierten das PFS und auch die Schmerzintensität mit der Abnahme des PSA-Wertes.

Quelle:

1. Armstrong AJ et al. Surrogacy analysis of prostate-specific antigen (PSA) decline for improved overall survival (OS) with enzalutamide (ENZ) in AFFIRM. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5062). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

2. Miller K et al. Relationship between quality of life (QoL) and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients after chemotherapy: Results from the AFFIRM study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5060). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur

? Herr Dr. Cathomas, welches sind die wichtigsten Erkenntnisse in Ihrer Disziplin, die Sie am ASCO gewonnen haben?

Es ist interessant zu beobachten, wie die Grenzen zwischen den verschiedenen Disziplinen aufgeweicht werden. Im Bereich der **Urogenitaltumoren** ist eine erfreuliche Annäherung von Urologen, Radio-Onkologen und Onkologen zu beobachten. Am diesjährigen ASCO Kongress wurden vor allem beim Prostatakarzinom verschiedene Studien aus den Bereichen Diagnostik (multiparametrisches MRI) und lokale Therapie (hypofraktionierte Radiotherapie, neoadjuvante Therapie) vorgestellt. Dies fördert die dringend notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit und war für mich die wichtigste positive Erkenntnis.

? Welche am ASCO präsentierten Studienergebnisse werden Ihren klinischen Alltag beeinflussen?

Im Bereich Prostatakarzinom wurden insgesamt drei Studien mit «practice changing» Ergebnissen präsentiert. Abstract 5000 zeigte, dass das multiparametrische MRI (mpMRI) der «blinden» transrektalen Ultraschall-gesteuerten (TRUS) Prostatabiopsie deutlich überlegen ist. Vor einer Biopsie sollte beim Mann mit erhöhtem PSA (>3ng/ml) ein mpMRI vorgenommen werden. Dies selbstverständlich an einem dafür ausgerüsteten und ausgebildeten Radiologie-Institut. Dadurch könnte in 27% der Fälle auf die TRUS Biopsien verzichtet werden. Das MRI allein genügt aber nicht zur Diagnose, diese muss weiterhin durch eine Biopsie erfolgen (je nach Lokalisation entweder TRUS oder MRI-gesteuert).

Die zweite wichtige Studie (abstract 5003) zeigte, dass die hypofraktionierte perkutane Radiotherapie der Prostata während total 4 Wochen der Standardbehandlung mit Bestrahlung während 8 Wochen nicht unterlegen ist. Das gilt sowohl für Wirksamkeit als auch für akute Toxizität und Langzeittoxizität. Dies ist die dritte grosse Phase-3-Studie innert sechs Monaten, die eine non-inferiority für die Hypofraktionierung zeigt. Somit stellt diese Form der Radiotherapie den neuen Therapiestandard für Patienten mit intermediär-Risiko lokalisiertem Prostatakarzinom dar, für die eine Bestrahlung als Therapieoption gewählt wird.

Die dritte Studie betrifft Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen ein Progress nach vorgängiger Chemotherapie mit Docetaxel gefunden wird. Cabazitaxel stellt in dieser Situation eine Therapieoption



mit nachgewiesenem OS Benefit dar, problematisch war aber die Rate an febriler Neutropenie. Die PROSELICA-Studie (abstract 5008) zeigte, dass eine reduzierte Dosis von Cabazitaxel (20mg/m²) der bisherigen Standarddosis (25mg/m²) nicht unterlegen ist, dafür war die Rate an febrilen Neutropenien deutlich verringert. Die niedrigere Dosis stellt somit den neuen Therapiestandard dar und öffnet diese Therapieoption für eine grössere Gruppe von Patienten.

? Bei welchen Studien wurden Ihre Erwartungen nicht erfüllt?

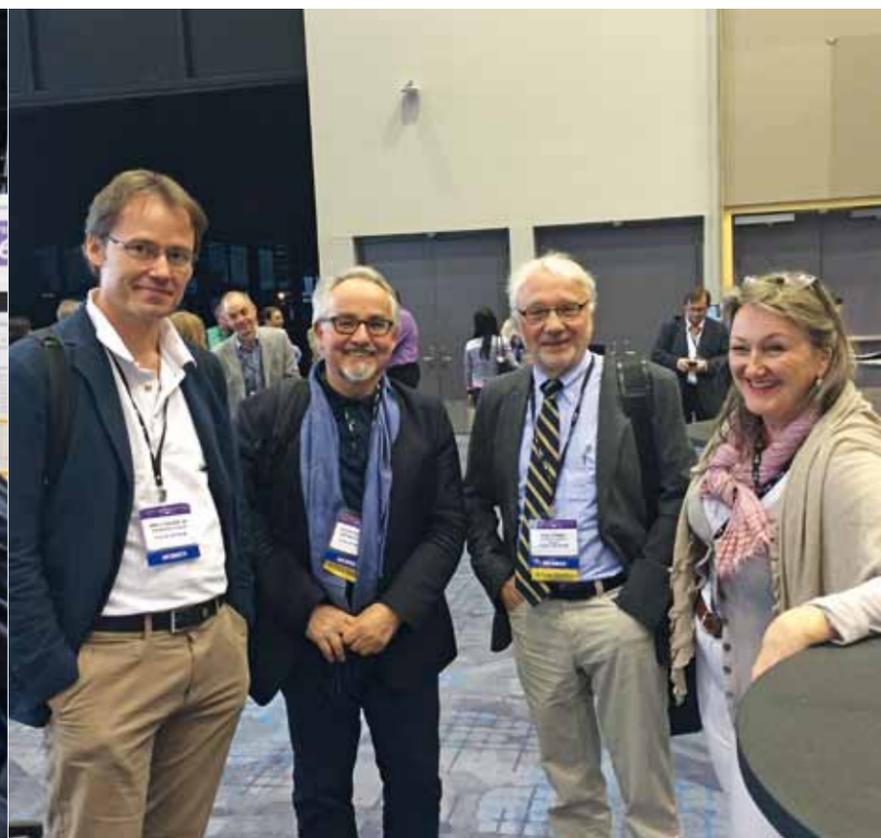
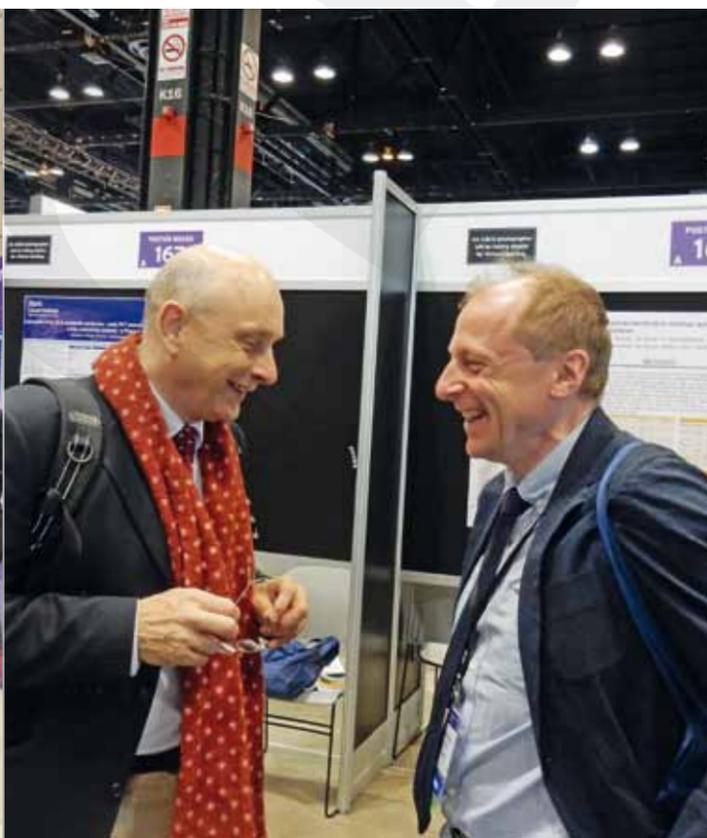
Zwei Studien im Bereich des lokalisierten Prostatakarzinoms zeigten etwas überraschende und enttäuschende Resultate. Die skandinavische Studie SPCG-12 prüfte die Gabe von Docetaxel als adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie (abstract 5001). Gemäss dieser Studie hatte Docetaxel einen negativen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Diese Daten stehen im Gegensatz zu einer amerikanischen Phase-3-Studie, die einen Benefit für Docetaxel in der gleichen Situation zeigen konnte.

