

WISSEN AKTUELL

9th Swiss PostASCO

News aus Chicago (Teil 2)

Der diesjährige Swiss PostASCO stiess auf reges Interesse und hat sich zwischenzeitlich zu einem festen Programmpunkt im Kalender der Schweizer Onkologen entwickelt. Im Anschluss wird der zweite Teil der Tagungsvorträge kurz zusammengefasst wiedergegeben.

Brustkrebs

Chirurgische Brust-erhaltende Intervention

Die SHAVE-Studie (Chagpar A et al. ASCO 2015, abstr 1012) konnte zeigen, dass CSM (cavity shave margins) die Anzahl der Rate positiver Operationsränder und die erneute Exzision mittels SPM (standard partial mastectomy) halbiert. Die routinemässige Anwendung der CSM könnte die Morbiditätsrate und die Kosten für Nachoperationen signifikant senken. Allerdings ist laut **Prof. Dr. med. Stefan Aebi**, Luzern, diese neue Technik in der Schweiz aufgrund der bereits erfreulich niedrigen Rate positiver Ränder eigentlich nicht notwendig. Die Implementierung dieser OP-Technik hängt von den regionalen OP-Ergebnissen ab.

Neue Adjuvante Therapien

Die NeoSphere-Studie (Gianni L et al. ASCO 2015, abstr 505) zur neoadjuvanten Therapie mit Docetaxel und/oder Trastuzumab und/oder Pertuzumab zeigte, dass die Erhöhung der pCR (pathologic complete response rate) durch die Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab und Docetaxel die PFS trotz identischer adjuvanter Therapie erhöhen kann. Bis zum Erhalt von Langzeitüberlebensdaten empfiehlt der Referent diese Therapieoption.

Der DFS Benefit durch Anfügen einer low dose Erhaltungstherapie an die adjuvante Chemotherapie im IBCSG Trial 22-00 (Coleoni M et al. ASCO 2015, abstr 1002) bei der im Ganzen endokrin nicht antwortenden Population war statistisch nicht signifikant. Die triple negative Cyclophosphamid-Methotrexat-Erhaltungsgruppe (CMM) resultierte in einer 4.1%-igen Reduktion der DFS-

Events nach 5 Jahren. Der Effekt war grösser bei triple-negativen und Lymphknoten-positiven Erkrankung (7.9%-ige Reduzierung der Rezidivrate nach 5 Jahren). CMM ist der Observation überlegen, aber statistisch nicht signifikant. Eventuell wären die Ergebnisse mit Hochrisiko-Patientinnen deutlicher ausgefallen.

In der ABCSG-18-Studie (Gnant M et al. ASCO 2015, abstr 504) senkte adjuvantes Denosumab bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen, die mit Aromatase-Inhibitoren therapiert wurden, signifikant die Rate neuer klinischer Frakturen und verbesserte das BMD (Lendenwirbelsäule, Becken und Femurkopf). Patientinnen mit normalem BMD zeigten ein ähnliches Frakturrisiko und ähnliche Benefits durch Denosumab wie Patientinnen mit T-Scores unter -1. Das Sicherheitsprofil war gut. „Denosumab senkt signifikant das Risiko für neue Frakturen, aber ob es besser ist als Biphosphonat, bleibt unklar.“

Die SWOG/Alliance S0307-Studie (Gralow J et al. ASCO 2015, abstr 503) wies die Wirksamkeit von Biphosphonaten nach, jedoch ohne Unterschied zwischen den verschiedenen Biphosphonaten aufzuzeigen, weder bezüglich Alter noch menopausalen Status der Frauen. Dagegen unterschieden sich die Biphosphonate im Typ, jedoch nicht im Grad der Toxizität.

Hemmung von CDK4/6

In der PALOMA-3-Studie (Turner NC et al. ASCO 2015, abstr LBA502) verlängerte Palbociclib kombiniert mit Fulvestrant das PFS bei ER+ Brustkrebspatientinnen mit Rezidiv nach Endokrintherapie um das Dreifache. Palbociclib kann als Therapieoption für diese Patientinnen betrachtet werden, wobei der optimale Einsatz noch zu bestimmen ist. Die adjuvante PALLAS-Studie wird 2015 beginnen.



