

WISSEN AKTUELL

ESMO-Kongress 2012 in Wien

Neue Waffen im Kampf gegen Krebs



European Society for Medical Oncology

Der Anstieg in Wissen und Verständnis der molekularen Mechanismen führt zur Identifizierung neuer und attraktiver Targets in der Onkologie. Die neuartigen Wirkstoffe, die gezielt eingesetzt werden, werden derzeit in einer frühen klinischen Entwicklungsphase geprüft. Mehrere neue Studien mit Medikamenten zum gezielten Einsatz gegen eine Reihe von Krebserkrankungen wurden auf dem ESMO 2012 Kongress der European Society for Medical Oncology in Wien präsentiert.

Diese Studien sind unser erster Blick auf einige der Medikamente, die die Behandlung von Krebs in den kommenden Jahren verbessern können“, sagte Prof. Ahmad Awada, Leiter der medizinischen Onkologie am Institut Jules Bordet, Brüssel, Belgien, und Vorsitzender des ESMO 2012 Developmental Therapeutics Track. „Die heutigen Erkenntnisse unterstreichen die Art und Weise, wie die klinische Forschung an Krebstherapien arbeitet, die gezielt auf spezifische molekulare Mechanismen in Tumorzellen und ihrer Mikroumgebung wirken. Beim ESMO Kongress 2012 wurden interessante frühe Berichte über MEK-, Met- und HSP90-Inhibitoren sowie Studien über Medikamente gegen EGFR und PI3K und gegen ALK-positiven Lungenkrebs, welcher gegen Crizotinib resistent ist, präsentiert. Darüber hinaus waren neue immuntherapeutische Strategien und neue Generationen von hormonellen Mitteln auf dem Programm des diesjährigen ESMO-Kongress.“

Ausgewählte Schlüssel-Studien

Eine Proof-of-Concept-Studie mit ODM-201 bei Patienten mit progressivem Kastration-resistentem Prostatakrebs:

In einer Dosis-Eskalations-Studie zeigten 87% der 15 Patienten, die den neuartigen Androgen-Rezeptor-Agonisten ODM-

201 erhielten einen PSA-Abfall nach 12 Wochen. „Diese ersten Ergebnisse sind sehr vielversprechend, und selten in solch frühen Studien beobachtet. ODM-201 könnte eine neue Hormonbehandlungsoption sein. Seine Wirksamkeit-Sicherheitsprofil scheint bei Patienten mit Prostatakrebs“ sehr vielversprechend, sagte Studienautor Dr. Christophe Massard vom Institut Gustave Roussy. Im Gegensatz zu anderen Anti-Androgenen, hat ODM-201 gemäss nicht-klinischen Daten einen minimalen oder gar keinen Eingang in das Gehirn und ergibt somit keine Testosteron-Erhöhung in Tiermodellen. Deshalb könnte ODM-201 ein vielversprechendes neues Medikament für Patienten mit metastasiertem oder nicht metastasierendem Prostatakrebs sein. Die Ergebnisse müssen allerdings in grösseren Patientenpopulationen bestätigt werden.

Eine Dosis-Eskalations-Studie des oralen selektiven c-Met-Inhibitors EMD 1214063 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren:

Die Zelloberflächen-Rezeptor-Tyrosinkinase c-Met ist ein neues Ziel für die Krebsbehandlung. EMD 1214063 ist ein hoch selektiver, reversibler und ATP-kompetitiver c-Met-Inhibitor, welcher die Wachstumshemmung und Rückbildung von HGF-abhängigen und HGF-unabhängigen Tumoren in prä-klinischen Modellen bewirkt. Eine Dosis-Eskalations-Studie, mit vorläufigem Nachweis der klinischen Wirksamkeit ist im Gange.

Multizentrische Studie mit dem Prüfpräparat TAK-733, einem oralen MEK-Inhibitor:

Vorläufige Daten dieser Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zeigen, dass TAK-733 im Allgemeinen gut verträglich und pharmakodynamisch aktiv ist mit Anzeichen von

Anti-Tumor-Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenen nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen, so die Forscher.

Phase II-Studie mit HSP90-Inhibitor AUY922 bei Patienten mit rearrangiertem ALK- oder fortgeschrittenem EGFR-mutiertem Lungenkrebs:

Unter 121 Patienten mit vorbehandeltem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, wurde eine Wirkung sowohl bei ALK + als auch EGFR-mutanten Patienten nachgewiesen, sagen die Untersucher. Insgesamt rechtfertigen das Ansprechen des Tumors und die beobachteten progressionsfreien Überlebensraten weitere Studien, insbesondere bei EGFR-mutierten Patienten.