Efstathiou et al. prüften die Kombination von Enzalutamid und Abirateron (bei gleichzeitiger Androgendeprivation) als neoadjuvante Therapie vor einer Prostatektomie (abstract 5002). Trotz extrem gutem PSA Ansprechen zeigten sich in der pathologischen Aufarbeitung kein Downstaging des Prostatakarzinoms und keine kompletten Remissionen. Zudem fand sich ein Trend zum Auftreten aggressiverer Tumoren. Ob eine Kombination dieser beiden Medikamente eine gute Idee darstellt, müssen die laufenden Studien zeigen. Die vorgestellten Daten lassen zumindest Zweifel aufkommen.

? Persönliche Eindrücke vom ASCO?

Die Diskussionen mit anderen Teilnehmern anlässlich der Postersessions waren eine wertvolle Erfahrung und können nur allen Teilnehmern empfohlen werden. Meiner Ansicht nach wurde am diesjährigen ASCO vermehrt Gewicht auf die kritische Interpretation der Daten gelegt, dies ist sehr zu begrüssen. Zudem wurde prominent eine Diskussion über «Value» in der Onkologie geführt: die schwierige Balance zwischen klinischem Benefit («efficacy» und Toxizität) sowie Kosten («effectiveness»). Diese Diskussion muss auch in der Schweiz fortgeführt werden.

▼ Eleonore E. Droux



Rezidiertes bzw. refraktäres kleinzelliges Lungenkarzinom

Rovalpituzumab Tesirine ist eine neue targeted therapy

Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) haben eine schlechte Prognose. Die 2-Jahresüberlebensrate liegt unter 15% und daran hat sich in den letzten Jahrzehnten auch kaum etwas geändert. Die

einzige geprüfte Therapie bei einem Tumorrezidiv ist Topotecan.

Bei über 80% dieser Tumore wird von den Zellen ein spezifisches Oberflächenprotein, nämlich das Delta-like Protein

3 (DLL3) exprimiert. Rovalpituzumab-Tesirine (Rova-TTM) ist ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches gezielt die DLL3-exprimierenden Zellen zerstört. Im Rahmen einer klinischen Studie (SCRX16-001) wurde dieses neue Präparat erstmals bei 74 Patienten mit einem SCLC geprüft, bei denen unter der Standardtherapie eine Progression aufgetreten war. Die Gesamtansprechrate lag bei 18%, bei Patienten mit starker DLL3-Expression sogar bei 39%. Einen klinischen Benefit i.S. einer Stabilisierung fand sich bei 68% bzw. 89%. Nach einem Jahr leb-

ten noch insgesamt 18% aller Patienten und 32% bei starker DLL3-Expression. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Thrombopenien (12%) und seröse Ergüsse (11%). «Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Rovalpituzumab-Tesirine ist die erste DLL3-orientierte Biomarker-Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom», so **Prof. Charles M. Rudin, New York.**

Quelle: Rudin CM et al. Safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA8505). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.





Glioblastom

Auch ältere Patienten profitieren von Bestrahlung plus Temozolomid

Das Glioblastom ist der häufigste primäre Hirntumor. Es sind häufig ältere Patienten betroffen, das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 64 Jahren. Die bisherige Standardtherapie umfasst die Operation plus eine 6-wöchige Nachbestrahlung plus eine orale Chemotherapie mit Temozolomid. Letztere wurde bisher allerdings im Rahmen klinischer Studien nur bei Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren durchgeführt. Für über 65-jährige Patienten lagen bisher kaum Daten vor.

Jetzt wurde erstmals bei 562 über 65-jährigen Patienten im Rahmen einer randomisierten Studie die alleinige Bestrahlung mit der Kombination Bestrahlung plus Temozolomid über 12 Zyklen verglichen. Durch das Chemotherapeutikum wurde das mittlere Überleben von 7.6 auf 9.3 Monate verlängert. Das PFS stieg von 3.9 auf 5.3 Monate. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug unter Temozolomid 37.8% vs. 22.2% ohne Chemotherapeutikum, bei den 2-Jahreüberlebensraten waren es 10.4 vs. 2.8%. Als prädiktiver Biomarker erwies sich die MGMT Promoter Methylierung.

Bei Patienten mit diesem Marker stieg die Gesamtüberlebenszeit sogar von 7.7 auf 13.5 Monate, das entspricht einer Abnahme des Sterberisikos um 47%. «Nun gibt es genug Evidenz für den Einsatz von Temozolomid auch bei älteren Patienten», so **Prof. James R. Perry, Toronto.**

Quelle: Perry JR et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA2). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Tab. 1: Results continued

- ▶ The advantage of combined chemoradiation was achieved with minimal side effects:
 - Mild nausea and vomiting during RT/TMZ
 - Slight increase in grade 3 and 4 hematological toxicity as expected
 - But no differences in quality of life between treatment arms
- ▶ Patients were able to easily complete the treatment plan
 - >97% adherence to the 3 weeks of chemoradiation

Tab. 2: CCTG CE-6/EORTC 26062 – LBA2

- ▶ RT alone is standard of care / control arm
- ▶ 40 Gy/15 is a widely used schedule in elderly patients
- ▶ Benefit of RT + TMZ clear if <65, uncertain 65-70, unknown 70+
- ▶ Principle question – Does addition of concurrent and adjuvant TMZ confer a survival advantage in patients ≥65 yrs receiving standard hypofractionated short-course RT?