Prof. Dr. S. Aebi

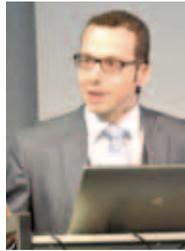
Stage IV HER2+ Brustkrebs

Die **MARIANNE-Studie** (Ellis PA et al. ASCO 2015, abstr 507) zeigte, dass T-DM1 bezüglich PFS so wirksam ist wie Trastuzumab+Taxan, aber besser toleriert wird. Pertuzumab führt zu keinem relevanten Benefit. „Docetaxel+Trastuzumab+Pertuzumab bleibt die Standardtherapie, sofern die Krankenversicherung die Kosten übernimmt.“ „Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Therapieschemata, aber T-DM1+P hatte das längste Intervall mit guter Lebensqualität (QoL).“

Head and Neck Cancer

Frühes Krankheitsstadium von Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

Elektive Lymphknoten-Resektion verbesserte das Gesamtüberleben, DFS und PFS statistisch signifikant, so, **Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild**, Basel. Eine therapeutische Lymphknoten-Resektion hat den Nachteil, dass sich viele Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und eine Behandlung mit höherer Toxizität verbunden ist. 17.5% der Patienten mit abwartender Therapie waren dann physisch nicht in der Verfassung, sich einer Lymphknoten Resektion zu unterziehen (O’Cruz AK et al. ASCO 2015, abstr LBA3).



Dr. Dr. S. Rothschild

Lokal fortgeschrittenes Stadium von HNSCC

Die **NCIC CTG HN.6-Studie** (Siu LL et al. ASCO 2015, abstr 6000) zeigte keine Inferiorität der Radio-Immuntherapie (Panitumumab+RT(Radiotherapie)) gegenüber der Radio-Chemo-therapie (Cisplatin+RT). 80% der Patienten waren jedoch HPV-positiv.

Die Gesamtdosis von **Cisplatin** ist wichtig, nicht jedoch in welchen Intervallen es verabreicht wird. Als ausreichende Dosis sollten mindestens 200 mg/m² verabreicht werden (Wong SJ et al. ASCO 2015, abstract 6019).

Cisplatin muss bei HPV-negativen Patienten in einer Dosis >200 mg/m² verabreicht werden, um negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben einer niedrigeren Dosierung zu vermeiden. Für HPV-positive Patienten kann die Dosis gesenkt werden (Spriano A et al. J Clin Oncol 2015;33 5s:Suppl. abstr 6020).

Die **Meta-Analyse** von Boelke E et al. (ASCO 2015, abstr 6025) zeigte keine Verbesserung des OS durch zusätzliche Induktionschemotherapie mit TPF (Docetaxel, Cisplatin und 5-FU) vor einer RT-CT (Chemotherapie).

Im **PET-NECK-Trial** (Mehanna HM et al. ASCO 2015, abstr 6009) erwies sich die aktive Überwachung mittels PET/CT bei gleichzeitiger CT-RT als signifikant nicht-inferior zur Neck Dissection. Die PET/CT Überwachung war über zweijährige Studiendauer hinweg kostengünstiger. Die PET/CT-Überwachung sollte als Standardtherapie die geplante Neck Dissection ersetzen.