Ergebnisse einer erstmals beim Menschen durchgeführten Studie des ALK-Inhibitor LDK378 bei fortgeschrittenen soliden Tumoren:

Die Untersucher berichten über eine auffallende Aktivität in ALK + nicht-kleinzelligen Lungenkrebs-Patienten in Dosierungen über 400 mg, die zuvor unter Crizotinib-Behandlung eine Progression aufwiesen.

Dosisfindungsstudie mit dem ALK/EGFR-Inhibitor AP26113 bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen:

AP26113 hatte auch eine preliminäre Anti-Krebs-Aktivität bei ALK-positiven, Crizotinib naiven Patienten oder bei versagender vorheriger Crizotinib-Therapie, sagen die Forscher.

▼ red.



Hormonrezeptorpositiver Brustkrebs:

Management und neue therapeutische Optionen

Die endokrine Therapie ist der Grundstein der Therapie für HR+ Brustkrebs – in der adjuvanten als auch in der fortgeschrittenen Situation. Guidelines (ESMO, ABC) reservieren Chemotherapie für Patientinnen mit extensiven viszerale Metastasen oder einer sehr schnell fortschreitenden Erkrankung und empfehlen daher eine Ausschöpfung der Hormontherapie (1,2).

Jerusalem et al. (3) zeigten beim ESMO-Kongress in Wien mit einer retrospektiven Studie über den Einsatz von Hormontherapie und Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation, dass Einsatz einer Chemotherapie einen erhöhten Nutzen mit sich bringen kann. Onkologen und Gynäkologen aus Europa untersuchten 399 Patientinnen in drei Kohorten.

In dieser Studie zeigt sich, dass 55% der Patientinnen mit HR+ Her2- Brustkrebs eine Hormontherapie als erste Therapie erhielten und nach durchschnittlich 1.5 Linien der Hormontherapie auf eine Chemotherapie wechselten.

Es bedarf somit neuer Therapiekonzepte, die die endokrine Resistenz durchbrechen und den Patientinnen erlauben, so lange wie möglich von einer Hormontherapie zu profitieren.

Die immer tieferen Kenntnisse über den Resistenzmechanismus und die beteiligten Signalwege eröffnen neue Therapie-

optionen. Eine Strategie zur Überwindung dieser Resistenzen ist die gleichzeitige Nutzung des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs (4,5). Eine Überaktivierung dieses Signaltransduktionswegs trägt beim Brustkrebs sowie bei anderen Krebsarten entscheidend zum Auftreten von Resistenzen und zur Tumorprogression bei. Zielgerichtete Therapien mit verschiedenen Angriffsmöglichkeiten in diesem Signalweg befinden sich in der klinischen Prüfung oder sind bereits zugelassen worden.

▼ red.

Literatur:

1. F. Cardose et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO; Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v15–v19, 2010. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
2. Cardoso F, et al., 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1), The Breast (2012), doi:10.1016/j.breast.2012.03.003
3. G. Jerusalem et al., Clinical Management and Resource Utilisation for Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive HER2-Negative (HR+ HER2-) Advanced Breast Cancer (BC) in Europe; <http://novartis.medicalcongressposters.com/Default.aspx?doc=cc743>
4. A. Boulay et al., Dual Inhibition of mTOR and Estrogen Receptor Signaling In vitro Induces Cell Death in Models of Breast Cancer; Clin Cancer Res 5319 2005;11(14) 5319–28, 2005

Philadelphia Chromosom-positive Leukämien

Neue Substanz hilft bei bisher komplett therapierefraktären Patienten

Mit dem neuen oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Ponatinib gelangen beeindruckende Erfolge bei bisher nicht behandelbaren Philadelphia Chromosom-positiven Leukämien, wie Studien auf den Jahreskongressen ESMO und ASH zeigen.

Bereits beim ESMO 2012 in Wien liess Ponatinib aufhorchen: In einer Phase 1-Studie gelang es, bei zwölf austherapierten CML-Patienten mit BCR-ABL T3151-Mutation ein komplettes hämatologisches Ansprechen zu erzeugen. Elf Patienten reagierten mit einer erheblichen Reduktion der CML-Zellen im Knochenmark, neun zeigten ein komplettes zytogenetisches Ansprechen.

Die T3151-Mutation sorgt dafür, dass bis zu 20% aller Patienten mit einer Philadelphia Chromosom-positiven Leukämie nicht auf die vorhandenen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ansprechen. Deshalb galt diese Mutation als bisher therapeutisch unbesiegbar. CML-Patienten ohne diese Mutation hatten durch die TKIs Imatinib, Nilotinib und Dasatinib bereits eine erhebliche Verbesserung ihrer Lebenserwartung erfahren.