Pomalidomid/Dexamethason beim multiplen Myelom

Metaanalyse bestätigt gute Verträglichkeit

In entsprechenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Pomalidomid (Imnovid®) plus Low-dose-Dexamethason bei Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären multiplen Myelom (MM) eine gut wirksame und verträgliche Therapieoption darstellt, so dass diese Kombination als eine Standardtherapie zu empfehlen ist.

Um das Nebenwirkungspotential und die sich daraus ergebenden Massnahmen genauer beurteilen zu können, wurden jetzt die Daten aus drei grossen klinischen Studien von insgesamt 1088 Patienten, die mit dieser Kombination behandelt wurden,

in Form einer Metaanalyse ausgewertet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen Grad 3/4 waren Neutropenie (56%), Anämie (32%) und Thrombozytopenie (26%). Bei den nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Schweregrad 3/4 standen In-

fektionen, Pneumonie und Fatigue im Vordergrund. Die Inzidenz einer Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie war mit 2% sehr niedrig. Die Gesamtrate bezüglich peripherer Neuropathie betrug 17%, vom Schweregrad 3/4 aber nur 1%. Nur 7% der Patienten mussten die Behandlung wegen Nebenwirkungen absetzen, meist wegen einer Pneumonie oder Thrombopenie. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Kombination Pomalidomid plus Low-dose-

Dexamethason eine gut verträgliche Therapie darstellt und evtl. auftretende schwere Nebenwirkungen lassen sich durch Dosismodifikation oder Supportive Care gut beherrschen, so dass ein Abbruch der Therapie nur selten erforderlich ist, liess **Prof. Philippe Moreau, Nantes,** wissen.

Quelle: Moreau P et al. Adverse event (AE) management in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) taking pomalidomide (POM) plus low dose-dexamethasone (LoDEX): A pooled analysis from 3 clinical trials. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 8031). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

NSCLC mit leptomeningealem Befall

Osimertinib ist eine wirksame und verträgliche Therapieoption

3 bis 5% aller Patienten mit einem NSCLC haben leptomeningeale Metastasen, bei Vorliegen einer EGFR-Mutation sind es sogar 9%. Die Lebenserwartung bei diesen Patienten liegt bei 4.5 bis 11 Monaten.

Die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation sind nicht ausreichend liquorgängig, können also die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem ausreichenden Mass überwinden, sodass ihre



Wirkung begrenzt sein dürfte. Für den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation Osimertinib (Tagrisso®) konnte eine Wirksamkeit bei NSCLC-Patienten mit zerebraler Metastasierung nachgewiesen werden. Auch zeigten pharmakologische Studien, dass die Substanz das Gehirn erreicht.

Im Rahmen der BLOOM-Studie wurde bei 20 Patienten mit einem EGFRmut-NSCLC und einer leptomeningealen Metastasierung, die unter einer EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie eine Progression zeigten, Osimertinib eingesetzt und zwar in einer Dosierung von 160 mg einmal täglich. Die maximal erreichte Therapiedauer betrug 37 Wochen. Bei 12 Patienten war eine Kontrolle der Bildgebung nach 12 Wochen möglich, davon zeigten 7 eine radiologische Verbesserung und bei 2 Patienten hatte sich die Erkrankung stabilisiert.

Bei 3 Patienten kam es zu einer Verbesserung der neurologischen Symptome. Von den 5 asymptomatischen Patienten verschlechterten sich zwei. 5 Patienten mussten die Behandlung wegen einer Progression mit Dysphagie bzw. Aspiration beenden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Exantheme, Diarrhoen und Neutropenie. «Bei intensiv vorbehandelten Patienten mit einem EGFRmut-NSCLC und meningealer Metastasierung ist Osimertinib, ein EGFR-Tyrosin-Inhibitor der dritten Generation, eine wirksame Therapieoption», so **Prof. James Chih-Hsin Yang, Tokio.**

Quelle: Yang JCH et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9002). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



NSCLC

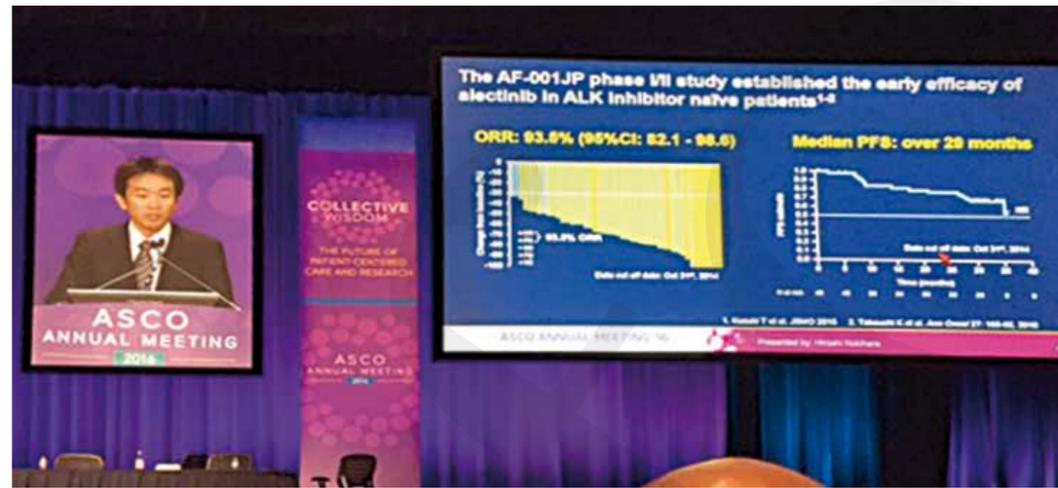
Alectinib ist eine gut verträgliche Option bei ALK-Mutation

Ein Vergleich von Alectinib mit der bisherigen Standardtherapie Crizotinib bei NSCLC-Patienten mit einer ALK-Mutation ergab ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter der Therapie mit Alectinib bei guter Verträglichkeit.

Ca. 5% aller Patienten mit einem NSCLC weisen eine Mutation im ALK (Anaplastic lymphoma kinase)-Gen auf. Die bisherige Standardtherapie für Patienten mit diesem Genprofil ist der ALK-Inhibitor Crizotinib. Mit dieser Substanz kann bei Therapie-naiven Patienten das PFS um 10.9 Monate verlängert werden. Kommt es zu einer Progression des Tumors, so besteht Bedarf für eine andere Substanz wie Alectinib. Alectinib (Tarceva®) ist ein hochpotenter, ZNS-aktiver ALK-Inhibitor mit Aktivität auch gegenüber Crizotinib resistenten ALK-Mutationen. Im Rahmen einer früheren Studie wurde die Wirksamkeit dieser Substanz

bei ALK-Inhibitor-naiven Patienten untersucht. Dabei ergab sich eine Gesamtansprechrate von 93.5% und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 29 Monate.