Rezidivierendes/metastasiertes HNSCC Immuntherapie

KEYNOTE-012-Trial (Seiwert TY et al. ASCO 2015, abstr LBA6008): Pembrolizumab bietet die grösste Erfahrung bei Head and Neck Tumoren (n = 132), 56% der Patienten zeigten eine Verminderung ihrer Läsionen, die ORR der HPV-negativen Patienten betrug 27.2% und die der HPV-positiven Patienten 7%. Pembrolizumab

ist wirksam bei stark vorbehandelten Patienten mit anhaltender Therapieantwort (86% anhaltendes Therapieansprechen)

E1305 (Argiris A et al. ASCO 2015, abstr 6022): Die Kombination von Bevacizumab mit Platin-basierter CT erhöht signifikant die Toxizität der Therapie (Grade 3-5 Blutungereignisse bei 7.3% der Patienten). Die finalen Toxizitäts- und Wirksamkeitsdaten werden für 2016 erwartet.

Tumorerkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes

Maligne Erkrankungen des Magens und der Speiseröhre

In der **RILOMET-1 Studie** (Cunningham D et al. ASCO 2015, abstr 4000) erwies sich die Erweiterung der ECX-Therapie (Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin) um Rilotumumab als nicht wirksamer als Placebo bei Therapie-naiven Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens und GEJ (gastroesophageal junction) unabhängig vom Level der vorhandenen Metastasen, so **PD Dr. med. Dieter Köberle**, Basel. Die Todesrate lag im Studienarm höher.

KEYNOTE-012 (Gastric Cancer Cohort) (Bang YJ et al. ASCO 2015, abstr 4001): Hier zeigte Pembrolizumab nachhaltige Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten PD-L1-positiven Patienten (40% aller Patienten) (22% ORR, 40 Wochen mediane Ansprechdauer, medianes OS von 11 Monaten) bei kontrollierbarem Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. Die Daten unterstützen weitere Studien mit Pembrolizumab bei fortgeschrittenem Karzinom des Magens (KEYNOTE-059 und KEYNOTE-061).



PD Dr. D. Köberle

Die **KEYNOTE-028-Studie** (Doi T et al. ASCO 2015, abstr 4010) mit Pembrolizumab bei PD-L1-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren, wies ebenfalls vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität bei vielfach vorbehandelten Patienten auf. Die ORR betrug 30.4%, mit 40% für Adenokarzinome und 29.4% für Plattenepithelkarzinome und 52.2% der Patienten wiesen Tumorschrumpfung mit einer medianen Dauer der Antwort von 40 Wochen auf. 6 von 7 Patienten zeigten zum Zeitpunkt des cut-offs noch Tumoransprechen. Das Sicherheitsprofil ist kontrollierbar und die Daten unterstützen weitere Studien.

In der **OEO5-Studie** (Ku G et al. ASCO 2015, abstr 4002) verbesserte eine längere/intensivere Chemotherapie die OS bei resezierbaren Tumoren des Oesophagus und bei Adenokarzinom des Übergangs zum Magen nicht. Eine Induktionstherapie (vor CT-RT) wird daher in Bezug auf das OS nicht unterstützt. Dr. Köberle empfiehlt „keine zwei Zyklen Chemotherapie anzuwenden, sondern eine Radiochemotherapie.“

Neuroendokrine Tumoren

Bevacizumab führte in der **SWOG S0518-Studie** (Yao J et al. ASCO 2015, abstr 4004) zu keinen signifikanten PFS-Verbesserungen im Vergleich zu Interferon-alpha-2b, zeigte jedoch eine höhere Ansprechrate und eine längere Zeit bis zum Therapieversagen. Bevacizumab und Interferon-alpha-2b scheinen ähnliche Antitumoraktivitäten bei fortgeschrittenem Karzinoid zu besitzen.

Die **CALGB 80701-Studie** (Kulke M et al. ASCO 2015, abstr 4005) zeigte, dass bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

ren, die Interferon intolerant sind, Bevacizumab eine Therapie-Alternative sein könnte. Bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas ist die Kombination aus Everolimus und Bevacizumab wirksam, aber toxisch - „besser nacheinander geben.“

Pankreaskarzinom

In der **CONKO-005-Studie** (Sinn M et al. ASCO 2015, abstr TPS4140) führte Erlotinib in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms zu keiner signifikanten Differenz von DFS und OS. „Die Vermutung, dass Patienten, bei denen Erlotinib Rash verursacht, von der Therapie profitieren, wurde widerlegt.“