Ponatinib ist ein potenter TKI, der alle nativen und mutierten Formen des krebserzeugenden BCR-ABL-Genes hemmt, welches die Philadelphia Chromosom-positiven Leukämien charakterisiert. Die Substanz wird von ARIAD Pharmaceuticals entwickelt.

In der Phase 1-Studie waren 81 Patienten behandelt worden, darunter 60 mit CML und fünf mit Philadelphia Chromosom-positiver ALL. Von diesen 65 Patienten waren 91% mit zwei und 51% mit allen drei TKIs vorbehandelt worden.

Von den 43 Patienten mit chronischer CML hatten 98% eine komplette hämatologische Response, 72% ein signifikantes zytogenetisches Ansprechen und 44% ein molekulares Ansprechen.

Von 22 Patienten in der akzelerierten Phase oder im Blastenschub ihrer Erkrankung zeigten 36% ein deutliches hämatologisches und 32 ein deutliches zytogenetisches Ansprechen.

Beim Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) stellte die gleiche Autorengruppe um Prof. Jorge Cortes, Leiter der Leukämie-Klinik am Anderson Cancer Center der Universität Texas in Houston, die 1-Jahres-Ergebnisse einer bahnbrechenden Phase II-Studie namens PACE vor.

In die Studie waren 449 Patienten mit CML oder Ph+ALL aufgenommen worden, denen Dasatinib und Nilotinib nicht mehr helfen konnte oder die die T3151-Mutation aufwiesen. Primärer Studienendpunkt war ein signifikantes zytogenetisches Ansprechen (mehr als 65% normale Zellen) nach zwölf Monaten für Patienten in der chronischen Phase sowie ein signifikantes hämatologisches Ansprechen (normale Leukozytenzahlen) nach sechs Monaten für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

55% der Patienten in allen chronischen CML-Phasen zeigten ein zytologisches Ansprechen, darunter 70% der Patienten mit der T3151-Mutation. Bei 46% aller Patienten war das Ansprechen komplett, d.h. Ph+ Zellen waren nicht mehr nachweisbar.

58% der Patienten in der akzelerierten Krankheitsphase sprachen hämatologisch an, und 34% der Patienten im Blastenschub.

Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Wichtige Nebenwirkungen waren Pankreatitis, Myelosuppression und kutane Toxizität in Form von Ausschlägen und trockener Haut.

Mit dem neuen Multikinase-Inhibitor können wir erstmals Patienten mit tödlichen Leukämie-Formen eine wirksame Therapie, vielleicht sogar eine Heilung anbieten, sagte Studienautor Cortes. Sein nächstes Projekt besteht nun in einer Studie, die Ponatinib als First-line-Therapie untersucht. Vielleicht gelingt es ja, Rückfälle zu unterbinden, die die Lebenserwartung des Patienten beeinträchtigen, so Cortes.

▼ WFR

Quellen: Jahrestagungen der ESMO, Wien, Oktober 2012, und ASH, Atlanta, Dezember 2012

Allogene Stammzell-Transplantation bei Leukämie

Gratwanderung zwischen Transplantat-Annahme und GVHD

Wenn bei Leukämie-Patienten eine Stammzelltransplantation indiziert ist, finden etwa ein Drittel einen verwandten Spender. Zwei Drittel der Patienten müssen auf eine Fremdspende zurückgreifen.

Doch wie sieht die Situation bei nicht-verwandten Stammzelltransplantationen aus? Dieser Frage ging eine jüngst im New England Journal of Medicine publizierte Multizenter-Studie mit 551 Patienten nach, die zwischen 2004 und 2009 behandelt worden waren. Die Randomisierung erfolgte zwischen peripherer Zelltransplantation und Knochenmarktransplantation. Das mediane Follow up betrug 36 Monate.

Zwei Jahre überlebten 51% der peripher transplantierten und 46% der Knochenmark transplantierten Patienten – kein signifi-

kanter Unterschied. Auch bezüglich der Rückfallrate sowie akuter GVHD fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Nicht angenommen wurde das Transplantat in 3% nach peripherer Stammzelltransplantation und 9% nach Knochenmarktransplantation.

53% der Patienten mit peripheren Stammzellen sowie 41% der Patienten mit Knochenmarkzellen entwickelten im Laufe von zwei Jahren eine chronische GVHD. Eine GVHD mit multipler Organbeteiligung hatten 46% und 31% der Patienten.

▼ WFR

Quelle: C. Anasetti, B.R. Logan, et al.; Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. N Engl J Med 2012; 367:1487–1496