



wtz journal

Journal des Westdeutschen
Tumorzentrums
WTZ Essen



Aufmerksame Zuhörer
bei der ASCO-Nachlese
in der Philharmonie Essen

Nachlese zur ASCO-Jahrestagung 2014

- 4 Sarkome
- 7 Mammakarzinom
- 10 Ovarialkarzinomrezidiv
- 11 Neuroonkologie
- 12 Gastrointestinale Tumoren
- 19 Urogenitale Tumoren
- 22 Thoraxonkologie

Colloquium Onkologie



Gerhard Ehninger,
Friedrich Overkamp (Hrsg.)

Stephan Petrasch, Gerhard Ehninger
(Bandherausgeber)

Colloquium Onkologie 18

Update Hämatologie / Onkologie 2014

Alle wichtigen hämato-onkologischen Entwicklungen der vergangenen zwölf Monate

Aus dem Inhalt:

Mammakarzinome – Gynäkologische Tumoren – Gastrointestinale Tumoren – Lungenkarzinome – Urologische Tumoren – Kopf-Hals-Tumoren – Weichteilsarkome – ZNS-Tumoren – Leukämien und Blutstammzelltransplantationen – Maligne Lymphome – Supportivtherapie – Schmerztherapie – Palliativmedizin

Herausgeber: Stephan Petrasch und Gerhard Ehninger

600 Seiten · 150 Tabellen und Abbildungen · ISBN 978-3-933012-32-6 · 49,50 €
Erhältlich in medizinischen Fachbuchhandlungen oder direkt beim Verlag
(ohne Berechnung von Versandkosten).

LUKON
GesundheitsKommunikation

LUKON Verlagsgesellschaft GmbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
Fon: 089-820 737-0
info@Lukon.de · www.Lukon.de



Liebe Leserin,
lieber Leser,

editorial

3

die dritte Ausgabe eines Jahres ist im WTZ-Journal fast schon traditionell der ASCO-Nachlese gewidmet. Experten der Inneren Klinik (Tumorforschung) präsentieren in diesem Heft ihre Zusammenfassungen vom international wichtigsten Krebskongress, der Anfang Juni in Chicago stattfand. Ob Sarkome, Mammakarzinome, gynäkologische Tumoren, Gliome, gastrointestinale sowie urogenitale und Lungenkarzinome: Sie haben die Gelegenheit, die neuesten Entwicklungen in Ruhe nachzuvollziehen.

Wie Sie möglicherweise wissen, ist das Westdeutsche Tumorzentrum auch eines von bundesweit acht Zentren im Deutschen Konsortium Translationale Krebsforschung, kurz DKTK. Die Aufgabe dieses Konsortiums besteht darin, eine Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung zu bilden. Mittlerweile ist dazu eine Reihe konkreter Projekte angelaufen, über die wir aus Platzgründen erst in der nächsten Ausgabe berichten können.

Wenn Sie dieses Heft in Händen halten, sind die meisten Jahrestagungen der deutschen Fachgesellschaften, die hämatologische und onkologische Fragestellungen bearbeiten, bereits zu Ende gegangen. Auf internationalem Parkett stehen noch zwei Großveranstaltungen an: Die Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) und das San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) Anfang Dezember. Sollte es bei diesen internationalen Veranstaltungen praxisverändernde Neuigkeiten geben, werden wir sie im WTZ-Journal für Sie aufbereiten.

Ihre

Dirk Schadendorf

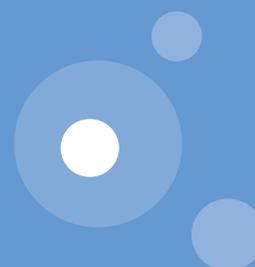
Geschäftsführender
Direktor des WTZ

Andreas Hüttmann

Redaktionsleiter des WTZ-Journals

Nachlese zur ASCO-Jahrestagung 2014

- 4** Sarkome
Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
- 7** Mammakarzinom
Dr. med. Anja Welt
- 10** Ovarialkarzinomrezidiv
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Heubner
- 11** Neuroonkologie
Dr. med. Jörg Hense
- 12** Gastrointestinale Tumoren I
Dr. med. Stefan Kasper
- 15** Gastrointestinale Tumoren II
Dr. med. Stefan Kasper
- 19** Urogenitale Tumoren
Dr. med. Johannes Meiler
- 22** Thoraxonkologie
Dr. med. Wilfried E. E. Eberhard
- 9** Behandlungsprogramme
im Überblick
- 23** Impressum



Nachlese ASCO 2014

Zum mittlerweile sechsten Mal hatte das Westdeutsche Tumorzentrum Essen (WTZ) onkologisch tätige Ärzte aus der Region Rhein-Ruhr in die Essener Philharmonie eingeladen, um ausgewählte Präsentationen der ASCO-Jahrestagung 2014 vorzustellen und zu bewerten.

Obwohl in Essen der öffentliche Verkehr bedingt durch ein schweres Unwetter weitgehend lahmgelegt war, fanden mehr als 100 Teilnehmer den Weg zur Veranstaltung, um sich von Professor Martin Schuler und seinem Team über praxisrelevante Fortschritte in der Onkologie informieren zu lassen.



Sarkome



Prof. Dr. med. Sebastian Bauer, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

Die ASCO-Jahrestagung 2014 zeigte im Bereich der Weichteilsarkome mehrere spannende neue Therapieansätze, die Grundlage für randomisierte Studien werden könnten. Zulassungsrelevante Ergebnisse der bereits rekrutierten Phase-III-Studien in der Erstlinientherapie von Weichteilsarkomen (Doxorubicin +/- TH302) sowie in der Zweitlinie bei Lipo- und Leiomyosarkomen (Eribulin versus DTIC) werden allerdings erst für 2015 erwartet.

Aldoxorubicin in Phase-II-Studie wirksamer als Doxorubicin

Längeres progressionsfreies Überleben und weniger Patienten mit Abfall der Ejektionsfraktion mit Albumin-gekoppeltem Doxorubicin [1].

Chawla stellte eine große (n=123), randomisierte Phase-II-Studie zu einem Albumin-gekoppelten Doxorubicin vor, das eine längere Halbwertszeit und präklinisch eine geringere Kardiotoxizität aufwies [1]. Im Vergleich zum Standard, Doxorubicin 75mg/m², wurde mit Aldoxorubicin ein längeres PFS (8,4 versus 4,7 Monate) erreicht. Zudem zeigte sich mit 22% versus 5% eine höhere Gesamtansprechrate (CR plus PR). Im Aldoxorubicinarm war zudem die Zahl der Patienten mit Abfall der Ejektionsfraktion niedriger als im Standardarm.

Fazit

Aldoxorubicin weist ein günstigeres Wirkungs- und Toxizitätsprofil als Doxorubicin auf und stellt eine gute Rationale zur Durchführung einer randomisierten Phase-III-Studie dar.

Paclitaxel ist wirksam bei Angiosarkomen

Erste prospektive Studie für diesen histologischen Subtyp [2].

Nicolas Penel [2] stellte für die französische Sarkomgruppe eine nicht-komparative Phase-II-Studie vor, bei der in zwei Kohorten Patienten entweder Paclitaxel oder Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab erhielten. Obgleich Paclitaxel in der Praxis regelhaft bei Angiosarkomen eingesetzt wird, ist diese Arbeit die erste prospektive Studie für diesen histologischen Subtyp. Interessanterweise gab es keinen Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach 6 Monaten (56% versus 58%), hinsichtlich der Remissionsrate (50% versus 40%) oder des medianen Überlebens (20 versus 16 Monate).

Fazit

Paclitaxel weist eine hohe Remissionsrate bei primären und sekundären (post-radiogenen) Angiosarkomen auf. Die Kombination mit Bevacizumab zeigte keinen Vorteil im nicht-randomisierten Vergleich.

CSF1R-Inhibition bei pigmentierter villonodulärer Synovitis

CSF1-Rezeptor-Inhibitor und Anti-CSF1R-Antikörper erweisen sich beide als klinisch hochwirksam [3, 4].

Die pigmentierte villonoduläre Synovitis, ein Riesenzelltumor der Weichteile (*pigmented villonodular synovitis*, PVNS), ist eine seltene, die Gelenke destruierende, lokal aggressive Erkrankung. Die Mehrzahl der Patienten weist eine Translokation des *Colony-Stimulating Factors-1* (CSF1) auf, der zu einer starken para- und autokrinen Proliferation führt. William Tap [3] vom MSKCC sowie Philipp Cassier [4] aus Lyon stellten zwei klinische Studien mit einem CSF1-Rezeptor-Inhibitor (PLX3397) sowie einem Anti-CSF1R-Antikörper vor. Beide erwiesen sich als klinisch hochwirksam mit Remissionsraten von 79% und 83%. Obgleich PVNS nur sehr selten metastasiert, ist die Einschränkung der Lebensqualität teilweise sehr stark, und das Fortschreiten bzw. ein aufwendiger Gelenkersatz lassen sich durch die Therapie vermeiden.

Fazit

Eine Inhibition des CSF1-Rezeptors führt bei der Mehrzahl von Patienten mit PVNS zu klinischen Remissionen bei guter Verträglichkeit. Phase-III-Studien werden für 2015 auch in Deutschland erwartet. Insbesondere vor großen Operationen sollte auf die Möglichkeit einer Systemtherapie hingewiesen werden.

Bildgebung bei Weichteilsarkomen

Wichtige Staging- und Nachsorge-Aspekte [5].

Boudadi et al. [5] präsentierten eine Studie zum Rückfallrisiko bei Patienten mit High-grade-Sarkomen, die nach 3 Jahren Nachsorge kein Rezidiv aufwiesen. In ihrer Arbeit konnten sie zeigen, dass jeder 5. Patient noch im Verlauf ein Rezidiv entwickelt, weshalb eine Nachsorge über 3 Jahre hinaus zu empfehlen ist.

Mathias Hoiczky vom Westdeutschen Tumorzentrum [6] stellte zudem eine Analyse zur Inzidenz von Hirnmetastasen bei Sarkomen vor. Dabei konnte er zeigen, dass nur bei 0,5% aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und nur bei 1% zu einem späteren Zeitpunkt eine Hirnmetastasierung beobachtet wird. Eine cerebrale Bildgebung erscheint daher als Routinemaßnahme nicht gerechtfertigt. Eine Ausnahme bilden alveoläre Weichteilsarkome (ASPS), bei denen 36% aller Patienten Metastasen entwickeln – weshalb Staging und Nachsorge auch eine regelmäßige Bildgebung der Neuroachse einschließen sollte.

Gastrointestinale Stromatumoren

Ponatinib weist vielversprechende Wirksamkeit bei GIST-Patienten auf, die auf Standardtherapien nicht mehr ansprechen; Phase-III-Studie ausstehend [7].

Nach Versagen der zugelassenen Standardtherapien (Imatinib, Sunitinib, und in Kürze Regorafenib) stehen aktuell keine Therapiealternativen zur Verfügung. Michael Heinrich aus Oregon [7] stellte eine Phase-II-Studie zu Ponatinib bei GIST vor (n=35). Die präklinische Validierung von Ponatinib war bereits im letzten Jahr präsentiert worden und hatte insbesondere für Sekundärmutationen in der Aktivierungsschleife (Exon 17) eine hohe Wirksamkeit gezeigt. Primärer Endpunkt für die aktuelle Studie war die klinische Benefit-Rate (CBR), die mindestens eine Krankheitsstabilisierung für 4 Monate fordert. In einer Kohorte von Patienten, die im Median 4 Vortheraipien erhalten hatten, fand sich in der Gruppe von Patienten mit Exon-11-Mutationen eine Remissionsrate von 9% sowie eine CBR von 50%. Es traten nur wenige Nebenwirkungen auf, insbesondere wurden bislang keine thromboembolischen Komplikationen berichtet.

Fazit

Ponatinib weist in Phase II eine vielversprechende Wirksamkeit auf. Phase-III-Studien sind in Planung.

Osteosarkome

Salvage-therapie mit Gemcitabin und Docetaxel [8]; Patienten mit Osteosarkomen im Kopf-Hals-Bereich profitieren wahrscheinlich auch von einer Chemotherapie [9].

Für Patienten mit Osteosarkomen, die nach intensiver Primärtherapie ein Rezidiv entwickeln, stehen nur wenige Salvage-therapien zur Verfügung. Palmerini und Mitarbeiter [8] stellten eine Phase-II-Studie zu Gemcitabin und Docetaxel vor, einer Kombination, für die es bislang nur Daten bei der Behandlung von Weichteilsarkomen gab. Sie konnten zeigen, dass sich immerhin bei 12% der Patienten eine Remission und zudem bei

44% der Patienten eine Krankheitsstabilisierung erzielen ließ. Bei einem 6-Monate-PFS von 36% stellt dies eine wichtige Rationale für den Einsatz im Rezidiv dar, bis randomisierte Daten vorliegen.

Boon et al. [9] stellten die bislang größte Analyse von Osteosarkomen im Kopf-Hals-Bereich vor. Diese gelten als prognostisch günstiger und wurden traditionell nicht im Rahmen des EURAMOS-Protokolls behandelt. Die Gruppe konnte allerdings zeigen, dass die Prognose von Patienten auch in dieser anatomischen Lokalisation mit 20% overall survival ohne den Einsatz einer Chemotherapie vergleichbar schlecht ist. Die retrospektiven Daten legen allerdings eine deutliche Prognoseverbesserung für Patienten nahe, die eine Chemotherapie erhalten haben.