Jetzt wurde Alectinib in einer Dosierung von 300 mg zweimal täglich im Rahmen der J-ALEX-Studie mit dem bisherigen Standard Crizotinib (250 mg zweimal täglich) bei 207 ALK-Inhibitor-naiven Patienten verglichen. Nach einem mittleren Follow up von 12 Monaten ergab sich im Hinblick auf die Verträglichkeit ein eindeutiger Vorteil für Alectinib mit einer Rate an



unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3/4 von 26.2% vs. 51.9% unter Crizotinib. Bei Alectinib musste die Therapie bei 8.7% der Patienten, bei Crizotinib bei 20.2% der Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Die objektive Ansprechrate betrug unter Alectinib 85.4%, unter Crizotinib 70.2% bei Auswertung durch den Untersucher. Bei einer neutralen Auswertung lagen die Zahlen bei 91.6% vs. 78.9%. Das progressionsfreie Überleben war bei Alectinib noch nicht erreicht und lag bei Crizoti-

nib bei 10.2 Monaten. Besonders vorteilhaft erwies sich Alectinib bei Vorliegen von Hirnmetastasen. «Für Alectinib spricht insbesondere die bessere Verträglichkeit», so **Prof. Hiroshi Nokihara, Tokio.**

Quelle: Nokihara H et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9008). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9008). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Progression beim NSCLC

Mit Tagrisso® kann die T790M-Mutation überwunden werden

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC kommt es nach der Erstlinientherapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor nach einer gewissen Zeit immer zur Progression. Verantwortlich dafür ist sehr oft eine inhibitorische T790M-Mutation. Für solche Patienten steht jetzt mit Osimertinib (Tagrisso®) eine Second line-Therapie zur Verfügung.

Für die Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist der Nachweis aktivierender Mutationen im epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) von entscheidender Bedeutung. Bei ca. 10% der Patienten findet sich entweder eine Deletion im Exon 19 oder eine Punktmutation im Exon 21. Wird eine solche Treiber-Mutation im EGFR-Gen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung nachgewiesen, so sollte eine Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor eingeleitet werden. Für die primäre Therapie stehen Gefitinib, Erlotinib und Afatinib zur Verfügung. Unter einer solchen Therapie kommt es jedoch nach einer gewissen Zeit immer zu einer Tumorprogression. Ursache ist in über 60% der Fälle eine inhibitorische Mutation im EGFR-Gen (T790M). Man nimmt an, dass diese Mutation in der ATP-Bindungstasche der katalytischen Region der EGFR-Tyrosinkinase

die ATP-Affinität von EGFR erhöht, wodurch die Bindung zwischen der Tyrosinkinase und dem gegen diese gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor erschwert wird.

AURA-Studienprogramm

Deshalb empfiehlt sich bei einer Tumorprogression immer die Bestimmung dieser Mutation entweder aus bioptischem Material oder aus dem Blut (liquid biopsy). Findet sich eine T790M-Mutation, so steht heute für solche Patienten mit Osimertinib (Tagrisso®) ein EGFR-Tyrosin-Inhibitor der dritten Generation als Zweitlinientherapie zur Verfügung. Die Wirksamkeit von Osimertinib wurde im Rahmen des AURA-Studienprogramms nachgewiesen. Bei insgesamt 411 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation fand sich eine Ansprechrate von 66.1%. Bei 91% der Patienten konnte mit dieser Substanz die Erkrankung kontrolliert

werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 9.7 Monaten. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Nur 6% der Patienten mussten das Medikament absetzen, bei 3% war wegen unerwünschter Begleitwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich. «Osimertinib ist eine neue und gute Behandlungsoption für Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, wenn die Ersttherapie versagt hat und eine T790M-Mutation im Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors vorliegt», so **Prof. Lecia V. Sequist, Boston.**

Quelle: Satellitensymposium «Targeted Therapies for advanced NSCLC, Current Clinical Developments», der Fa. AstraZeneca im Rahmen des ASCO 2016, 3.6.2016 in Chicago

Literatur:

Goss DG et al. AZD9291 in pre-treated patients with T790M positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Pooled analysis from two Phase II studies. ECC 2015, abstract 3113.

E-Health beim Lungenkarzinom

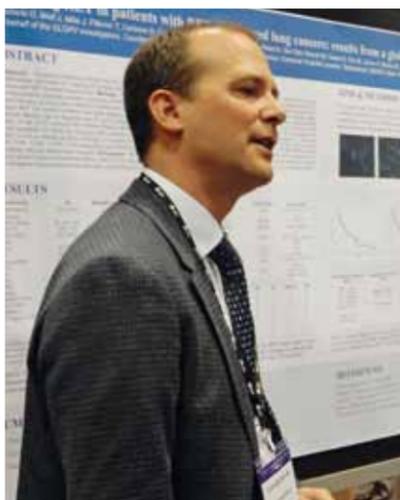
Web-basierte Nachsorge verbessert die Prognose

Die Digitalisierung in der Medizin eröffnet neue Möglichkeiten für das Patientenmanagement. Eine erste Studie bei Patienten mit einem Lungenkarzinom zeigt, dass eine solche Web-unterstützte Überwachung sogar die Prognose verbessert.

E-Health ist auf dem Vormarsch, denn das Internet bietet neue Möglichkeiten sowohl für die Diagnostik als auch die Therapie und auch die Überwachung der Patienten. In einer französischen Studie konnte jetzt erstmals gezeigt werden, dass eine Web-basierte Betreuung (Moovcare™) von Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom im Vergleich zu einer Standardbehandlung sogar die Prognose verbessert. Eingeschlossen in diese Studie wurden 133 Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom Stadium III/IV nach Abschluss der primären Behandlung. Mit Hilfe einer App wurden die Patienten wöchentlich kontaktiert und zu ihren Beschwerden befragt. Auch konnten sie jederzeit selbst ihre Probleme kommunizieren. So wurden Komplikationen oder Rezidive schneller erkannt, sodass von ärztlicher Seite auch rascher gezielt reagiert werden konnte z.B. durch die Anordnung einer erneuten bildgebenden Diagnostik oder eine Erweiterung der medikamentösen Therapie.

Und dies hatte Auswirkungen auf die Prognose, obwohl die Häufigkeit eines Rezidivs mit 51 bzw. 49% in beiden Gruppen nahezu identisch war. «Insgesamt konnte durch diese Web-basierte Betreuung die Lebenserwartung von 12 auf 19 Monate verlängert werden», so der Studienleiter Professor Jean Bernard, Le Mans. Auch die Lebensqualität der Patienten sei unter der Web-basierten Überwachung besser gewesen. Die Digitalisierung biete grosse Chancen i.S. eines individualisierten Patientenmanagements zum Wohl der Patienten.