Tumorerkrankungen des unteren Gastrointestinaltraktes

In dieser grossen prospektiven Studie molekular charakterisierter kolorektaler Karzinome (CRC) (Giannakis M et al. ASCO 2015, abstr 3505) erwies sich die Menge an Tumor-Neoantigenen als prädiktiver Faktor für das Auftreten Tumor-infiltrierender Lymphozyten und infiltrierender T-Gedächtniszellen. Somit stellt dies, laut **Prof. Dr. med. Arnaud Roth**, Genf, einen neuen genomischen Überlebensindikator von CRC-Patienten dar.

In der **HERACLES-Studie** (Siena S et al. ASCO 2015, abstr 565) zeigte die dual therapeutische Hemmung des HER2-Signalwegs bei refraktärem metastatischem CRC durch Trastuzumab+Lapatinib gute Wirksamkeit.

Eine **Meta-Analyse zum Aussagewert von Prognosefaktoren in Bezug auf das Überleben** (Seligmann et al. ASCO 2015, abstr 3509) stellte sich die Frage der Notwendigkeit der Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus. Die schlechte Überlebensprognose von BRAF-mutierten CRC-Patienten birgt die Gefahr, dass diese Patienten nicht optimal therapiert werden. „Der Einsatz von BRAF-Inhibitoren ist in der Erstlinie sinnvoll, denn in späteren Linien ist die Therapieantwort der Patienten wesentlich schlechter.“

Wichtig ist die Erstlinientherapie (Loupakis F et al. ASCO 2015, abstr 3510), so konnten FOLFOXIRI+Bevacizumab das OS von mCRC-Patienten verbessern und dies unabhängig vom RAS- und BRAF-Mutationsstatus, wobei der Therapieerfolg der wtCRC-Patienten grösser war. Daher sollte eine Induktionstherapie mit FOLFOXIRI+Bevacizumab bei fitten mCRC-Patienten unabhängig vom Mutationsstatus erwogen werden.

Die **EORTC 40004 CLOCC-Studie** zur Beurteilung des Nutzens einer Radiofrequenzablation (RFA) kombiniert mit CT bei nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen (Ruers T et al. ASCO 2015, abstr 3501) zeigte eine Verbesserung des Langzeitüberlebens gegenüber einer alleinigen CT.

In der **SIRFLOX-Studie** konnte die Kombinationstherapie von SIRT (selective internal radiation therapy) plus Standard-CT bei Patienten mit nicht resezierbaren kolorektalen Lebermetastasen das Gesamt-PFS nicht verbessern (Gibbs P et al. ASCO 2015, abstr 3502). Dagegen war das auf die Leber bezogene PFS signifikant verlängert. Die Toxizität der Kombinationstherapie war kontrollierbar. Die OS-Daten werden bald publiziert werden. Für schnell wachsende Lebermetastasen könnte dies eine Therapieoption sein.



Prof. Dr. C. Sessa

Gynäkologische Karzinome Endometriumkarzinom

Die **MITO END 2-Studie** ist die erste randomisierte Studie, die die Wirksamkeit von Bevacizumab bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom zeigen konnte (Lorusso D et al. ASCO 2015, abstr 5502). Weitere randomisierte Phase-III-Studien sollten daher angestrebt werden, meinte **Prof. Dr. med. Cristina Sessa**, Lugano. Die Kombination

von Carboplatin/Paclitaxel mit Bevacizumab erhöhte in dieser Studie gegenüber CT allein signifikant das PFS.

Die **GOG-86P-Studie** (Aghajanian C et al. ASCO 2015, abstr 5500) untersuchte ebenfalls bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom drei neue Wirkstoffe, die mit der initialen Standardtherapie kombiniert wurden. In Bezug auf das PFS unterschieden sich die drei Arme (Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab, Paclitaxel/Carboplatin/Temsirolimus und Ixabepilon/Carboplatin/Bevacizumab) nicht signifikant. Jedoch war das OS im Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab-Arm signifikant erhöht.