Ausblick

Mehrere der in Chicago präsentierten Phase-II-Studien stellen eine vielversprechende Grundlage für randomisierte Phase-III-Studien dar. Dazu gehören die Arbeiten zur Prüfung von Aldoxorubicin oder auch Ponatinib (GIST). Daten aus den laufenden Phase-III-Studien wurden noch nicht präsentiert.

Praxisrelevant sind die sehr guten Remissionsraten von Paclitaxel bei Angiosarkomen sowie die klinischen Daten zu Gemcitabin und Docetaxel bei Osteosarkompatienten im Rezidiv. In laufenden Studien (am WTZ) werden aktuell die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pazopanib bei älteren

Sarkompatienten (in der Erstlinie) sowie der Einsatz von MDM2-Inhibitoren bei vorbehandelten Weichteilsarkompatienten untersucht. Für Patienten besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an der Pazopanib-Studie sowie in Kürze an einer Ponatinib-Studie.

Literatur

1. Chawla SP, et al. (2014) Randomized phase 2b trial comparing first-line treatment with aldoxorubicin versus doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10502)
2. Penel N, et al. (2014) ANGIOTAX-PLUS trial: A randomized phase II trial assessing the activity of weekly paclitaxel (WP) plus or minus bevacizumab (B) in advanced angiosarcoma (AS). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10501)
3. Tap WD, et al. (2014) A pilot study of PLX3397, a selective colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) kinase inhibitor, in pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10503[^])
4. Cassier PA, et al. (2014) Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10504[^])
5. Boudadi K, et al. (2014) Late relapse in soft tissue sarcoma: Prognostic factors for recurrence after 3 years. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10570)
6. Hoiczky M, et al. (2014) Brain metastases in sarcoma patients: Incidence and outcome. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10591)
7. Heinrich MC, et al. (2014) A phase 2 study of ponatinib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: Initial report. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10506)
8. Palmerini E, et al. (2014) Gemcitabine (G) and docetaxel (D) in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10541)
9. Boon E, et al. (2014) Osteosarcoma of the head and neck (OHN): A multicenter case series of 79 adult patients in the Netherlands. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 10542)

Anzeige



MediClin Reha-Zentrum
Reichshof



Fachkliniken für Neurologie, Onkologie und Pneumologie

Unsere Schwerpunkte sind u. a.:

- Neurologische Erkrankungen nach Schlaganfall oder Hirnblutung
- Bewegungsstörungen (z.B. Parkinson-Krankheit)
Schluck-, Sprach- und Sprechstörungen
- Entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems
- Tumorerkrankungen des Gehirns, Rückens und peripheren Nervensystems
- Maligne Systemerkrankungen, Tumorerkrankungen
des Magen- und Darmtraktes
- Tumoren des Bronchial-Lungen-Systems, gynäkologische Tumoren
- obstruktive Atemwegserkrankungen, Behandlung nach Pneumonien
- Behandlung nach Operationen an Thorax und Lunge



Zur Reha-Klinik 1
51580 Reichshof
Tel. 0 22 65/9 95-0
Fax 0 22 65/9 95-100
info@reichshof.mediclin.de

www.reha-zentrum-reichshof.de

Mammakarzinom



Dr. med. Anja Welt, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

Für prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren kann die zusätzlich zur Tamoxifen-therapie durchgeführte Suppression der Ovarialfunktion eine interessante Option darstellen. Dagegen wird das Konzept der dualen Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab plus Lapatinib angesichts der ALTO-Ergebnisse wohl nicht weiterverfolgt. Die Ovarprotektion bei jungen Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung führt zu besseren Ovarialfunktionen und einer höheren Rate späterer Schwangerschaften. Eine Erhaltungstherapie nach Krankheitskontrolle in der metastasierten Situation ist mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit Bevacizumab möglich.

Adjuvante Situation: Antihormonelle Therapie der prämenopausalen Patientin

Als Standard in prämenopausaler Situation gilt bisher eine 5-jährige Tamoxifen-Therapie. Bei Patientinnen unter 40 Jahren kann ggf. eine zusätzliche Therapie mit einem GnRH-Analogen erfolgen [1].

Insgesamt liegen nur wenige Daten zur adjuvanten Antihormontherapie in prämenopausaler Situation vor. Daher wurden die Daten der SOFT- und TEXT-Studien lang erwartet. TEXT (n=2672) prüfte mit oder ohne vorherige Chemotherapie (optional und dann gleichzeitig beginnend mit der Suppression der Ovarialfunktion, OFS) eine 5-jährige Therapie mit dem Aromatasehemmer Exemestan in Kombination mit medikamen-

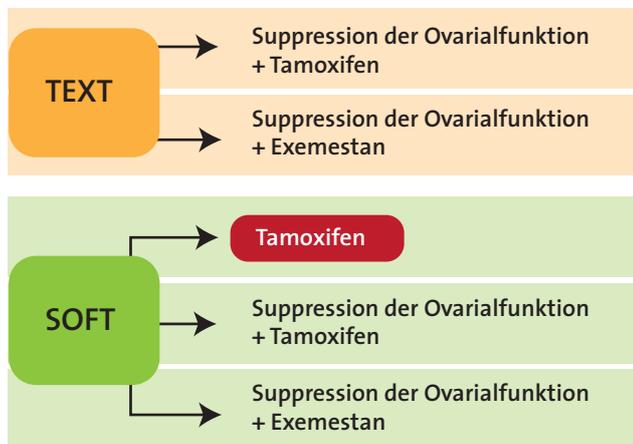


Abbildung 1. Studiendesign von TEXT und SOFT mit insgesamt 4690 Patienten. Die Daten zum Tamoxifen-alleine-Arm in SOFT liegen bislang noch nicht vor. Adaptiert nach [1].

töser OFS oder Tamoxifen plus OFS. SOFT (n=3066) prüfte eine 5-jährige Therapie entweder mit Exemestan plus OFS oder Tamoxifen plus OFS oder Tamoxifen allein (Abb. 1). Auch bei dieser Studie war eine vorherige Chemotherapie möglich, dann startete die antihormonelle Therapie spätestens 8 Monate nach Abschluss der adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie. Angesichts der bisher wenigen eingetretenen Rückfallereignisse erfolgte die Auswertung beider Studien zusammengefasst.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 5,7 Jahren wurde das krankheitsfreie Überleben als primärer Studienendpunkt in der gemeinsamen Auswertung erreicht, und zwar zu 91,1% in der Exemestan-plus-OFS-Gruppe gegenüber 87,3% in der Tamoxifen-plus-OFS-Gruppe, was eine relative Risikoreduktion von 28% bedeutet (p=0,0002; Abb. 2).

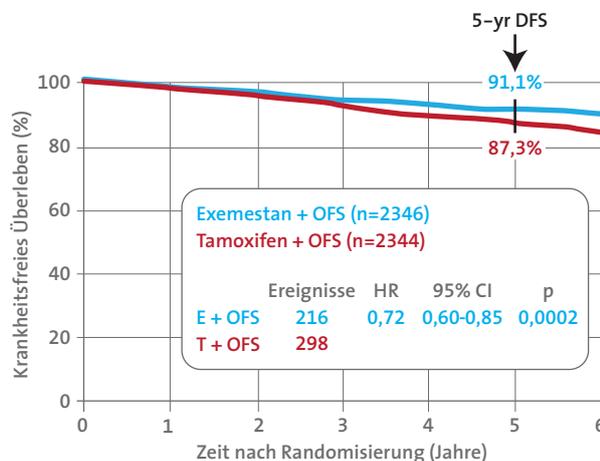


Abbildung 2. Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren (5-yr DFS) gemäß der gemeinsamen Auswertung von TEXT und SOFT.

In der Rückfallsituation waren Fernmetastasen mit 60% das häufigste Ereignis. Es zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben, wobei 96% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Auswertung noch lebten und hier zweifellos ein Update erfolgen wird. Ein sehr großer Anteil der Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten, und mehr als 97% der Patientinnen, die mit Exemestan + OFS behandelt worden waren, hatten ein 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben erreicht. Insgesamt brachen 14% (OFS + AI) gegenüber 11% (OFS + TAM) der Patientinnen die Therapie vorzeitig ab [1]. Die Daten zur Behandlung mit Tamoxifen allein (3. Arm der SOFT-Studie) liegen aktuell noch nicht vor.

Fazit

Da aktuell noch keine Überlebenvorteile belegt wurden und es sich um eine gegenüber der Behandlung mit Tamoxifen allein nebenwirkungsreichere Therapie bei jungen Frauen handelt, kann diese Therapie sicherlich bisher nicht uneingeschränkt empfohlen werden, stellt jedoch eine interessante Option dar.

Adjuvante Situation: Trastuzumab plus Lapatinib

Die Phase-III-Studie ALTTO [2] prüfte für Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren, ob im Anschluss an eine Chemotherapie in adjuvanter Situation eine Behandlung mit Trastuzumab plus Lapatinib günstiger ist als der bisherige Standard einer 1-jährigen adjuvanten Trastuzumab-Monotherapie (Abb. 3).

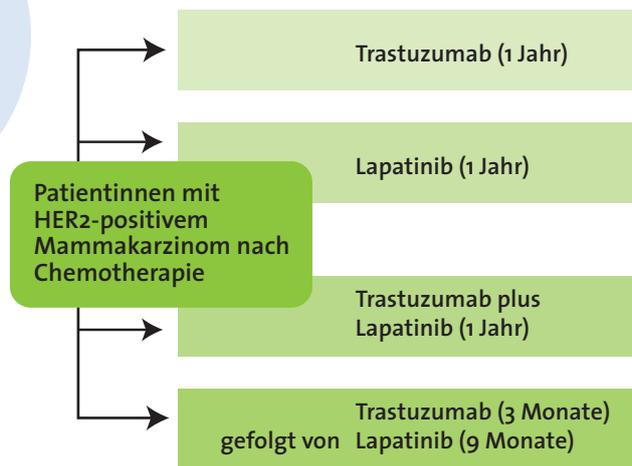
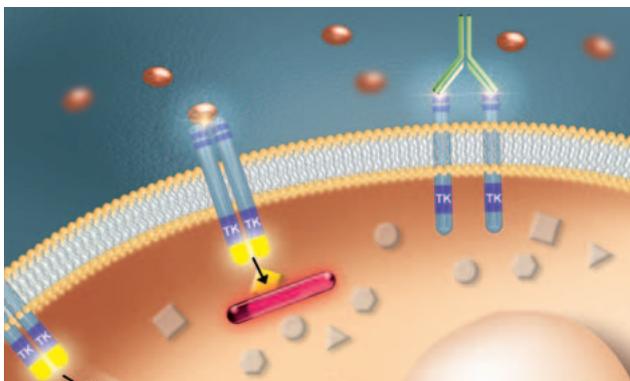


Abbildung 3. ALTTO-Studiendesign. 8381 Patientinnen wurden in 1 von 4 Armen randomisiert. Die Daten zum Lapatinib-alleine-Arm liegen bislang noch nicht vor. Adaptiert nach [2].

Die lange erwarteten Ergebnisse dieser großen Studie (n=8381) konnten die Hypothese, dass eine duale Anti-HER2-Therapie Überlebensvorteile erbringt, nicht bestätigen: Sowohl bei gleichzeitigem Einsatz von Lapatinib und Trastuzumab als auch bei sequenzieller Therapie wurde der statistisch angestrebte Unterschied im 4-Jahres-DFS (krankheitsfreies Überleben) nicht erreicht. Die Daten zum vorzeitig geschlossenen Arm mit Lapatinib als Monotherapie liegen weiterhin noch nicht vor [2].

Fazit

Insgesamt kann die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab in adjuvanter Situation weiterhin nicht empfohlen werden, und es ist anzunehmen, dass dieses Konzept nicht weiter verfolgt wird. Zuvor hatte die Neo-ALTTO-Studie mit einem analogen Konzept in neoadjuvanter Situation eine deutlich höhere Rate an pathologisch kompletten Remission (pCR) durch die duale HER2-Blockade belegt, was die Frage aufwirft, ob eine Steigerung der pCR-Rate tatsächlich auch mit potenziellen Überlebensvorteilen korreliert.



Adjuvante Situation: Ovarprotektion

Bisher lagen zur Sinnhaftigkeit einer Ovarprotektion mit einem GnRH-Analogen bei Chemotherapie in Frühstadien einer Brustkrebserkrankung nur sehr wenige Daten vor. Die POEMS-Studie belegt nun positive Effekte von Goserelin [3].

Die Phase-III-Studie POEM prüfte den Einsatz von Goserelin bei Patientinnen unter 50 Jahren mit Tumorstadium I/II/IIIA bei Hormonrezeptor-negativer Erkrankung (n=257; Patientinnen unter 40 Jahren 62% im Standardarm und 65% im Arm mit Goserelin, Abb. 4).