Quelle: Denis F et al. Overall survival in patients with lung cancer using a web-application-guided follow-up compared to standard modalities. Results of phase III randomized trial. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA9006). Vortrag im Rahmen einer Pressekonferenz beim ASCO 2016, Chicago



RET-Translokation beim NSCLC

Weltweite Register-Studie gibt Einblick in seltene Entität

Die molekulargenetische Differenzierung ist für die Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms von grosser Relevanz. Nicht selten, nämlich bei ca. 10% der Patienten findet sich eine aktivierende Mutation im epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) oder bei jeweils ca. 2% eine Translokation des ALK- oder Ros1-Gens. Zu den sehr seltenen genetischen Veränderungen mit einer Häufigkeit von ca. 1 Promille gehört die Gentranslokation der Rezeptor-Tyrosinkinase RET. Für diese Unterform gibt es bezüglich Prognose und des therapeutischen Ansprechens bisher kaum Daten.

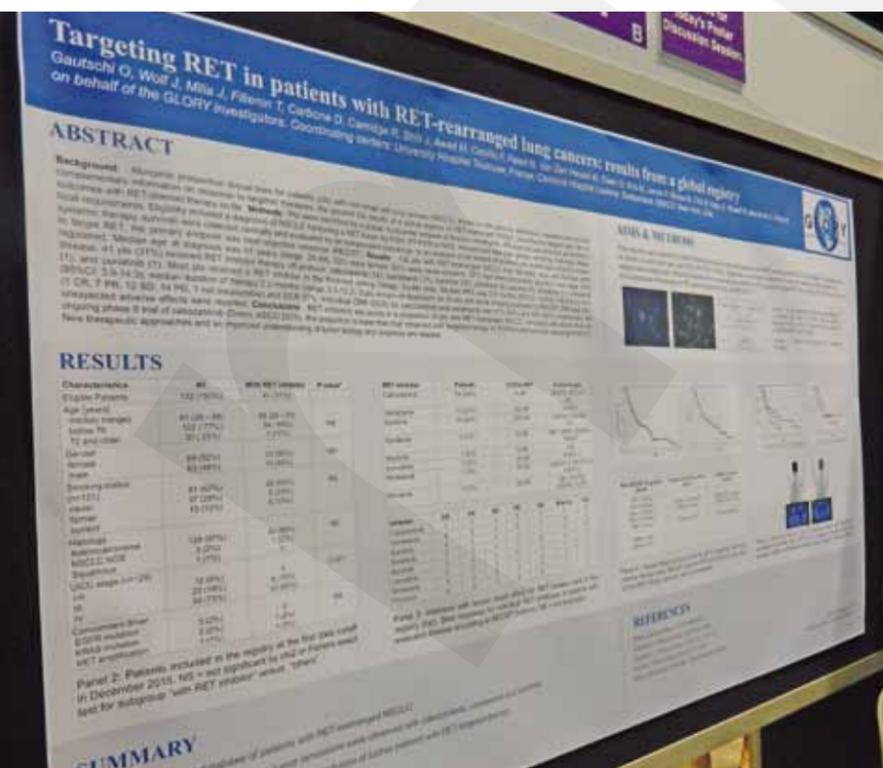
Im Rahmen der GLORY (Global Net NSCLC Registry) –Register-Studie wurden jetzt erstmals weltweit die Daten von 132 NSCLC-Patienten mit einer RET-Fusion zusammengetragen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61 Jahre, in

52% der Fälle waren Frauen betroffen, 62% waren Nichtraucher, bei 97% der Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom und in 91% der Fälle lag ein Stadium III/IV vor. Am häufigsten wurden diese Patienten mit Cabozantinib behan-

delt, gefolgt von Vandetanib, Sunitinib, Sorafenib, Alectinib, Lenvatinib, Nintedanib und Ponatinib, wobei alle diese Substanzen als RET-Inhibitoren wirksam sind. Die mediane PFS betrug 2.9 Monate und die OS 6.8 Monate bei einer durchschnittli-

chen Therapiedauer von 2.2 Monaten. Die ORR lag bei 23%. «Die Daten bestätigen frühere Mitteilungen, dass Cabozantinib, Vandetanib und Sunitinib durchaus bei dieser seltenen Untergruppe mit RET-Translokation wirksam sind», so Prof. Dr. med. Oliver Gautschi, Luzern.

Quelle: Gautschi O et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from a global registry. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9014). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.





Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Oliver Gautschi, Luzern

? Herr Prof. Gautschi, welches sind die wichtigsten Erkenntnisse in Ihrer Disziplin?

In der Thorax-Onkologie ist es immer noch so, dass sich Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittenen Erkrankungen enorm weiterentwickeln, während Fortschritte bei der kurativen Therapie offenbar weiterhin schwierig sind. Prävention, Früherkennung und Medikamentenkosten waren am ASCO zentrale Themen.

? Welche am ASCO präsentierten Studienergebnisse werden Ihren Klinischen Alltag beeinflussen?

Prof. Wakelee aus Stanford präsentierte neue Resultate aus der Studie E1505 (abstr. 8507). Die Studie wurde angelegt um Bevacizumab im adjuvanten Setting zu prüfen und fiel diesbezüglich negativ aus. Die Resultate einer Subgruppen-Analyse weisen nun darauf hin, dass man als Kombinationspartner von Cisplatin nicht nur Vinorelbin, sondern auch andere Zytostatika verwenden kann. Pemetrexed war bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC mit der geringsten Nebenwirkungsrate verbunden. Weil sich die Swissmedic Zulassung auf «lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC» beschränkt, ist zumindest im Stadium I/II das Einholen einer Kostengutsprache ratsam.

Daneben gab es mittelfristig Praxis-relevante Studien. Zum Beispiel die Studie J-ALEX bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren, wo Alectinib gegenüber Crizotinib überlegen war, oder andere Studien mit Osimertinib, Brigatinib und Lorlatinib (abstr. 9002, 9007, 9008). Derzeit sind diese Medikamente in der



Schweiz noch nicht zugelassen. Im Zusammenhang mit behandelbaren Treibermutationen tut sich auch bei BRAF, ROS1, MET und RET etwas (abstr. 107, 108, 9009, 9012). Der Flüssigbiopsie («liquid biopsy») kommt eine immer wichtigere Bedeutung zu (abstr. 9001). Die Immuntherapie entwickelt sich in Richtung erste Linie, die Daten mit Pembrolizumab zum Beispiel waren ermutigend (abstr. 9016).

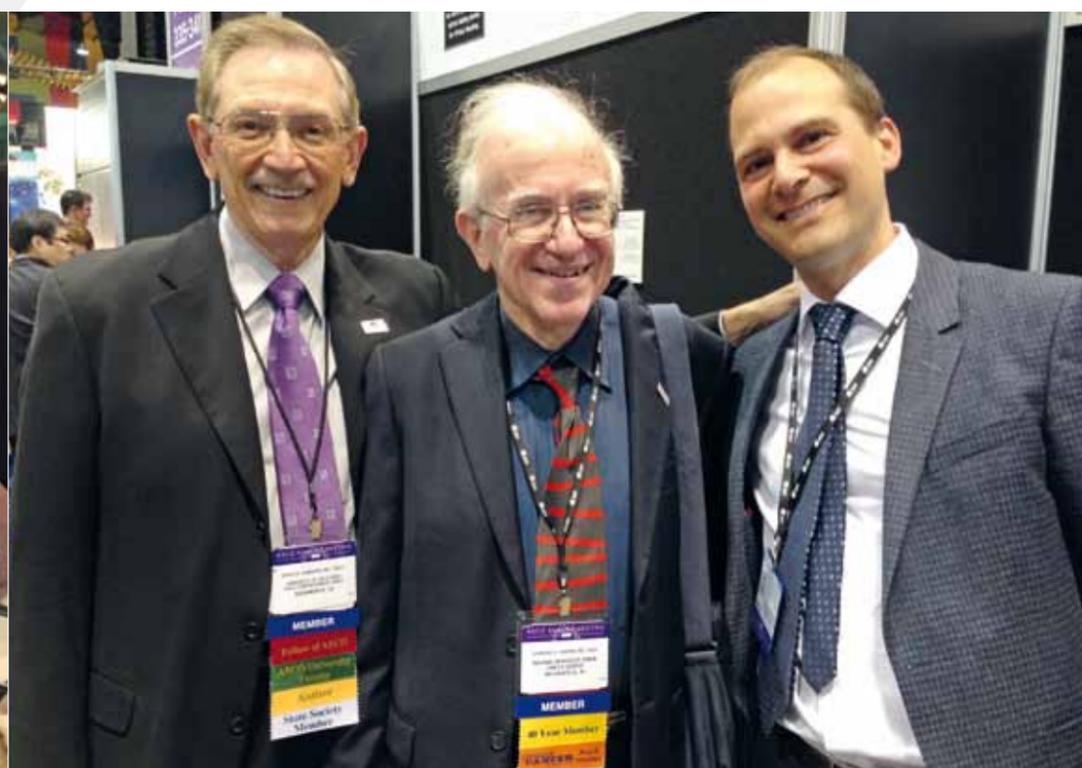
? Bei welchen Studien wurden Ihre Erwartungen nicht erfüllt?

Ein im Vorfeld vieldiskutiertes anti-DLL3 Immunkonjugat zeigte beim kleinzelligen Bronchuskarzinom (SCLC) zwar eine gewisse Wirkung, diese war aber geringer als erhofft (abstr. LBA8505). Auch die Ansprechraten der Immuntherapie beim Mesotheliom und Thymuskarzinom waren nicht höher als erwartet (abstr. 8503, 8517).

? Persönliche Eindrücke vom ASCO?

Ich durfte die Resultate eines globalen Registers mit RET-positiven NSCLC vorstellen (abstr. 9014) und konnte mich mit den Autoren zweier asiatischer Studien austauschen. Es freut mich, dass sich dieses Gebiet weiterentwickelt, denn vor wenigen Jahren war RET in der Thorax-Onkologie noch weitgehend unbekannt.

▼ Eleonore E. Droux



Tumorthherapie

Genprofil ist wichtiger als Tumortyp

Bei der Behandlung bösartiger Tumoren vollzieht sich zurzeit ein Paradigmenwechsel, denn die molekulare Diagnostik und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten einer Targeted Therapy dürften für das therapeutische Management wichtiger sein als die Art bzw. die Lokalisation des Tumors. Dies belegen erste Analysen von Therapiestudien.

Die moderne molekulare Diagnostik eröffnet die Möglichkeiten einer am Genprofil des Tumors orientierten spezifischen Therapie i.S. einer Präzisionsmedizin und diese ist auf dem Vormarsch. «Früher haben wir Tumore entsprechend ihrer Lokalisati-

on bzw. ihres Typs behandelt, doch heute ist das molekulare Profil das Entscheidende», so **Prof. Kumar Pal, Duarte.**

Es sei weniger wichtig, ob es sich um ein Lungen-, Mamma- oder kolorektales Karzinom handele, als vielmehr dass der Tumor

HER2 oder EGFR oder BRAF positiv sei. Dies zeigen erste Resultate von Studien wie der amerikanischen Phase-2-Studie «My Pathway», in der die Behandlungsergebnisse von 129 Patienten bei fortgeschrittenen Tumoren unterschiedlicher Lokalisation

aber gleichen Genprofils zusammengefasst wurden. Die Patienten waren nach herkömmlicher Sicht austherapiert und erhielten jetzt eine Targeted Therapy entsprechend dem molekularen Tumortyp (HER2, BRAF, Hedgehog, EGFR), auch wenn die Art des Tumors noch keine offiziell zugelassene Indikation darstellt. Insgesamt zeigten 29 der 129 Patienten ein Ansprechen i.S. einer Remission.

Fast jeder zweite Patient spricht auf Anti-HER2 an

Interessant ist, wie viele unterschiedliche Tumore einen bestimmten Therapie-relevanten Genmarker aufwiesen. Von den 61 Patienten mit einer Überexpression von HER2 hatten 20 ein kolorektales, 8 ein Harnblasen-, 6 ein Gallenblasen-, 7 ein Pankreas-, 3 ein oropharyngeales und 11 ein anderes Karzinom.

Alle diese Patienten erhielten die beiden monoklonalen Antikörper Trastuzumab plus Pertuzumab. Bei 28% dieser Patienten kam es zu einer kompletten oder partiellen Remission und bei 15% dieser Patienten blieb die Erkrankung stabil. «Insgesamt ergab sich bei dieser Vorgehensweise bei fast jedem zweiten Patienten ein klinischer Nutzen», so der Studienautor Professor John Hainsworth, Nashville. So sprachen 7 der 20 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, 3 von 8 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom und 3 von 5 Patienten mit einem Gallengangskarzinom auf die Behandlung mit den beiden Antikörpern an. Bei einer an der BRAF-Mutation orientierten Therapie mit Vemurafenib waren die Ergebnisse etwas schlechter im Vergleich zu einer an HER2 ausgerichteten Behandlung. Bei den 33 Patienten mit einer solchen zeigten nur 8 eine Remission und bei 4 Patienten konnte die Erkrankung stabil gehalten werden. Insgesamt konnte von allen mit dieser am Genprofil orientierten Therapie einmal eine komplette Remission und bei 28 Patienten eine partielle Remission dokumentiert werden, bei 40 Patienten fand sich eine Stabilisierung. Bei 60 Patienten wurde unter der Therapie eine Progression beobachtet. Von den 29 Patienten mit einer Remission trat bei 14 Patienten eine Progression im Mittel nach 6 Monaten auf, doch bei 15 Patienten wurde ein Ansprechen über inzwischen 3 bis mehr als 11 Monate beobachtet. «Die Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie entsprechend dem Genotyp und unabhängig vom Tumortyp bzw. der Lokalisation durchaus einen Nutzen bringt», so Hainsworth. Die Studie zeige, welches Potenzial die moderne Präzisionsmedizin habe. Die Studie werde jetzt mit neuen Patienten und neuen Therapiestrategien wie dem MEK-Inhibitor Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei Vorliegen einer BRAF-Mutation weitergeführt.