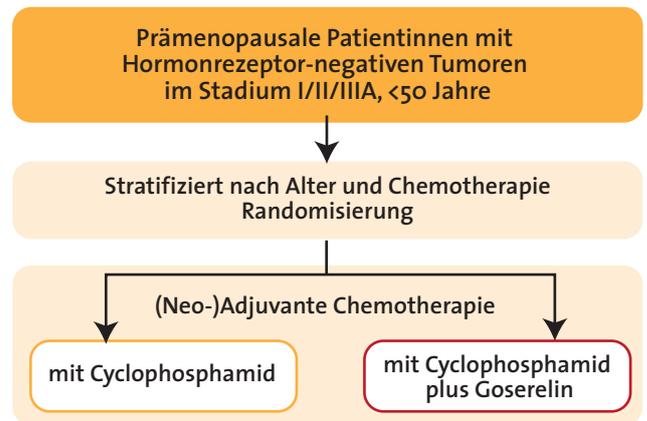


Abbildung 4. POEM-Studiendesign. Adaptiert nach [3].

Die Goserelingabe wurde ungefähr mit Beendigung der Chemotherapie wieder gestoppt. Eine anhaltend supprimierte Ovarialfunktion ergab sich nach 2 Jahren bei 22% (15/69) der Patientinnen im Standardtherapiearm, aber nur bei 8% (5/66) der Patientinnen im Prüfarm mit Goserelin. Auch die Raten von 1 oder mehreren Schwangerschaften waren nach Einsatz von Goserelin etwa doppelt so hoch wie im Standardtherapiearm.

Interessanterweise ergab sich aus unklaren Gründen auch ein verbessertes krankheitsfreies Überleben nach 4 Jahren mit 78% versus 89% zugunsten der Patientinnen, die Goserelin erhalten hatten (p=0,04) sowie ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben [3].

Fazit

Goserelin konnte die Rate der dauerhaften ovariellen Funktionsstörungen deutlich senken und die Schwangerschaftsrate entsprechend steigern. Keinesfalls ergab sich bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer Erkrankung damit eine Verschlechterung der Prognose (eher das Gegenteil schien der Fall zu sein). Somit kann diese Therapie, die jedoch während der Behandlung zu einer Vermehrung von Menopausen-Symptomen führt, Patientinnen angeboten werden, um die Wahrscheinlichkeit einer späteren Schwangerschaft und einer besseren Ovarialfunktion zu erhöhen.

Metastasierte Situation: Erhaltungstherapie nach Krankheitskontrolle

Im klinischen Alltag ist es üblich, z. B. nach 6 bis 8 Kursen einer erfolgreichen Chemotherapie zur Vermeidung einer Kumulation von Nebenwirkungen im Anschluss ohne Tumorprogress auf eine antihormonelle „Erhaltungstherapie“ umzustellen, obwohl hierzu kaum Daten vorliegen [4].

Eine aktuelle Phase-III-Studie (AROBASE) prüfte für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung (N=117), die eine Taxan- und Bevacizumab-haltige Erstlinientherapie erhalten hatten und nach 16 bis 24 Wochen keinen Tumorprogress aufwiesen, randomisiert, ob eine Fortsetzung dieser Behandlung oder aber eine Behandlung mit dem Aromatasehemmer Exemestan in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie günstiger war.

Nach einer Beobachtungsdauer von 21 Monaten ergab sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied (7,6 Monate im Exemestan/Bevacizumab-Arm versus 8,1 Monate im Kontrollarm mit Taxan/Bevacizumab; p=0,998). Fatigue, PNP und das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen waren im Chemotherapiearm häufiger zu verzeichnen [4].

Fazit

Das Ziel der Studie bestand darin, mit der Kombination aus Bevacizumab und antihormoneller Therapie gegenüber der Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab eine PFS-Verbesserung nach 6 Monaten von 50% auf 65% zu erreichen. Dieses Ziel wurde verfehlt.

Literatur

1. Pagani O, Regan MM, Walley B, et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 32:5s (abstr 557), 2014 ASCO Annual Meeting
2. Piccart-Gebhard MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] No63D) comparing one year of anti-HER2 therapy with Lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T+L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 32:5s (abstr LBA4), 2014 ASCO Meeting
3. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32:5s, (abstr LBA505), 2014 ASCO Annual Meeting
4. Tredan O, Follana P, Moullet I, et al. Arobace: A phase III trial of Exemestan (Exe) and bevacizumab (BEV) as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated in first line with Paclitaxel (P) and BEV-A Gineco study. *J Clin Oncol* 32:5s, (abstr 501), 2014 ASCO Annual Meeting

Alle Behandlungsprogramme im Überblick

Programm 1:

Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Westdeutsches Magen-Darm-Zentrum)

Kontakt: Dr. S. Kasper
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2039
Mail: stefan.kasper@uk-essen.de

Programm 2:

Tumorerkrankungen der Lunge und der Thoraxorgane (Lungenkrebszentrum am Westdeutschen Tumorzentrum)

Kontakt: Dr. W. Eberhardt
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-3312
Mail: wilfried.eberhardt@uk-essen.de

Programm 3:

Hämatologische Onkologie (Leukämien, Lymphome und Myelome)

Kontakt: Prof. Dr. U. Dührsen
Klinik für Hämatologie
Telefon: 0201-723-2417
Mail: ulrich.duehrsen@uk-essen.de

Programm 4:

Gynäkologische Tumoren

Kontakt: Prof. Dr. R. Kimmig
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Telefon: 0201-723-2441
Mail: rainer.kimmig@uk-essen.de

Programm 5:

Neuroonkologie

Kontakt: Prof. Dr. U. Sure
Klinik für Neurochirurgie
Telefon: 0201-723-1201
Mail: ulrich.sure@uk-essen.de

Programm 6:

Urologische Tumoren

Kontakt: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Rübben
Klinik für Urologie
Telefon: 0201-723-3211
Mail: herbert.ruebben@uk-essen.de

Programm 7:

Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Kontakt:
Prof. Dr. D. Reinhardt
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III
Telefon: 0201-723-3784
E-Mail: dirk.reinhardt@uk-essen.de

Programm 8:

Hauttumoren

Kontakt: Prof. Dr. D. Schadendorf
Klinik für Dermatologie
Telefon: 0201-723-2430
Mail: dirk.schadendorf@uk-essen.de

Programm 9:

Endokrine Tumoren

Kontakt: Prof. Dr. Dr. D. Führer-Sakel
Klinik für Endokrinologie und Zentrallabor, Bereich Forschung und Lehre
Telefon: 0201-723-6401
Mail: dagmar.fuehrer@uk-essen.de

Programm 10:

Kopf-/Hals-Tumoren

Kontakt: Prof. Dr. S. Lang
Klinik für HNO-Heilkunde
Telefon: 0201-723-2481
Mail: stephan.lang@uk-essen.de

Programm 11:

Augentumoren

Kontakt: Prof. Dr. K.-P. Steuhl
Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-2370
E-Mail: klaus-peter.steuhl@uk-essen.de

Prof. Dr. N. Bornfeld

Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-3568
E-Mail: retina@uni-essen.de

Programm 12:

Knochen- und Weichteiltumoren

Kontakt: Prof. Dr. S. Bauer
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2112
E-Mail: sebastian.bauer@uk-essen.de

Programm 13:

Knochenmarkstransplantation

Kontakt: Prof. Dr. D. W. Beelen
Klinik für Knochenmarkstransplantation
Telefon: 0201-723-3136
Mail: dietrich.beelen@uk-essen.de

Programm 14:

Primäre Tumoren der Leber (Lebertumor-Centrum am WTZ)

Kontakt: Prof. Dr. G. Gerken
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie
Telefon: 0201-723-3611
Mail: guido.gerken@uk-essen.de



Ovarialkarzinomrezidiv



Priv.-Doz. Dr. med. Martin Heubner,
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Universitätsklinikum
Essen

Zum Ovarialkarzinom wurden in Chicago mehrere Studien präsentiert, die die Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation untersuchten. Bisherige Studienergebnisse legen nahe, dass insbesondere Patientinnen mit High-grade serösen Ovarialkarzinomen in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation vom Einsatz dieser Substanzen profitieren.

Kombination von PARP-Inhibition und Antiangiogenese

Wirksamkeit von Olaparib plus Cediranib in Phase-II-Studie nachgewiesen [1].

Liu et. al präsentierten die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit der Kombination von Olaparib (PARP-Inhibitor) und Cediranib (Tyrosinkinase-Inhibitor) bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Spätrezidiv untersucht wurde [1]. Die Gabe beider Substanzen erfolgte in Tablettenform, im Kontrollarm wurde Olaparib als Monotherapie verabreicht. Für die Kombinationstherapie ergab sich ein medianes progressionsfreies Intervall von fast 18 Monaten verglichen mit 9 Monaten für die Monotherapie mit Olaparib ($p=0,005$; Abb. 1).

Diese Daten sind vielversprechend und zeigen erstmals, dass Antiangiogenese und PARP-Inhibition kombiniert eine gute Effektivität in der Therapie des Ovarialkarzinoms haben könnten. Gleichzeitig ist bemerkenswert, dass die Medikamente ohne vorherige oder gleichzeitige Gabe einer Chemotherapie wirksam waren. Auch wenn die Toxizität der Kombinationstherapie relativ hoch war und insbesondere Diarrhoen vergleichsweise häufig auftraten, ist dieser Therapieansatz erfolgversprechend und wird sicher im Rahmen von Phase-III-Studien weiter evaluiert werden.

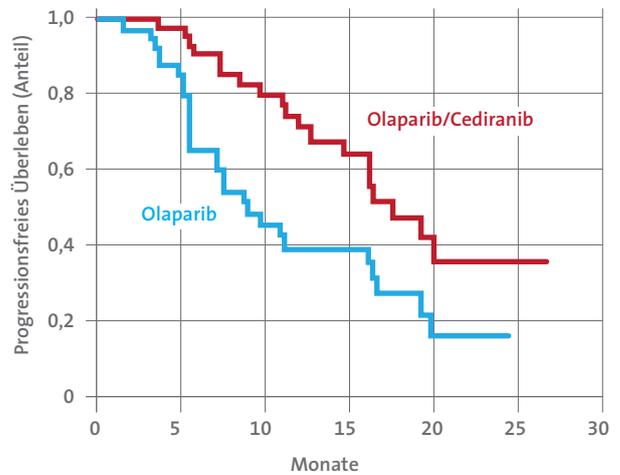


Abbildung 1. Progressionsfreies Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Spätrezidiv, die entweder mit der Kombination Olaparib/Cediranib oder mit Olaparib allein behandelt wurden. Adaptiert nach [1].

Fazit

Immer mehr Studienergebnisse legen nahe, dass PARP-Inhibitoren beim Rezidiv des serösen High-grade-Ovarialkarzinoms eine vielversprechende Behandlungsoption sind. Nach den vorliegenden Daten kann die Effektivität durch die Hinzunahme eines antiangiogen wirksamen Tyrosinkinaseinhibitors gesteigert werden. Phase-III-Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse sind notwendig.

Literatur

Liu J, et al. (2014) A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr LBA5500)

Anzeige

DR. SCHMITZ & PARTNER
FACHANWÄLTE FÜR MEDIZINRECHT

www.medizinrechtsberater.de

Josef-Lammerting-Allee 25 · 50933 Köln
Telefon: 0221/16 80 20 0
Telefax: 0221/16 80 20 20
E-Mail: info@dr-schmitz.de

Prof. Dr. Udo Schmitz, MBL
Fachanwalt für Medizinrecht

Ronald Oerter, LL.M. oec.
Fachanwalt für Medizinrecht

Dr. Christopher F. Büll
Fachanwalt für Medizinrecht

UNSER LEISTUNGSSPEKTRUM:

- Zulassung und Ermächtigung
- Medizinische Versorgungszentren (MVZ)
- Praxiskaufverträge
- Prüfverfahren und Regresse
- Gemeinschaftspraxisverträge
- Vergütungsrecht (EBM/GOÄ)
- Überörtliche Kooperationen
- Berufs- und Weiterbildungsrecht
- ASV Onkologie (§ 116 b SGB V)
- Arztstrafrecht/Arzthaftungsrecht

Neuroonkologie

Erstlinienbehandlung niedriggradiger Gliome



Dr. med. Jörg Hense,
Innere Klinik (Tumorforschung) des
Universitätsklinikums Essen

Im Jahr 1998 wurde die RTOG-9802-Studie initiiert, um den Stellenwert der additiven Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) über 6 Zyklen (n=125) zum bestehenden Standard der alleinigen Radiotherapie (n=126) bei Grad-2-Gliomen mit Risikofaktoren (Alter, nicht vollständige Tumorresektion bzw. eine alleinige Biopsie) zu untersuchen. Eine erste Analyse dieser randomisierten Studie im Jahr 2012 (35% der Patienten verstorben, mediane Nachbeobachtung 5,9 Jahre) wurde im *Journal of Clinical Oncology* publiziert und zeigte bereits eine sehr deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Chemoradiotherapiegruppe, eine Verlängerung der Überlebens war zu diesem Zeitpunkt der Datenanalyse jedoch noch nicht nachweisbar.

RTOG 9802: Überzeugende Daten für die Chemo-Radiotherapie

RT/PCV-Gruppe mit deutlicher Verlängerung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben

Bei der ASCO-Jahrestagung 2014 wurden die Ergebnisse von RTOG 9802 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von nunmehr 11,9 Jahren nachdem insgesamt 55% der Patienten verstorben waren präsentiert: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) wurde durch die zusätzliche PCV-Behandlung von 4,0 auf 10,4 Jahre verlängert (HR=0,5) und das mediane Überleben (OS) nahm um 5,5 Jahre von 7,8 auf 13,3 Jahre (HR 0,59; p=0,002) zu. Erst nach 4 Jahren fand eine stetige Separation der Überlebenskurven der beiden Studienarme statt (Abb. 1).