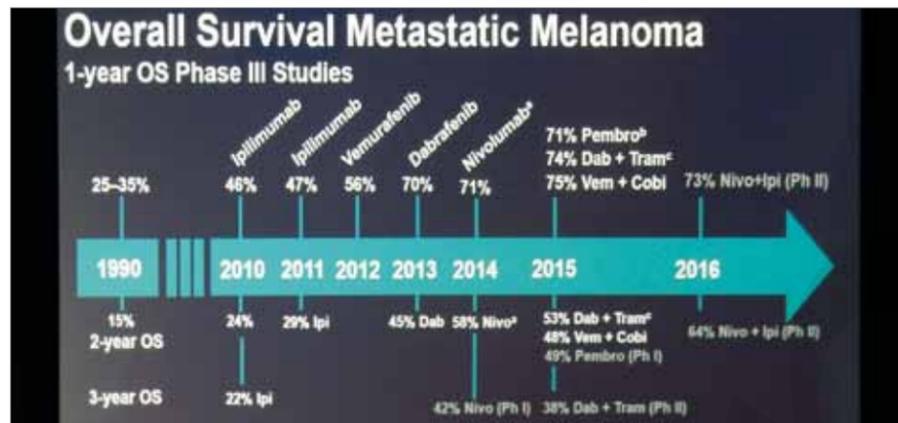
Quelle: Hainsworth JD et al. Targeted therapy for advanced solid tumors based on molecular profiles: Early results from MyPathway, an open-label, phase IIa umbrella basket study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA11511). und Vorträge im Rahmen einer Pressekonferenz beim ASCO 2016, Chicago.

Malignes Melanom

Pembrolizumab plus Ipilimumab ist eine sinnvolle Kombination

In der KEYNOTE-029-Studie erwies sich die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab als ein effektives Therapiekonzept allerdings mit einer erhöhten Rate an tolerablen Nebenwirkungen.

Im Rahmen der KEYNOTE-029-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom die Kombination zweier Checkpoint-Inhibitoren, nämlich dem CTLA-4-Inhibitor und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab untersucht. Die Rationale für diese Studie ergab sich aus einer vergleichbaren Studie, in der die Kombination des PD-1-Inhibitors Nivolumab plus Ipilimumab wirksamer war als die jeweiligen Monotherapien. Und in der KEYNOTE-006-Studie hatte sich Pembrolizumab dem Ipilimumab als überlegen gezeigt. In der Phase-1 der KEYNOTE-029-Studie mit 153 Patienten hatte sich die Kombination von Pembrolizumab in der Standarddosierung und Ipilimumab in reduzierter Dosierung als sicheres und effektives Therapiekonzept erwiesen.



In der erweiterten KEYNOTE-029-Studie erhielten die Patienten 2 mg/kg KG Pembrolizumab in Kombination mit 4 Dosen von 1 mg/kg KG Ipilimumab. 72% der Patienten erhielten alle 4 geplanten Ipilimumab-Dosierungen und 68% blieben

unter Pembrolizumab. Die Auswertung ergab eine Gesamtansprechrate unter der Kombination von 57%, wobei bei 5% eine komplette und bei 52% eine partielle Remission erreicht wurde. Nach 6 Monaten hatten 70% ein PFS und die Gesamtüber-



lebensrate betrug 93%. Bei 42% traten unerwünschte Begleitwirkungen Grad 3/4 auf, die jedoch nur in 25% immunvermittelt waren.

In der kombiniert behandelten Gruppe wurde die Therapie bei 8% wegen Nebenwirkungen abgebrochen, bei einer Ipilimumab-Monotherapie waren es 19% und bei einer Pembrolizumab-Monotherapie nur 4%. «Die Kombination Pembrolizumab plus Ipilimumab zeigt eine gute Wirkung mit einer erhöhten Rate an tolerablen Nebenwirkungen», so **Prof. Georgina V. Long, Sydney.**

Quelle: Long GV et al. Pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma: Results of the KEYNOTE-029 expansion cohort. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9506). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

CAR-T-Zellen

Ein vielversprechender neuer Therapieansatz bei B-Zell-Malignomen

Die Möglichkeit, in körpereigene T-Lymphozyten ein Gen für einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR) einzubauen, der sich gegen ein tumorspezifisches Antigen richtet, stellt einen neuen immuntherapeutischen Therapieansatz dar. Erste Studiendaten bei Patienten mit einem B-Zell-Malignom sind vielversprechend.

Die Immuntherapie hat in den letzten Jahren einen kometenhaften Aufstieg erfahren. Dazu gehört neben den Checkpoint-Inhibitoren auch der Einsatz adoptiver T-Zellen wie der CAR-T-Lymphozyten. Dabei werden dem Patienten T-Zellen entnommen, die dann einer genetischen Reprogrammierung unterzogen werden, sodass sie spezifische chimäre Antigen-Rezeptoren (CAR) bilden, und zwar mit dem Ziel, dass diese z.B. das CD19-Antigen auf B-Lymphozyten und somit auch auf den malignen Zellen eines B-Zell-Malignoms erkennen und diese Tumorzellen dann angreifen können. Wichtig für die Wirksamkeit ist, dass diese CAR-T-Zellen nach ihrer Rückinfusion stark proliferieren und eine gewisse Zeit, d.h. über viele Monate im Körper

persistieren. Mit diesem Verfahren wird das Konzept der Transplantation zu einer Zelltherapie weiterentwickelt. Diese neue Therapiestrategie bietet sich in erster Linie für Patienten an, bei denen mittels Checkpoint-Inhibitoren keine ausreichende Immunantwort gegen den Tumor induziert werden kann.

Jetzt wurde über erste Erfahrungen bzw. Erfolge mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen im Rahmen einer Studie berichtet. Einbezogen in diese Studie wurden 90 Patienten mit einem therapierefraktären oder rezidivierenden B-Zell-Malignom mit CD19-Expression, nämlich CLL (13 Patienten), B-ALL (36 Patienten) und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (41 Patienten). Nach einer Lymphozytende-

pletion erhielten die Patienten die CAR-T-Zellen in drei Dosierungen, 2 x 10⁵, 2 x 10⁶ und 2 x 10⁷ Zellen/kg KG.

Am besten schnitten die Patienten mit einer ALL ab. 32 der 34 Patienten mit dieser Erkrankung (94%) zeigten eine komplette Remission. Die Proliferation, die Lebensdauer und auch die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen war ausgeprägter, wenn die Lymphozytendepletion mit der Kombination Cyclophosphamid plus Fludarabin durchgeführt wurde im Vergleich zu den Patienten, die nur Cyclophosphamid erhalten hatten. Bei ersteren lag die krankheitsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten bei 60% im Vergleich zu nur 10% in der zweiten Gruppe ohne Fludarabin.