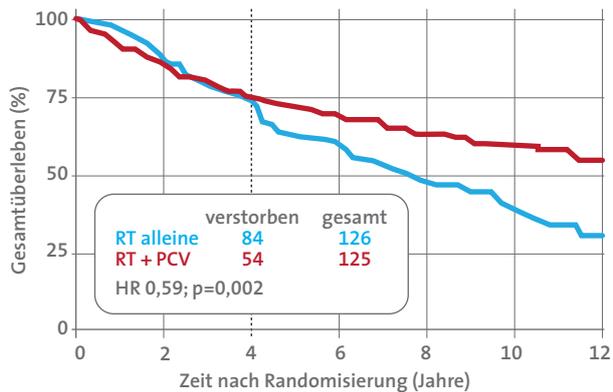


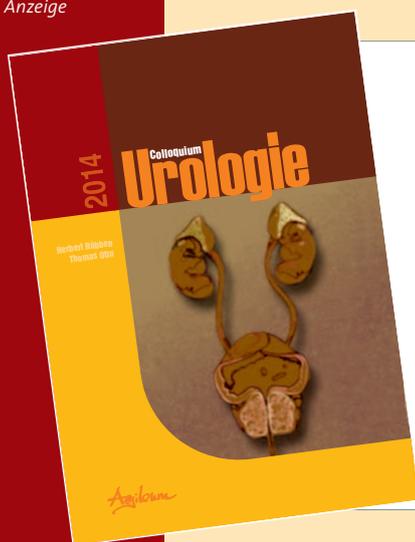
Abbildung 1. Gesamtüberleben in der RTOG-9802-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 Jahren. Die Überlebenskurven trennen sich deutlich erst nach etwa 4 Jahren. Adaptiert nach [1].

Der in der RT/PCV-Gruppe erzielte Überlebensvorteil ist nicht mit den nachfolgenden Behandlungen bei Eintreten einer Tumorprogression zu erklären. Im Gegenteil: in der RT-Gruppe wurden Zweitlinientherapien deutlich häufiger eingesetzt (73%) als in der RT/PCV-Gruppe (39%). Es wurden leider noch keine Daten zu prädiktiven und prognostischen molekularen Markern (z. B. IDH-Mutationen, 1p/19q-Kodeletionen, MGMT-Status) präsentiert; diese Analysen sollen folgen. Erwartungsgemäß zeigte die multivariate Analyse eine verbesserte Prognose des Oligodendroglioms gegenüber dem Oligoastrozytom und dem Astrozytom.

Fazit

Dies ist die erste prospektive Studie, die bei Patienten mit Grad-II-Gliomen jemals eine Verlängerung des Überlebens gezeigt hat. Eine 6-malige adjuvante Chemotherapie mit PCV direkt nach Beendigung der Radiotherapie stellt den neuen Standard in der Behandlung niedriggradiger Hochrisiko-Gliome dar.

Anzeige



Colloquium Urologie

Wissen, was in der Urologie geschieht

Agileum

Agileum Verlag und Gesundheitsakademie GmbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
info@agileum-online.de · www.agileum.de

Herausgegeben von
Herbert Rübben und Thomas Otto.

Ob Benignes Prostatasyndrom, urogenitale Infektion oder urologische Tumoren. **Colloquium Urologie** selektiert und informiert über das Wichtigste der vorangegangenen zwölf Monate. **Colloquium Urologie** erscheint jeweils zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

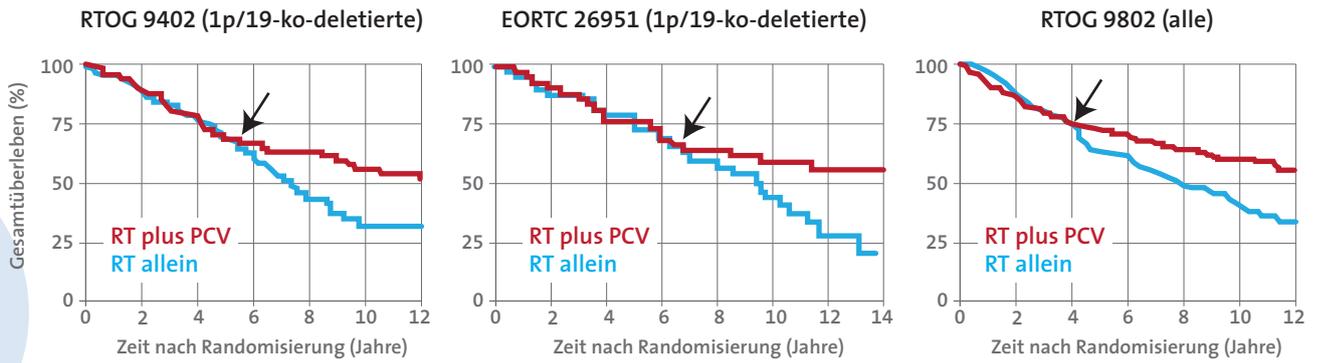


Abbildung 2. Analyse des Gesamtüberlebens in den Studien RTOG 9402, EORTC 26951 (beide für Patienten mit 1p/19q-co-deletierten Grad-III-Gliomen) und RTOG 9802 (alle Patienten). Auffällig ist, dass sich die Überlebenskurven erst nach etwa 4 bis 6 Jahren deutlich trennen. Adaptiert nach [1, 2, 3].

Passend zu den Ergebnissen dieser Studie, in der es erst nach etwa 4 Jahren zu einer Separation der Überlebenskurven kam, kann man die Ergebnisse analoger Studien (Radiotherapie allein versus Radiotherapie plus PCV) bei den höhermalignen Grad-III-Oligodendrogliomen bzw. Oligoastrozytomen (RTOG 9402 und EORTC 26951) betrachten: auch diese Studien waren bei der initialen Publikation negative Studien bezüglich des Endpunktes OS. Erst mit längerer Nachbeobachtung trennten sich nach 5 bis 6 Jahren die Überlebenskurven der unterschiedlichen Studienarme und das OS war in der RT/PCV-Gruppe statistisch signifikant verbessert (Abb. 2). Die Subgruppenanalysen dieser Studien konnten zeigen, dass dieser günstige Effekt auf das OS nur in der Gruppe der 1p/19q-co-deletierten Grad-III-Gliome nachweisbar war.

Fazit

Wir dürfen gespannt sein auf die Analyse der molekularen Marker in der RTOG-9802-Studie, gilt es doch zu klären, ob eine von der Kombinationsbehandlung besonders profitierende Gruppe auch bei den Grad-II-Gliomen identifizierbar ist.

Literatur

- [1] Bruckner JC, et al. (2014) Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol* 32:55 (suppl; abstr 2000)
- [2] Cairncross JG, et al. (2012) Chemotherapy plus radiotherapy (CT-RT) versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2008b)
- [3] van den Bent MJ, et al. (2012) Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma (AOD). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2)

Gastrointestinale Tumoren I

Ösophagus-, Magen- und Pankreaskarzinom



Dr. med. Stefan Kasper,
Innere Klinik (Tumorforschung)
des Universitätsklinikums Essen

Hinsichtlich der Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts wurden Studien zum lokal-fortgeschrittenem Ösophagus- und Magenkarzinom, zum metastasierten Magen- und Übergangskarzinom und zum metastasierten Pankreaskarzinom vorgestellt.

Dysphagiesymptomatik beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom

Retrospektive Analyse aus 4 prospektiven klinischen Studien mit Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie und Resektion zeigt, dass die Induktionschemotherapie die Dysphagiesymptomatik bessert [1].

Beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom ist die neoadjuvante Induktionschemotherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie mit anschließender Resektion eine Standardtherapie in Europa und den USA. Won und Kollegen aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York unter-

suchten nun, ob die Induktionschemotherapie einen Einfluss auf die Dysphagiesymptomatik hatte, über die ein Großteil der Patienten bei Diagnosestellung klagt. Hierfür werteten sie 4 prospektive klinische Studien retrospektiv aus, in denen der Stellenwert einer Induktionschemotherapie evaluiert wurde. Die Patienten wurden vor Therapieeinleitung und nach 6-wöchiger Induktionschemotherapie mittels einer validierten Dysphagie-Skala evaluiert. Vor Therapiebeginn klagten 76% der Patienten über eine Dysphagie, wobei 37% einen Schweregrad ≥ 2 hatten, 22% der Patienten hatten einen dadurch bedingten Gewichtsverlust von mehr als 10% ihres ursprünglichen Körpergewichts. Nur 4% der Patienten benötigten eine prätherapeutische Intervention (Dilatation oder Stent). Unter der Induktionschemotherapie zeigte sich eine Verbesserung der Dysphagiesymptomatik bei 2/3 der Patienten (65%) mit konsekutiver Gewichtszunahme (42% aller Patienten). Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigte sich lediglich bei 4%, wobei dies mit einer schlechteren Prognose assoziiert war.

Fazit

Eine Induktionschemotherapie vor Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom kann die Dysphagiesymptomatik und den Ernährungszustand der Patienten effektiv verbessern.

Lokal fortgeschrittenes Magenkarzinom

Neoadjuvante ECX-Chemotherapie ist toxischer als CF-Chemotherapie, ohne Resektionsrate beim lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom zu verbessern. Erste Ergebnisse der britischen MRC OEO5-Studie [2].

Die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von der Resektion ist in Europa die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. In der pivotalen britischen MAGIC-Studie war eine perioperative Therapie mit Epirubicin, 5-Fluorouracil und Cisplatin (ECF) der alleinigen Chirurgie überlegen. Ähnliche Ergebnisse brachte die französische ACCORD-Studie, die den Stellenwert einer perioperativen Therapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (CF) untersuchte. Ungeklärt ist, ob die vermeintlich toxischere Chemotherapie mit Epirubicin (ECF) der Chemotherapie duplett CF überlegen ist. In der Phase-III-Studie MRC OEO5 wurden daher beide neoadjuvanten Chemotherapieregime miteinander verglichen. Insgesamt wurden 897 Patienten mit lokal fortgeschrittenem resektablem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ I/II) 1:1 randomisiert in:

Arm A

- 2 Kurse CF (Cisplatin 80 mg/m² Tag 1 und 5-Fluorouracil 4g/m² Tag 1–4, q3w)

Arm B

- 4 Kurse ECX (Epirubicin 50 mg/m² Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² Tag 1 und Capecitabin 1250 mg/m² Tag 1–21, q3w)

Anschließend erfolgte die Resektion. Aktuell wurden die ersten Ergebnisse bezüglich Toxizität und Frühmortalität präsentiert, wobei die Daten des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) noch ausstehen. Während 96% der Patienten alle Kurse des CF-Protokolls erhielten, konnte die Therapie mit 4 Kursen ECX nur bei 81% der Patienten durchgeführt werden. Die Grad-3/4-Toxizität, insbesondere die Neutropenie und die Diarrhoe, war im ECX-Arm signifikant höher als im CF-Arm (47% versus 30%, $p < 0,001$). Die Resektionsrate war in beiden Armen mit 84% vergleichbar mit einer etwas erhöhten Komplikationsrate im ECX-Arm.

Fazit

Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) nicht die Resektionsrate im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (CF), und das bei erhöhter Toxizität.

Lokal fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Addition von Cetuximab zur definitiven Radiochemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel bringt keinen Vorteil. Finale Ergebnisse der RTOG-0436-Studie [3].

Therapie der Wahl beim inoperablen Adeno- oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist die definitive Radiochemotherapie. In der Phase-III-Studie RTOG 0436 wurde untersucht, ob die Addition des monoklonalen Antikörpers Cetuximab zu einer Paclitaxel- und Cisplatin-basierten Radiochemotherapie mit 50,4 Gy das Gesamtüberleben und die Ansprechrate verbessern kann. Insgesamt wurden 159 Patienten in den Cetuximab-Arm und 169 Patienten in den Arm ohne Cetuximab randomisiert. Die 2-Jahres-Überlebensrate unterschied sich nicht zwischen beiden Armen (44% Cetuximab-Arm versus 41,7% ohne Cetuximab). Bezüglich der klinischen kompletten Remissionsrate (cCR) zeigte sich ebenfalls kein Unterschied (56% Cetuximab-Arm versus 59% ohne Cetuximab), wobei das Erreichen einer cCR ein starker prognostischer Marker für das Gesamtüberleben war.

Fazit

Die Addition von Cetuximab zur definitiven Cisplatin/Paclitaxel-basierten Radiochemotherapie verbessert nicht das Gesamtüberleben von Patienten mit inoperablem Ösophaguskarzinom.



Metastasiertes Magenkarzinom

Ramucirumab in der Zweitlinientherapie – Subgruppenanalyse und Analyse der Lebensqualität der RAINBOW-Studie [4, 5].

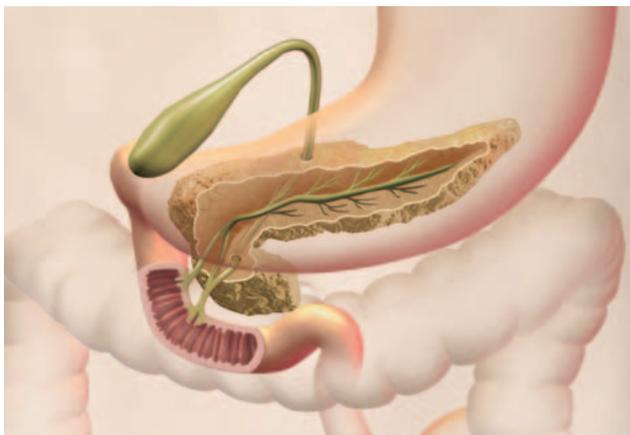
Bereits im Frühjahr dieses Jahres wurden die ersten Ergebnisse der RAINBOW-Studie auf dem ASCO-GI in San Francisco vorgestellt. In dieser Phase-III-Studie untersuchten die Autoren, ob die Addition des Anti-VEGF-Rezeptor-2-Antikörpers Ramucirumab zu einer Zweitlinienchemotherapie mit Paclitaxel das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs verlängert. Insgesamt wurden 665 Patienten 1:1 randomisiert in:

Arm A
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Ramucirumab 8mg/kg KG alle 2 Wochen plus</i> ● <i>Paclitaxel 80mg/m² Tag 1, 8, 15, q4w</i>
Arm B
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Placebo alle 2 Wochen plus</i> ● <i>Paclitaxel 80mg/m² Tag 1, 8, 15, q4w</i>

Das Gesamtüberleben unterschied sich signifikant zwischen beiden Armen mit einer Verlängerung um 2 Monate (9,6 Monate Ramucirumab-Arm versus 7,4 Monate Placebo-Arm). Ebenso zeigte sich eine erhöhte Ansprechrate (28% versus 16%) und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (4,4 versus 2,9 Monate). In der aktuell durchgeführten Adjustierung nach bekannten Risikofaktoren einschließlich geographischer Region, ECOG, Gewichtsverlust, Anzahl der Metastasen, Aszites, Differenzierungsgrad und vorangegangener Gastrektomie bestätigten sich die Ergebnisse und zeigten einen Vorteil für die Addition von Ramucirumab zu Paclitaxel in allen Subgruppen. Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich keine Verschlechterung durch die Addition von Ramucirumab, sondern eine Stabilisierung über einen längeren Zeitraum. In den USA wurde das Medikament im April unter dem Handelsnamen Cyramza™ zugelassen und wird aller Voraussicht nach Ende dieses Jahres auch in Deutschland erhältlich sein. Am Westdeutschen Tumorzentrum wird das Medikament in Kürze im Rahmen eines Expanded-Access-Programms zur Verfügung stehen.

Fazit

Der Anti-VEGFR2-Antikörper Ramucirumab verlängert signifikant das Gesamtüberleben in Kombination mit Paclitaxel in der Zweitlinientherapie des metastasierten Magenkarzinoms.



Metastasiertes Pankreaskarzinom

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib zeigt vielversprechende Ergebnisse in Kombination mit Capecitabin in der Zweitlinientherapie [6].

Die lokale und systemische Inflammation hat einen besonderen Stellenwert beim Pankreaskarzinom. Eine wichtige Rolle spielt hierbei der JAK-STAT-Signalweg. Hurwitz und Kollegen untersuchten daher die Wirkung des JAK1/2-Inhibitors Ruxolitinib in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die einen Progress unter einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin zeigten. Insgesamt wurden 127 Patienten 1:1 randomisiert in

Arm A
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Ruxolitinib 15 mg 2-mal täglich Tag 1–21 und</i> ● <i>Capecitabin 1000 mg/m² 2-mal täglich Tag 1–14, q3w</i>
Arm B
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Placebo 2-mal täglich Tag 1–21 und</i> ● <i>Capecitabin 1000 mg/m² 2-mal täglich Tag 1–14, q3w</i>

In der Gesamtpopulation zeigte sich eine numerische, wenn auch nicht signifikante Verlängerung des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens. In der Subgruppe der Patienten mit erhöhter systemischer Inflammation, definiert durch ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), war das Gesamtüberleben im Ruxolitinib-Arm statistisch signifikant verlängert mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten von 42% versus 11% im Placebo-Arm.

Fazit

Der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib zeigt vielversprechende Ergebnisse in der Zweitlinientherapie in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und systemischer Inflammation.

Literatur

- [1] Won E, et al. (2014) Can induction chemotherapy improve dysphagia in locally advanced esophageal/GEJ cancer? J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4010
- [2] Cunningham D, et al. (2014) Toxicity, surgical complications, and short-term mortality in a randomized trial of neoadjuvant cisplatin/5FU versus epirubicin/cisplatin and capecitabine prior to resection of lower esophageal/gastroesophageal junction (GOJ) adenocarcinoma (MRC OEO5, ISRCTN01852072, CRUK 02/010). J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4014
- [3] Ilson DH, et al. (2014) RTOG 0436: A phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery. J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4007
- [4] Wilke H, et al. (2014) RAINBOW: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: Results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors. J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4076
- [5] Al-Batran S-E, et al. (2014) RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Quality-of-life (QoL) results. J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4058
- [6] Hurwitz H, et al. (2014) A randomized double-blind phase 2 study of ruxolitinib (RUX) or placebo (PBO) with capecitabine (CAPE) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). J Clin Oncol 32:5s (suppl); abstr 4000

Gastrointestinale Tumoren II

Kolorektale Karzinome



Dr. med. Stefan Kasper, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

Fragen zu kolorektalen Karzinomen, auf die dieser Beitrag eine Antwort gibt: Verbessert eine Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom? Welchen Stellenwert hat eine Bevacizumab-basierte Erhaltungstherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK)? Welchen Einfluss haben seltene RAS-Mutationen auf die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Cetuximab? Welche Erstlinientherapie ist bei Patienten mit KRAS-wildtypischen mKRK zu bevorzugen? Welche neuen therapeutischen Optionen wird es zukünftig für Patienten mit BRAF-mutierten mKRK geben?

Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Oxaliplatin. Ergebnisse der CAO/ARO/AIO-04 (1) und PETACC6-Studie (2) sind widersprüchlich bezüglich des primären Endpunkts.

Sowohl in der deutschen CAO/ARO/AIO-04- als auch in der europäischen PETACC6-Rektumkarzinom-Studie wurde untersucht, ob eine Intensivierung sowohl der neoadjuvanten Radiochemotherapie als auch der adjuvanten Chemotherapie mit Oxaliplatin das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom verbessert. Eingeschlossen wurden Patienten mit cT3-4- oder cN+-Rektumkarzinom.

Die CAO/ARO/AIO-04 randomisierte 1265 Patienten in

Arm A
<p>Neoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5-FU 1000 mg/m² Tag 1–5 und Tag 29–33 ● Radiotherapie 50,4 Gy <p>Adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5-FU 500 mg/m² Bolus Tag 1–5, Wiederholung Tag 29 für 4 Monate
Arm B
<p>Neoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 5-FU 250 mg/m² Tag 1–14 und Tag 22–35 mit Oxaliplatin 50 mg/m² Tag 1, 8, 22, 29 ● Radiotherapie 50,4 Gy <p>Adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mFOLFOX6 (Oxaliplatin 100mg/m² Tag 1, Leukovorin 400 mg/m² Tag 1 und 5-FU 2400 mg/m² Tag 1–2, Wiederholung Tag 15 für 4 Monate

Die PETACC6 randomisierte 1090 Patienten in

Arm A
<p>Neoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabin 1650 mg/m² Tag 1–33 ● Radiotherapie 50,4Gy <p>Adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabin 2000 mg/m² Tag 1–14, Wiederholung Tag 21 für 6 Kurse
Arm B
<p>Neoadjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabin 1650 mg/m² Tag 1–13 mit Oxaliplatin 50 mg/m² Tag 1, 8, 15, 22, 29 ● Radiotherapie 50,4Gy <p>Adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CapOx (Oxaliplatin 130 mg/m² Tag 1, Capecitabin 2000 mg/m² Tag 1–14, Wiederholung Tag 21 für 6 Kurse

Nach neoadjuvanter Vorbehandlung erfolgten die chirurgische Resektion mit TME und eine anschließende adjuvante Therapie. Primärer Endpunkt war in beiden Studien das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäre Endpunkte waren Toxizität, Rückfallrate, Erreichen einer kompletten pathologischen Remission (pCR), Resektionsrate und das Gesamtüberleben (OS).

Während sich das DFS in CAO/ARO/AIO-04 statistisch signifikant zugunsten des Oxaliplatin-haltigen Chemotherapieregimes unterschied (HR 0,79; p=0,030; 3-Jahres-DFS: 71,2% versus 75,9%) zeigte sich in PETACC6 kein Unterschied (HR 1,04; p=0,78; 3-Jahres-DFS: 74,5% versus 73,9%). Ebenso war die pCR-Rate in der CAO/ARO/AIO-04-Studie in Arm B statistisch signifikant erhöht (13% versus 17%; p=0,038), wobei dies eine ungeplante explorative Analyse war. In der PETACC6-Studie unterschied sich die pCR-Rate zwischen den beiden Studienarmen nicht (12% versus 14%). Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Studien nicht signifikant zwischen den Armen. Bezüglich der Durchführbarkeit zeigte sich insbesondere in der PETACC6-Studie eine erhöhte Rate an Grad-3/4-Toxizitäten, und ein geringerer Anteil der Patienten konnte die geplante adjuvante Therapie mit dem oxaliplatin-haltigen Protokoll beginnen. In der CAO/ARO/AIO-04-Studie war dies nicht der Fall.

Fazit

Die Eskalation einer 5-FU-basierten Radiochemotherapie mit Oxaliplatin verbessert das krankheitsfreie Überleben um etwa 5% in der CAO/ARO/AIO-04-Studie ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Hingegen scheint die Eskalation einer Capecitabin-haltigen Radiochemotherapie mit Oxaliplatin keinen Benefit bezüglich des krankheitsfreien Überlebens in der PETACC6 zu haben. Offen bleibt, ob das etwas veraltete adjuvante 5-FU-Bolus-Protokoll in der deutschen Rektumstudie die Ergebnisse beeinflusste.

Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

Intensivierung der adjuvanten Chemotherapie mit Oxaliplatin. Ergebnisse der ADORE-Studie [3] belegen Nutzen einer Oxaliplatin-haltigen adjuvanten Chemotherapie im Stadium III.

In der koreanischen Phase-II-Studie ADORE wurden 320 Patienten mit lokal fortgeschrittenem ypT3-4 oder ypN1-2 Rektumkarzinom nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Radiochemotherapie und Resektion mit TME randomisiert. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS).

Arm A

- 5-FU 380 mg/m² Bolus Tag 1-5,
- Leukovorin 380 mg/m² Bolus Tag 1-5, Wiederholung Tag 29 für 4 Monate

Arm B

- mFOLFOX6 (Oxaliplatin 100 mg/m² Tag 1, Leukovorin 400 mg/m² Tag 1 und 5-FU 2400 mg/m² Tag 1-2, Wiederholung Tag 15 für 4 Monate

Das DFS unterschied sich statistisch signifikant zugunsten des Oxaliplatin-haltigen Chemotherapieregimes (HR 0,657; p=0,047; 3-Jahres-DFS: 62,9% versus 71,6%). In der Subgruppenanalyse war dieser Vorteil jedoch auf Patienten im Stadium III, d. h. mit positivem Lymphknotenbefall nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, beschränkt. Daten bezüglich des Gesamtüberlebens wurden noch nicht vorgestellt.

Fazit

Im Stadium III nach neoadjuvanter Radiochemotherapie scheint eine intensiverte, Oxaliplatin-haltige Chemotherapie einen Benefit bezüglich des DFS analog zum Kolonkarzinom zu haben. Daten bezüglich des Gesamtüberlebens stehen jedoch noch aus.

Metastasiertes kolorektales Karzinom: Erhaltungstherapie (Maintenance)

Ergebnisse der AIO-0207-Studie [4] mit Patienten, die nach CAPOX/FOLFOX-B keinen Progress aufwiesen: Eine Therapiepause ist einer Erhaltungstherapie mit B/5-FU oder B/Capecitabin oder Bevacizumab mono unterlegen ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die AIO untersuchte in der AIO-0207-Studie, ob eine Therapiepause oder eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab mono einer Standarderhaltungstherapie mit Bevacizumab und einem Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin) nach einer Standard FOLFOX- oder CAPOX-basierten Induktionstherapie in Kombination mit Bevacizumab über 24 Wochen nicht unterlegen ist. Insgesamt wurden 829 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei letztlich 473 Patienten in die 3 Arme randomisiert wurden.