Die Nebenwirkungsrate, genauer gesagt die Häufigkeit des Zytokin-Release-Syndroms korrelierte mit der Blastenzahl im Knochenmark, sodass bei einer hohen Blastenzahl die niedrigere Dosierung ein-

gesetzt werden sollte. Die Gesamtansprechrate beim NHL betrug 80%, von denen die Hälfte eine komplette Remission erreichte.

Die Ansprechrate bei der CLL lag bei 91% und 45% entwickelten eine komplette Remission. Das gefürchtete Zytokin-Release-Syndrom trat bei 26% der ALL-Patienten, bei 19% der NHL-Patienten und bei 23% der CLL-Patienten auf. Eine Neurotoxizität Grad ≥3 wurde bei 26% (ALL), 10% (NHL) und 23% (CLL) beobachtet. «Diese Daten stimmen optimistisch, dass mit diesem Verfahren bei Patienten mit einem therapierefraktären bzw. rezidivierenden B-Zell-Malignom wie ALL, NHL und CLL eine deutliche Lebensverlängerung erreicht werden kann», so **Prof. John Turtle, Seattle.**

Quelle: Turtle CJ et al. Rate of durable complete response in ALL, NHL, and CLL after immunotherapy with optimized lymphodepletion and defined composition CD19 CAR-T cells. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 102). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



Chemotherapie beim Ovarialkarzinom

Zusätzliche intraperitoneale Gabe verlangsamt die Progression

Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom profitieren nach den Ergebnissen einer neuen Studie davon, wenn die postoperative Chemotherapie nicht nur intravenös, sondern auch zusätzlich intraperitoneal durchgeführt wird.

Immer mehr Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erhalten vor der zytoreduktiven Debulking-Operation eine neoadjuvante Chemotherapie. Ist die Operation erfolgreich, so wird die Chemotherapie in der Regel postoperativ fortgeführt. Der Frage, ob eine solche nur intravenös oder auch zusätzlich intraperitoneal erfolgen sollte, wurde jetzt im Rahmen einer klinischen Studie nachgegangen. Bei einem Vergleich mit Cisplatin erwies sich Carboplatin als geeigneter für die intraperitoneale Applikation.

Die Patientinnen der Studie erhielten somit entweder Carboplatin plus Paclitaxel beides intravenös oder Paclitaxel intravenös und intraperitoneal plus Carboplatin nur intraperitoneal. Durch die intraperitoneale Erweiterung der Therapie konnte die Progressionsrate nach 9 Monaten um 18.9%, also von 42.2% auf 23.3% gesenkt werden.



Die mediane Gesamtüberlebenszeit stieg von 38.1 Monate auf 59.3 Monate. In beiden Gruppen konnte eine Verbesserung der Lebensqualität und der Funktionalität nachgewiesen werden, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien. «Die additive intraperitoneale Applikation des Chemotherapeutikums verspricht einen zusätzlichen Gewinn, den man auch nutzen sollte», so die Studienautorin **Prof. Helen Mackay, Toronto.**

Quelle: Mackay H et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GIG) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA5503). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.

High risk-Neuroblastom

Doppelte Stammzelltransplantation ist besser als eine

Das Neuroblastom ist ein kindlicher Tumor mit schlechter Prognose. Das Risiko für ein Rezidiv bzw. Tod lässt sich mit klinischen und biologischen Charakteristika zuverlässig beurteilen. Bei einem high risk-Neuroblastom überleben weniger als 50% der Kinder 5 Jahre nach einer intensiven Chemotherapie. Eine Verbesserung der Prognose gelingt durch eine Intensivierung der Dosis in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation.

Nach einer neueren Studie wird das Outcome durch eine zweite autologe Stammzelltherapie weiter günstig beeinflusst. 3 Jahre nach einer solchen Tandem-Stammzelltransplantation lag die Event-freie Überlebensrate bei 61.4% im Vergleich zu 48.4% bei einmaliger Stammzelltransplantation. Die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren stieg von 69.1 % auf 74%. Alle Patienten hatten 6 Zyklen einer Induktionspolychemotherapie nach einer initialen zweimaligen Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid plus Topotecan erhalten. Bei Patienten, die zusätzlich mit einer Immuntherapie behandelt wurden, waren die Behandlungsergebnisse noch besser. Hier lagen die 3-Jahresüberlebensraten bei 85.6% bei zweimaliger im Vergleich zu 75.8% bei einmaliger Transplantation. «Zweimal ist besser als einmal», so **Prof. Julie R. Park, Washington.**

Quelle: Park JR et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA3). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.



IMPRESSUM

VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestrasse 141 · 8703 Erlenbach
Tel. 044 915 70 80 · Fax: 044 915 70 89
www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux (ED)

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

CHEFREDAKTION

Thomas H. Becker (tb)

REDAKTION: Dr. Heidrun Ding (hd), ED

BERICHTERSTATTUNG:

Eleonore E. Droux, Dr. med. Peter Stiefelhagen

COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,
Kopien von Beiträgen und Abbildungen,
auch auszugsweise, nur mit schriftlicher
Genehmigung des Verlags.

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

Zürich
DRUCK: Kraft Druck GmbH
Industriestrasse 5–9 · 76275 Ettlingen

ISSN: 1664-8390

**Beilage: ASCO-Kongressausgabe
der info@onkologie**



Zervixkarzinom

Immuntherapie mit Listerien

Patientinnen mit einem persistierend oder rezidivierend metastasierten Zervixkarzinom haben eine sehr schlechte Prognose. Kommt es nach der First-line-Chemotherapie zu einer Progression, so steht bisher keine weitere Therapie zur Verfügung.

Die 1-Jahresüberlebensrate liegt dann < 30%. Ein neuer vielversprechender therapeutischer Ansatz ist die Immuntherapie mit ADXS11-001. Dabei handelt es sich um lebende, aber abgeschwächte Erreger der Gattung *Listeria monocytogenes*, die gentechnologisch so verändert sind, dass sie ein HPV16-E7-Fusionsprotein bilden, welches sich an die HPV-transformierten Tumorzellen des Zervixkarzinoms bindet und somit eine antitumoröse T-Zell-Aktivität induziert.

So kann die Immuntoleranz des Tumors durchbrochen werden. Eine erste Studie bei 26 Patientinnen zeigte, dass diese Immuntherapie gut toleriert wird. 38% der Patientinnen entwickelten Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Fieber. Das PFS betrug 3,1 Monate und das OS 7,7 Monate, so **Prof. Warner King-Huh, Birmingham.**

Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 38,5%. Bei Patientinnen, die drei Dosen erhielten, stieg das mediane OS auf über 1 Jahr. Die Ergebnisse sind so ermutigend, dass diese Therapie weiter erforscht werden sollte.

Quelle: King Huh W et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer: Results from stage I of the phase II GOG/NRG0265 study. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5516). Präsentation im Rahmen des ASCO 2016, Chicago.