Arm A (Standard)

- Capecitabin oder 5-FU in Kombination mit Bevacizumab (5 mg/kg KG Tag 1, Wiederholung Tag 14 oder 7,5 mg/kg KG Tag 1, Wiederholung Tag 21)

Arm B

- Bevacizumab 7,5 mg/kg KG Tag 1 Wiederholung Tag 21

Arm C

- Beobachtung

Nach Progress unter der Erhaltungstherapie war eine Reinduktion mit Capecitabin oder 5-FU in Kombination mit Bevacizumab vorgesehen. Primärer Endpunkt war die Zeitspanne bis zum Versagen der Therapiestrategie (TTF1), d. h. bis zum Progress nach Reinduktion oder bis zur Einleitung einer Zweitlinienchemotherapie, falls eine Reinduktion nicht durchgeführt wurde. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS1) unter der Erhaltungstherapie, das Gesamtüberleben, Toxizität und Lebensqualität. Das TTF1 unterschied sich nicht zwischen den 3 Armen (6,8 versus 6,5 versus 6,1 Monate), wobei eine Nicht-Unterlegenheit zwischen einer reinen Beobachtung und dem Standardarm (5-FU oder Capecitabin plus Bevacizumab) nicht gezeigt werden konnte. Das PFS1 verlängerte sich von der reinen Beobachtung über die Bevacizumab-Monotherapie bis zum Standardarm (3,6 versus 4,8 versus 6,2 Monate). Die Reinduktionsrate war mit 37% sehr gering, insbesondere im Standardarm (21%). Die Daten bezüglich des Gesamtüberlebens sind noch nicht endgültig, jedoch scheinen sich die 3 Therapiearme nicht zu unterscheiden.

Fazit

Eine Erhaltungstherapie mit Capecitabin oder 5-FU in Kombination mit Bevacizumab oder Bevacizumab mono nach Krankheitsstabilisierung durch Induktionschemotherapie ist einer reinen Beobachtung hinsichtlich des PFS überlegen, hat jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.



Seltene RAS-Mutationen als negative Prädiktoren für die Therapie mit Cetuximab

Retrospektive Untersuchung von Tumorproben der CRYSTAL [5] und OPUS-Studie [6] mit der Fragestellung: Können die seltenen RAS-Mutationen als negative Prädiktoren für eine Therapie mit Cetuximab bestätigt werden?

Die CRYSTAL- und die OPUS-Studie untersuchten, ob die Addition von Cetuximab zu einem FOLFIRI- bzw. FOLFOX-Chemotherapieprotokoll in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mKRK einen zusätzlichen Benefit bringt. Aktuell erfolgte nun eine retrospektive Analyse der Tumorproben. Die Fragestellung lautete, ob die seltenen KRAS-Mutationen in Exon 3 und 4 sowie Mutationen im NRAS (Exon 2–4) einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Cetuximab haben. In der initial als KRAS-Wildtyp identifizierten Patientenpopulation konnten in der CRYSTAL-Studie 15% und in der OPUS-Studie 26% neue RAS-Mutationen detektiert werden. In Analogie zur bereits publizierten PRIME-Studie [7], in der die Addition von Panitumumab zu einer Erstlinienchemotherapie mit FOLFOX evaluiert wurde, konnte auch in der CRYSTAL- und OPUS-Studie bestätigt werden, dass die Patienten mit den seltenen RAS-Mutationen nicht von einer Therapie mit Cetuximab profitierten. Patienten ohne Nachweis einer Mutation im KRAS- oder NRAS-Gen (RAS-Wildtyp) hingegen profitierten deutlich von der Addition von Cetuximab zur Chemotherapie (CRYSTAL: OS: 28,4 versus 20,2 Monate, HR 0,69; PFS: 11,4 versus 8,4 Monate, HR 0,56. OPUS: OS: 19,8 versus 17,8 Monate, nicht signifikant; PFS: 12,0 versus 5,8 Monate, HR 0,53). Unter anderem erfolgte aufgrund dieser Ergebnisse eine

Zulassungsbeschränkung für Cetuximab ausschließlich auf Patienten ohne Mutationen in den Exonen 2–4 des KRAS- und des NRAS-Gens (RAS-Wildtyp).

Fazit

Patienten mit Mutationen in den Exonen 2, 3 und 4 im KRAS- und NRAS-Gen sollten nicht mit Anti-EGFR-Antikörpern behandelt werden. Patienten ohne Mutation hingegen profitieren deutlich von der Addition von Cetuximab oder Panitumumab zu einer Erstlinienchemotherapie.

Head-to-head-Vergleich zwischen Cetuximab und Bevacizumab

Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRAS-Wildtyp) mit FOLFOX oder FOLFIRI plus entweder Cetuximab oder Bevacizumab [8].

Mit großer Spannung wurde die Präsentation der Ergebnisse der US-amerikanischen CALGB/SWOG-80405-Studie erwartet. In der Studie wurde die Effektivität von Cetuximab gegen Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) in der Erstlinientherapie bei Patienten mit KRAS-wildtypischem (Exon 2) mKRK verglichen. Die Wahl der Chemotherapie oblag dem behandelnden Arzt. Insgesamt wurden

**GUTER SERVICE
SPRICHT SICH HERUM.
IN UNSEREM FALL EINMAL
UM DIE GANZE WELT.**

HIGH LEVEL SERVICES SEIT 1911

Konzeption + Design: neocano.de

Anzeige

Cleaning . Catering . Clinic Service . Security
Personal Service . Airport Service . Facility Service

WWW.KLUEH.DE

klüh
MULTISERVICES

1137 Patienten zwischen Arm A (Cetuximab) und Arm B (Bevacizumab) randomisiert. 73% der Patienten erhielten FOLFOX, 27% FOLFIRI. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), wobei eine Verbesserung um 5,5 Monate im Cetuximab-Arm postuliert wurde. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechrate (ORR), die auftretende Toxizität und die Lebensqualität. In der Intent-to-treat-(ITT)Population zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (29,9 versus 29,0 Monate, HR 0,925), ebenso unterschied sich das PFS nicht zwischen beiden Armen (10,8 versus 10,4 Monate, HR 1,04). Daten zur Ansprechrate wurden nicht präsentiert.

In der Subgruppe von Patienten, die mit einem FOLFOX-Chemotherapieprotokoll behandelt wurden (73%), zeigte sich ein numerischer, statistisch jedoch nicht signifikanter Unterschied mit einem verlängerten OS unter Cetuximab-basierter Therapie (30,1 versus 26,9 Monate, HR 0,9). In der deutlich kleineren FOLFIRI-Gruppe hingegen zeigte sich ein im Trend verlängertes OS bei den Bevacizumab-behandelten Patienten (33,4 versus 28,9 Monate, HR 1,2). Insgesamt wurden zu dieser Studie bisher nur präliminäre Daten präsentiert, da insbesondere keine Informationen bezüglich der ORR und der Folgetherapien vorliegen. Dies ist von Bedeutung, da nur bei 30% der Patienten die Erstlinientherapie wegen eines Progresses beendet wurde. Ebenso sind Daten der erweiterten RAS-Analysen (KRAS Exon 3 und NRAS Exon 2–4) ausstehend, die für die Jahrestagung der ESMO im Herbst angekündigt wurden. Die europäische Zulassung beschränkt die Anwendung von Anti-EGFR-Antikörpern auf Tumoren, die in einer erweiterten RAS-Mutationsanalyse einen RAS-Wildtyp aufweisen.

Fazit

In der CALGB/SWOG-80405-Studie zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen mKRK-Patienten mit Wildtyp-KRAS (Exon 2), die mit einer Cetuximab- oder Bevacizumab-basierter Erstlinienchemotherapie behandelt wurden. Um definitive Aussagen für die europäische Behandlungssituation treffen zu können, bleibt die erweiterte RAS-Mutationsanalyse abzuwarten.

Zielgerichtete Therapie beim BRAF-mutierten KRK

Kombinationstherapien zeigen vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit prognostisch ungünstigen BRAF-Mutationen.

Patienten mit mKRK, deren Tumoren BRAF-mutiert sind, haben eine sehr schlechte Prognose mit deutlich verkürztem Gesamtüberleben unter konventionellen Chemotherapien. Während im malignen Melanom pharmakologische BRAF-Inhibitoren seit einiger Zeit erfolgreich eingesetzt werden, zeigen die Monotherapien mit diesen Medikamenten beim mKRK keine nennenswerte Wirksamkeit. Ursächlich hierfür scheinen parallele Aktivierungen alternativer Signaltransduktionswege zu sein. Auf der ASCO-Jahrestagung 2014 wurden nun eine ganze Reihe von Phase-I-Studien mit BRAF-Inhibitoren in Kombination mit

anderen zielgerichteten Medikamenten vorgestellt. Hier zeigten sich beeindruckende Ansprechraten, obwohl viele der Studien noch in der Dosisfindungsphase waren.

An einer der Studien nimmt auch das Westdeutsche Tumorzentrum teil [9]. Hier werden Patienten mit einer Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib mit dem PI3-Kinase-Inhibitor BYL719 und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab behandelt. Mit dieser Dreifachkombination konnten Ansprechraten von bis zu 30% bei solchen Patienten beobachtet werden, die nach konventionellen Chemotherapien progredient wurden. Am WTZ können Patienten nach wie vor an dieser klinischen Studie teilnehmen.

Fazit

Kombinationstherapien mit Inhibitoren verschiedener Signaltransduktionswege sind erfolgreich in der Behandlung von Patienten mit BRAF-mutierten mKRK. Patienten können am WTZ in entsprechende klinische Studien eingeschlossen werden.

Literatur:

- [1] Rodel C, et al. (2014) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3500)
- [2] Schmoll H-J, et al. (2014) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3501)
- [3] Hong YS, et al. (2014) Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) for rectal cancer patients whose postoperative yp stage 2 or 3 after preoperative chemoradiotherapy: Updated results of 3-year disease-free survival from a randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3502)
- [4] Arnold D, et al. (2014) Ullrich Graeven, Christian A. Lerchenmüller, Brigitta Killing, Reinhard Depenbusch, Claus-Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3503^)
- [5] Ciardiello F, et al. (2014) Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3506)
- [6] Bokemeyer C, et al. (2014) Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3505)
- [7] Douillard JY, et al. (2013) Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 369(11):1023-34.
- [8] Venook AP, Cancer and Leukemia Group B (2014) Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr LBA3)
- [9] Van Geel R, et al. (2014) Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 3514)

Urogenitale Tumoren



Dr. med. Johannes Meiler,
Innere Klinik (Tumorforschung)
des Universitätsklinikums Essen

Bei der ASCO-Jahrestagung 2014 wurden zum Thema Urogenitale Tumoren insgesamt 433 Arbeiten vorgestellt, davon entfielen allein auf das Prostatakarzinom 208 Arbeiten.

Hormonsensibles Prostatakarzinom

Christopher Sweeney präsentierte die Ergebnisse der CHARTEED-Studie [6]. Aufgrund der eindrucksvollen Daten stellte die Präsentation eines der Highlights des diesjährigen Krebskongresses dar.

Neuer Therapiestandard in der Behandlung des hormonsensiblen Prostatakarzinoms?

In einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie konnte erstmals der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom als erfolgreiches Therapieprinzip gezeigt werden.

Bereits seit längerer Zeit wurde die Frage kontrovers diskutiert, ob ein früher Einsatz von Chemotherapie die Behandlungsergebnisse beim Prostatakarzinom verbessern könnte. Dafür sprechen die frühzeitige Behandlung von hormonresistenten Zellen mit einer aktiven Chemotherapie sowie die Erfahrung, dass ein erheblicher Teil der Patienten mit Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Progression nach Ausschöpfen der antihormonellen Behandlung nicht mehr Chemotherapie-fähig ist. Kritiker wenden ein, dass die antihormonelle Behandlung die Wirkung der Chemotherapie einschränken könnte und viele Patienten mit Prostatakarzinom nie eine Chemotherapie benötigen. Durch die CHARTEED-Studie konnte diese Kontroverse mit einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie beantwortet werden.

790 Patienten wurden in 2 Arme randomisiert:

- *Im experimentellen Arm erhielten die Patienten 6 Zyklen Docetaxel in der Standarddosierung 75 mg/m² q3w zusätzlich zu einer antihormonellen Therapie mittels GnRH-Analogen+/-Antiandrogen.*
- *Im Vergleichsarm erhielten die Patienten die übliche antihormonelle Therapie.*

Eine antihormonelle Vorbehandlung von bis zu 4 Monaten vor Randomisierung war erlaubt. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem PSA-Abfall, skelettale Komplikationen, Zeit bis zur radiologischen/symptomatischen Progression.

Die Ergebnisse der Studie sind klar. Der frühzeitige Einsatz von Docetaxel bei Patienten mit hormonsensiblen Prostatakarzinom verbesserte das mediane Gesamtüberleben deutlich von 44 auf 57,6 Monate (HR 0,61; 95%CI 0,47–0,80). In einer prädefinierten Subgruppe von Patienten mit hoher Tumormast (mindestens 4 Knochenmetastasen, viszerale Metastasen oder Knochenmetastasen außerhalb von Wirbelsäule und Becken) betrug die Verbesserung des Gesamtüberlebens sogar 17 Monate (HR 0,6; 95%CI 0,45–0,81). In der Chemotherapiegruppe verstarben deutlich weniger Patienten an den Folgen des Prostatakarzinoms als in der Gruppe mit alleiniger initialer antihormoneller Behandlung (Abb. 1).

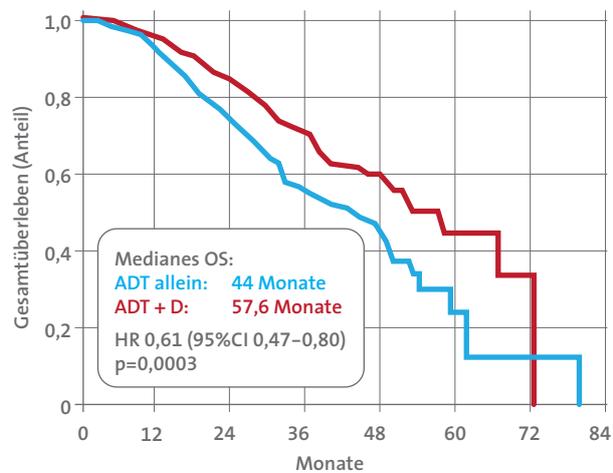


Abbildung 1. Gesamtüberleben in der CHARTEED-Studie. Der frühzeitige Einsatz von Docetaxel führt zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. ADT Androgendeprivations-Therapie, D Docetaxel, OS Gesamtüberleben. Adaptiert nach [6].

Fazit

Der frühzeitige Einsatz von Docetaxel in der Behandlung des Prostatakarzinoms kann das Überleben deutlich verbessern und sollte zukünftig bei jüngeren Patienten und Patienten mit hoher Tumormast (insbesondere bei Vorliegen viszeraler Metastasen) erwogen werden.

Blasenkarzinom

Nach wie vor gibt es keine prospektiv randomisierte Studie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinoms, die einen eindeutig positiven Effekt der zusätzlichen Chemotherapie zeigen konnte.

Adjuvante Behandlung des Blasenkarzinoms

Die EORTC-Intergroup-Studie wurde wegen schlechter Patientenrekrutierung vorzeitig beendet. Es zeigte sich zwar ein Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, statistisch wurde der primäre Endpunkt der Studie aber verfehlt. Daher beruhen aktuelle Empfehlungen zur adjuvanten Behandlung des Blasenkarzinoms weiterhin nur auf Metaanalysen.

Cora Sternberg stellte die finale Auswertung der EORTC-Intergroup-Phase-III-Studie vor [4], in der Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom (T_{3/4}-Tumor, mit oder ohne LK-Metastasen) randomisiert wurden. Sie erhielten entweder unmittelbar 4 Zyklen einer Cisplatin-haltigen Behandlung (z. B. Gemcitabin/Cisplatin oder M-VAC) nach Wahl des behandelnden Arztes oder eine verzögerte Behandlung erst bei Nachweis eines Tumorrezidivs.

Aufgrund einer schlechten Patientenrekrutierung wurde die Studie nach 284 von geplanten 660 Patienten geschlossen. Zwar verbesserte sich das progressionsfreie Überleben von 0,9 auf 2,9 Jahre und das mediane Gesamtüberleben von 4,6 auf 6,75 Jahre in der Therapiegruppe, aufgrund der zu geringen Patientenzahl konnte der primäre Studienendpunkt (Verbesserung des Gesamtüberlebens) nicht mit statistischer Signifikanz erreicht werden ($p=0,13$). Die Empfehlung einer adjuvanten Therapie nach chirurgischer Resektion eines fortgeschrittenen Blasenkarzinom kann daher auch weiterhin nur auf der Basis von Metaanalysen erfolgen.

Fazit

Gerade weil bei der Behandlung des Blasenkarzinoms die chemotherapeutischen Optionen limitiert sind, ist die Durchführung von Studien und der consequente Einschluss von Patienten in Studien geboten.

Metastasiertes Blasenkarzinom: PDL-1-Antikörper als vielversprechende Substanz

MPDL3280A erhielt von der FDA aufgrund der überzeugenden Daten eine breakthrough designation, was die Durchführung weiterer Studien beschleunigen wird.

Thomas Powles präsentierte eine Phase-II-Studie mit dem PDL-1-Inhibitor MPDL3280A nach Versagen einer platinhaltigen Vortherapie [5]. Bei rezidierten Blasenkarzinomen mit immunhistochemischem Nachweis einer PDL-1-Expression wurden

Ansprechraten von bis zu 50% erreicht, darunter 2 komplette Remissionen. Aufgrund dieser außergewöhnlichen Effektivität, bei gleichzeitig moderater Toxizität (nur ca. 4% höhergradige Nebenwirkungen) erhielt das Medikament eine *breakthrough designation* der FDA, sodass die Planung und Durchführung von weiteren Studien erleichtert und beschleunigt wird.

Fazit

Patienten mit Blasenkarzinomen haben nach Ausschöpfen einer platinhaltigen Therapie eine sehr schlechte Prognose. Neue Substanzen, wie z. B. MPDL3280A, lassen daher auf eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten hoffen.

Keimzelltumoren

Im frühen Stadium I nach operativer Entfernung des Hodentumors gibt es sowohl für das Seminom als auch das Nichtseminom 3 verschiedene Behandlungsoptionen:

- **Surveillance,**
- **Resektion (Nichtseminom) bzw. Bestrahlung der retroperitonealen Lymphknoten (Seminom) oder**
- **Chemotherapie.**

Die abwartende Strategie mit engmaschiger Tumornachsorge (*Surveillance*) hat sich in den letzten Jahren zunehmend zur ersten Option entwickelt.

Keine adjuvante Therapie mit Carboplatin AUC₇ bei Seminom Stadium I ohne Risikofaktoren

Die adjuvante Therapie mit Carboplatin AUC₇ kann das Rückfallrisiko bei Patienten ohne Risikofaktoren nicht weiter senken [7].

Torgim Tandstad stellte die SWENOTECA-VII-Studie der schwedisch-norwegischen Studiengruppe zum Seminom im Stadium I vor [7]. Die Patienten wurden vom behandelnden Arzt über ihr Risikoprofil aufgeklärt (Tumorgöße über 4 cm, Rete-testis-Infiltration) und es wurde bei maximal 1 Risikofaktor die Tumor-Surveillance, bei 2 Risikofaktoren eine adjuvante Therapie mit Carboplatin AUC₇ empfohlen. Letztendlich durften aber die Patienten die Strategie bestimmen.

Mit 1064 teilnehmenden Patienten ist dies eine der größten Studien zum Seminom, die jemals durchgeführt wurde. In der Surveillance-Gruppe (n=389) kam es bei den Patienten mit 1–2 Risikofaktoren in 22% der Fälle zu Tumorrezidiven, ohne Risikofaktoren lag die Rückfallrate bei 2,9%. Die Patientengruppe mit adjuvanter Therapie (n=675) erlitt seltener Tumorrezidive, nämlich 9,5% versus 22% in der Gruppe mit 1 oder 2 Risikofaktoren und 2,3% versus 2,9% ohne Risikofaktoren. Die Studie bestätigt somit das Rückfallrisiko von circa 2–3% bei Patienten ohne Risikofaktoren und circa 20% bei Patienten mit Risikofaktoren aus früheren Untersuchungen.

Die adjuvante Therapie mit Carboplatin AUC7 brachte keine nennenswerte Verbesserung der Rückfallrate in der Gruppe ohne Risikofaktoren (2,9% versus 2,3%). Patienten mit 1 bis 2 Risikofaktoren erlitten jedoch immer noch in 9,5% der Fälle ein Tumorrezidiv. Berücksichtigt man die Tatsache, dass Patienten auch im Tumorrezidiv mit einer PEB-Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) in nahezu 100% der Fälle mit einer Heilung rechnen dürfen, erscheint eine Reduktion des Rückfallrisikos durch Carboplatin AUC7 in der Hochrisikogruppe von 22% auf 9,5% eher dürftig, wenn man durch eine Surveillance-Strategie knapp 80% der Patienten jedwede Chemotherapie ersparen kann und die anderen Patienten durch eine (intensivere) Chemotherapie geheilt werden können.

Fazit

Die abwartende Strategie beim Seminom im frühen Stadium I nach operativer Entfernung ist die Vorgehensweise der ersten Wahl, und zwar auch für die Hochrisikogruppe mit Rete-testis-Infiltration und Tumorgroße über 4 cm. Die adjuvante Therapie mit Carboplatin sollte nur noch ausgewählten Patienten empfohlen werden, z. B. bei erwarteten Complianceproblemen, bei engmaschiger Nachsorge oder bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Behandlung im Rezidiv in Frage kommen.

Nierenzellkarzinom

Beim metastasierten, zumeist klarzelligem Nierenzellkarzinom existiert inzwischen eine Reihe von medikamentösen Therapieoptionen in der Erst- und Zweitlinienbehandlung, sodass die Wahl der geeigneten Therapie für Onkologen, die mit diesen Patienten nicht vertraut sind, zumindest unübersichtlich erscheint. Zusätzlich zu den bereits zugelassenen Therapien mit mTOR-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) werden aktuell mehrere Substanzen, die gegen den PD-1-Rezeptor (Programmed death receptor) bzw. gegen PDL-1 (Programmed death ligand) gerichtet sind, in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms getestet (Abb. 2).

Nivolumab in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Zwar liegen bisher nur Phase-II-Daten zu diesem neuen Wirkungsprinzip vor, diese sind jedoch vielversprechend, sodass die Ergebnisse aktuell laufender Phase-III-Studien mit Spannung erwartet werden dürfen.

Nivolumab, ein IgG4-Antikörper gegen PD-1, konnte bereits in einer Phase-I/II-Studie vielversprechende Ansprechraten bei Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigen. Robert Motzer stellte nun Daten einer randomisierten Phase-II-Studie vor, in der 168 Patienten mit 3 unterschiedlichen Dosen Nivolumab behandelt wurden [1]. In den beiden Therapiearmen mit den höheren Dosierungen (2 mg/kg KG/q2W bzw. 10 mg/kg KG/q2w) zeigten sich Ansprechraten von ca. 20% und im Vergleich zu den bekannten Zweitlinientherapien, wie z. B. Everolimus und Axitinib,

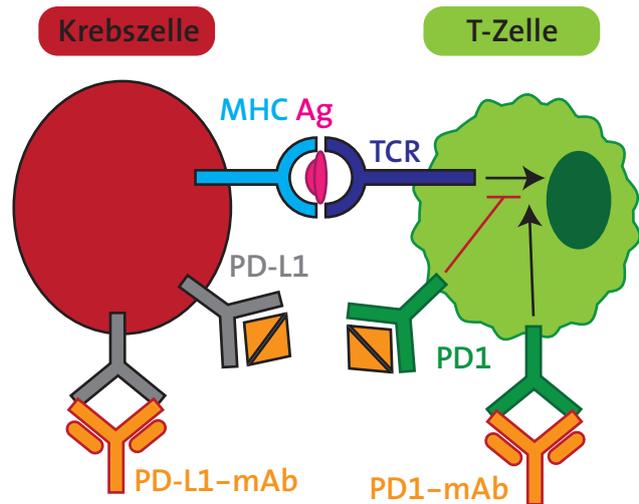


Abbildung 2. Durch die Ausschaltung des PD-1-Rezeptors werden Immunzellen dazu stimuliert, Tumorzellen anzugreifen. Ag Antigen, TCR T-Zellrezeptor, mAb monoklonaler Antikörper.

lange Überlebenszeiten. Die aktuell laufende Phase-III-Studie zum randomisierten Vergleich von Everolimus und Nivolumab darf daher mit Spannung erwartet werden.

Asin Amin und Hans Hammers präsentierten weitere Phase-I-Studien zum Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Pazopanib [2], Sunitinib [2] und Ipilimumab [3]. An kleinen Patientenkollektiven konnten beeindruckende Ansprechraten von 40–50% in der zweiten Therapielinie gezeigt werden, allerdings zu einem Preis von bis zu 80% Grad-3/4-Nebenwirkungen.

Fazit

Wenn sich die bisherigen Therapieergebnisse von PD-1-Inhibitoren in laufenden größeren Phase-III-Studien bestätigen, werden sie eine interessante therapeutische Alternative zu den bereits zugelassenen TKI- und mTOR-Inhibitoren darstellen, da sie in der Monotherapie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Literatur

[1] Motzer R, et al. (2014) Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of a randomized, dose-ranging phase II trial. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 5009)

[2] Amin A, et al. (2014) Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 5010)

[3] Hammers H, et al. (2014) Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 4504)

[4] Sternberg C, et al. (2014) Final results of EORTC intergroup randomized phase III trial comparing immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3T4 and/or N+ Mo transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 4500)

[5] Powles T, et al. (2014) Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 5011)

[6] Sweeney C, et al. (2014) Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr LBA2)

[7] Tandstad T, et al. (2014) Management of clinical stage I seminomatous testicular cancer: A report from SWENOTECA. *Germ Cell/Testicular* 4508 *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 4508)

Thoraxonkologie



Dr. med. Wilfried Ernst Erich Eberhardt, Innere Klinik (Tumorforschung) des Universitätsklinikums Essen

Neue, molekular gezielt wirkende Medikamente gegen Adenokarzinome mit Treibermutation bildeten in diesem Jahr einen bedeutenden Schwerpunkt. Außerdem wichtig: die multimodale Therapie im NSCLC-Stadium III.

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Operation versus definitivem Radiochemotherapie-Boost nach komplexer Induktion

Nach Induktionschemotherapie und simultaner Radiochemotherapie verlängern sowohl Operation als auch definitiver Radiochemotherapie-Boost das Gesamtüberleben. Das zeigt die von Essener Spezialisten geleitete multizentrische Phase-III-Studie ESPATÜ mit Patienten im Stadium IIIA/N2 und IIIB [1].

Untersucht wurde, inwieweit die Operation gegenüber einem definitiven Radiochemotherapie-Boost nach komplexer Induktionstherapie das Gesamtüberleben verbessern kann (Abb. 1). Bei hervorragender Effektivität der Induktionsbehandlung konnten fast 90% der Patienten eine definitive Lokaltherapie erhalten. In der Intent-to-treat-Gruppe wurden exzellente Langzeitüberlebensraten erzielt (Abb. 2).

Fazit

Mit dem Konzept der intensiven Induktionschemotherapie und der kombinierten Radiochemotherapie (ESPA-TÜ-SCHEMA) sowohl gefolgt von definitiver Operation als auch vom Radiochemotherapie-Boost lassen sich die momentan günstigsten Langzeitergebnisse in den Stadien IIIA-N2 oder IIIB erzielen.

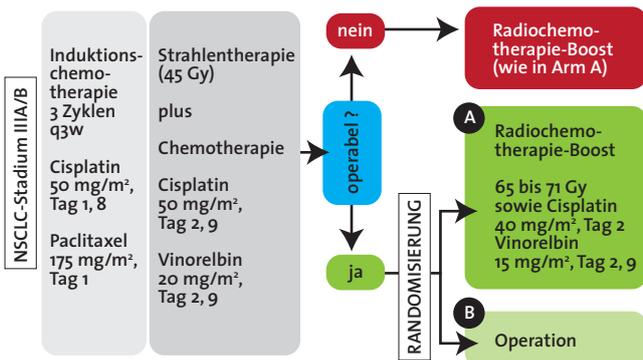


Abbildung 1. Studiendesign von ESPATÜ. Adaptiert nach [1].

Mutationspezifischer EGF-R-TKI (AZD9291) und neuer ALK-Inhibitor (Ceritinib)

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit T790-Mutation sprechen exzellent auf den neuen EGF-R-TKI AZD9291 an [3]. Patienten mit Eml4-ALK-Translokation profitieren sehr von Ceritinib. [4].

Patienten, die nach einer Behandlung mit den derzeit zugelassenen EGF-R-TKIs progredient werden, benötigen dringend weitere wirksame Behandlungsoptionen. In diesem Jahr wurden vielversprechende Daten zu AZD9291 präsentiert, das bei Nachweis der Resistenzmutation T790M in einer Phase-I/II-Studie bei 64% der Patienten noch zu objektivem Ansprechen führte [3]. Bei Patienten mit nachgewiesener Eml4-ALK-Translokation konnte das Medikament Ceritinib auch bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung noch Ansprechraten >55% erzielen [4]. Für beide Medikamente haben aktuell die wichtigen Phase-III-Zulassungs-Studien mit der Rekrutierung begonnen.

Fazit

Mit den mutationsspezifischen EGF-R-TKIs und den Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren stehen uns nun erste Medikamente auch für die Resistenzsituation der molekular-gezielten Therapie des NSCLC im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung.

Sind molekular gezielt wirksame Medikamente nach kompletter Resektion indiziert?

Der EGF-R-TKI Erlotinib ist bei EGF-R-mutierten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wirksam. Eine gewisse Aktivität wird aber auch bei Patienten mit EGF-R-Wildtyp beobachtet. Eine große prospektiv randomisierte Phase-III-Studie untersuchte nun erstmals die Wirksamkeit von Erlotinib bei Patienten nach kompletter Resektion in den Stadien IB bis IIIA [2].

Die RADIANT-Studiengruppe hat geprüft, inwieweit NSCLC-Patienten im Stadium IB bis IIIA profitieren, wenn sie nach kompletter Resektion (+/- adjuvanter Chemotherapie) einen EGF-R-Tyrosinkinaseinhibitor über 2 Jahre erhalten [2]. Voraussetzung zur Teilnahme war nur der positive Nachweis einer EGF-Rezeptor-Expression im resezierten Tumorgewebe.

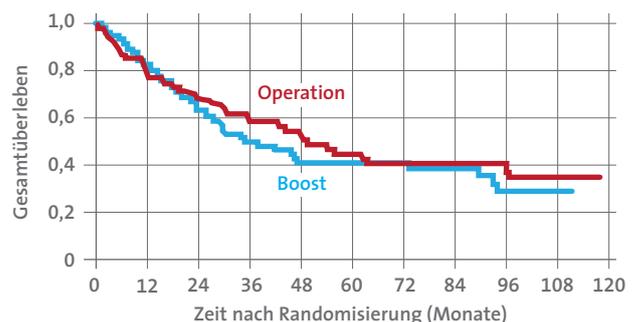


Abbildung 2. Gesamtüberleben in ESPATÜ. Adaptiert nach [1].

Das Ergebnis: In der Intent-to treat-Patientengruppe ergaben sich im Vergleich zu Placebo keine verbesserten krankheitsfreien Überlebenszeiten und Gesamtüberlebenszeiten durch die postoperative Gabe von Erlotinib. Bei der geplanten Subgruppenanalyse von Patienten mit nachgewiesenen EGF-R-Mutationen war das krankheitsfreie Überleben nach Erlotinib zwar verlängert, aufgrund der hierarchischen Testung allerdings statistisch nicht signifikant (28,5 Monate versus 46,4 Monate zugunsten von Erlotinib; HR=0,61 95%CI 0,384–0,981).

Fazit

Bei Patienten mit früher NSCLC-Erkrankung in den Stadien IB bis IIIA nach kompletter Resektion +/- adjuvanter Chemotherapie ergibt sich aktuell auch bei Nachweis einer EGF-R-Expression im Tumorgewebe keine Indikation zu einer Behandlung mit dem Erlotinib [2]. Zu fordern sind randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen, um den Wert einer Erlotinib-Therapie bei Patienten mit EGF-R-Mutation in frühen Stadien abschließend zu bewerten.

Verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit EGF-R-Mutation in der Erstlinienbehandlung

Bei Patienten mit aktivierender EGF-R-Mutation konnte in der Erstlinienbehandlung mit EGF-R-TKIs bislang immer nur ein verbessertes progressionsfreies Überleben gezeigt werden. Bei der ASCO-Jahrestagung wurden nun erstmals Daten zu Afatinib präsentiert, denen zufolge sich das Gesamtüberleben von Patienten mit Exon-19- und Exon-21-Mutationen im Vergleich zu Platin-basierter Chemotherapie signifikant verlängern lässt [5].

In diesem Jahr hat das Medikament Afatinib in der Erstlinientherapie in einer kombinierten

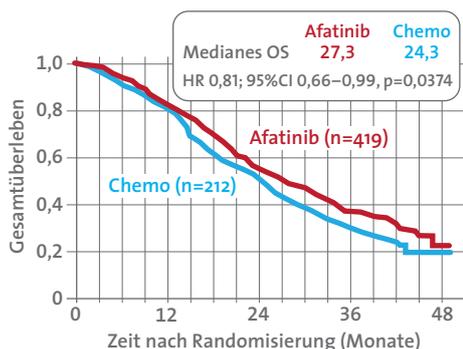


Abbildung 3. Gesamtüberleben in Lux-Lung 3 und Lux-Lung 6. Adaptiert nach [5].

Analyse zweier großer randomisierter Phase-III-Studien nun zum ersten Mal ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit *common* Exon-19- und Exon-21-Mutationen gegenüber konventioneller Platin-basierter Chemotherapie nachweisen können [5].

James Yang berichtete über die kombinierte Analyse der großen Phase-III-Studien Lux-Lung 3 und Lux-Lung 6, die mit individuellen Patientendaten jetzt zum ersten Mal zusammen analysiert worden sind [4]. In dieser Metaanalyse konnte nun zum ersten Mal ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben von EGF-TKI-Behandlung mit Afatinib gegenüber einer Cisplatin-Kombination in der First-line-Behandlung des fortgeschrittenen EGF-mutierten NSCLC gefunden werden (Abb. 3).

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Lokaltherapie in Primärtumor macht auch beim fortgeschrittenen SCLC noch Sinn

Die zusätzliche Gabe von moderat dosierter thorakaler Strahlentherapie beim fortgeschrittenen, metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) nach Chemotherapie und elektiver Ganzschädelbestrahlung erhöht die 2-Jahres-Überlebensrate signifikant [6].

B. Slotman berichtete über die Phase-III-Studie zur thorakalen Strahlentherapie (30 Gy Gesamtdosis) bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC. In der Studie ergab sich zwar nur ein im Trend verlängertes Gesamtüberleben, aber die 2-Jahres-Überlebensraten waren im experimentellen Arm signifikant verlängert (13% versus 3% zugunsten der Strahlentherapie; 95%CI 8,8–18,7 bzw. 1,5–7,6). Die konsolidierende thorakale Strahlentherapie erwies sich insgesamt als nur gering toxisch.

Fazit

Beim metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) entwickelt sich neben der platinhaltigen Chemotherapie und der elektiven Ganzschädelbestrahlung (PCI) die konsolidierende thorakale Radiotherapie mit moderater Dosis (ca. 30 Gy) zu einem neuen integralen Therapieprinzip in der Gesamtbehandlung.

Impressum

WTZ-Journal

ISSN: 1869-5892

© 2014, by Westdeutsches Tumorzentrum Essen und LUKON-Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

PD Dr. med. Andreas Hüttmann (Redaktionsleitung, verantwortlich); Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf; Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD), Ludger Wahlers (089-820 737-0; L.Wahlers@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Anzeiger

Manfred Just (089-820 737-0; M.Just@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber

Direktorium Westdeutsches Tumorzentrum Essen WTZ, vertreten durch Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf Hufelandstraße 55, 45122 Essen | www.wtz-essen.de

Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH Landsberger Straße 480 a, 81241 München Fon: 089-820 737-0 | Fax: 089-820 737-17 E-Mail: WTZ-Journal@Lukon.de | www.lukon-verlag.de

Abonnement

Das WTZ-Journal erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €. Die genannten Preise verstehen sich zusätzlich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) ist der Bezug des WTZ-Journals im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout, Gestaltungskonzept und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis

Alle Grafiken und Illustrationen: Charlotte Schmitz, Haan; S. 13: Africa Studio/Fotolia; S. 16: Schlierner/Fotolia Alle weiteren Fotos: Jürgen Heger, Essen

Druck

flyeralarm, Würzburg. Printed in Germany

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerriefliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2,500 Exemplare

Literatur

[1] Eberhardt WEE, Gauler TC, Pöttgen C et al. (2014) Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with operable stage IIIA(N2)/selected IIIB non-small cell lung cancer following induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 32(suppl; abstr 7510)

[2] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE et al. (2014) A randomized, double-blind phase 3 trial of adjuvant erlotinib versus placebo following complete tumor resection with or without adjuvant chemotherapy in patients with stage IB-IIIa EGFR positive (IHC/FISH) non-small cell lung cancer: RADIANT results. *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr 7501)

[3] Janne PA, Ramalingam SS, Chih-Hsin J et al. (2014) Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr 8009)

[4] Kim D-W et al. (2014) Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial. *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 8003*)

[5] Yang J C-H, Sequist LV, Schuler MH, et al. (2014) Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations: Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) comparing afatinib with chemotherapy. *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr 8004)

[6] Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H et al. (2014) Randomized trial on thoracic radiotherapy in extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 32 (suppl; abstr 7502).



Tafinlar®

(dabrafenib)

► Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom¹

Tafinlar® verlängert signifikant das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) auf 6,9 Monate¹

	TAFINLAR®	DTIC
Monate (Median)	6,9 (95% KI; 5,2; 9,0)	2,7 (95% KI; 1,5; 3,2)
Hazard Ratio (95% KI)	0,37 (95% KI; 0,24; 0,58) p<0,0001	

6.9 Monate
Medianes PFS mit Tafinlar

Datenschnitt 25. Juni 2012

Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe Fachinformation.

Tafinlar®

Wirkstoff: Dabrafenib **Zusammensetzung:** Eine 50 mg- bzw. 75 mg-Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg bzw. 75 mg Dabrafenib. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, kolloidales Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171), Hypromellose (E464), Eisen(III)-oxid-hydroxid (E172), Schellack, Propylenglykol. **Anwendungsgebiete:** Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Sehr häufig:** Hyperkeratose, Hautausschlag, Papillom, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, verminderter Appetit, Schüttelfrost, Fatigue, Asthenie, Pyrexie, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Husten, Haarausfall. **Häufig:** Verstopfung, grippeartige Erkrankung, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, LVEF-Verringerung, Hautveränderungen (Plattenepithelkarzinom, seborrhoische/aktinische Keratose, Akrochordon, Basalzellkarzinom, trockene Haut, Pruritus, Hautläsion, Erythem). **Gelegentlich:** Uveitis, Pankreatitis, Pannikulitis, Überempfindlichkeit, neue Melanome, Nierenversagen, Nephritis, Herzrhythmusstörungen. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Behältnis enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder verzehren. **Verschreibungspflichtig. Stand:** September 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. www.glaxosmithkline.de

Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung: Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen beiden Dosen. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Pyrexie, kutanes Plattenepithelkarzinom, neue primäre Melanome, nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen, Nierenversagen, Uveitis, Pankreatitis, QT-Verlängerung. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die CYP2C8 oder CYP3A4 beeinflussen, Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind oder den pH-Wert des Magens erhöhen, oder bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin oder Digoxin. **Weitere Informationen siehe Fachinformation. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de zu melden.**