Die **PORTEC-3-Studie** zu Toxizität und QoL von Hochrisiko-Endometriumkarzinom-Patientinnen, die mit kombinierter CT und RT behandelt wurden, zeigte höhere Toxizität und verminderte QoL. Doch bereits nach einem Jahr war die Langzeittoxizität ausgeglichen. Neurotoxizität war die am längsten anhaltende Toxizität. Vollständige Genesung wurde nach 2 Jahren erreicht (Creutzberg CL et al. ASCO 2015, abstr 5501). Die Überlebensdaten werden für 2017 erwartet.

Biomarker bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Die **ARIEL2-Studie** konnte die HRD (Homologous recombination dysfunction) Signatur als prädiktiven Biomarker bezüglich Ansprechens auf den PARP-Inhibitor Rucapanib zeigen (McNeish IA et al. ASCO 2015, abstr 5508).

Die retrospektive **GOG-0218-Studie** lässt eine positive Korrelation zwischen klinischem Benefit (PFS und OS) einer Erstbehandlung mit Bevacizumab und hoher Expression molekularer und zellulärer anti-VEGF Zielmoleküle bei epithelalem Ovarialkarzinom vermuten (Birrer M et al. ASCO 2015, abstr 5505).



Dr. A. Stathis

New Drugs

PI3K-Signalweg

Der Pan-AKT Inhibitor AZD5363 zeigte ermutigende Wirksamkeitsdaten bei PIK3CA-mutiertem Mammakarzinom und sollte in weiteren Studien untersucht werden, so **Dr. med. Anastasios Stathis**, Bellinzona, (Banerji U et al. ASCO 2015, abstr 2500).

Der PI3K p110a Inhibitor MLN1117 zeigte Anti-Tumor-Aktivität bei fortgeschrittenen soliden Tumoren (Juric D et al. ASCO 2015, abstr 2501).

Fazit: Die RR (Response Rate) dieser beiden Studien war relativ niedrig. Nur wenige Patienten zeigten eine teilweise RR, die meisten Patienten wiesen eine stabile Erkrankung auf. Möglicherweise verbessert eine Vorselektion der Patienten und das Kombinieren von Therapien den Therapieausgang. Noch ist für den PI3K/Akt-Signalweg weder die Therapiekombination, noch

der Therapieplan bekannt. Idelalisib ist für CLL zugelassen. Vereinzelte Wirksamkeit ist bei Brust- und gynäkologischen Tumoren nachgewiesen. Noch ist unklar, ob der Genotyp eine Rolle spielt.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Anti-ENPP3 (AGS-16M8F/AGS-16C3F): Beide Wirkstoffe wiesen teilweise Wirksamkeit bei fortgeschrittenem refraktärem Nierenzellkarzinom jedoch bei gleichzeitig hoher Toxizität auf (Thompson J et al. ASCO 2015, abstr 2503).

Anti-Trop-2-SN-38 (IMMU-132) zeigte gute Verträglichkeit und die ORR bei vorbehandelten metastatischen NSCLC- und SCLC-Patienten verdient weitere Untersuchungen (Guarino M et al. ASCO 2015, abstr 2504).

Anti-CEA-SN-30 (IMMU-130) führte zu Tumorschrumpfen bei 35% der mCRC-Patienten, die auf eine vorangegangene Irinotecan-Therapie rezidierten bei gleichzeitig kontrollierbarem Sicherheitsprofil (Dotan E et al. ASCO 2015, abstr 2505).

ERK, FGFR, Wee1

Der ERK 1/2 Inhibitor (BVD-523)(Ulixertinib) erreichte eine ausreichende Expositionsdosis bei gleichzeitig kontrollierbarer Toxizität bei fortgeschrittenen soliden Tumoren (Infante J et al. ASCO 2015, abstr 2506).

Der FGFR 1, 2 und 3-Rezeptor Tyrosinkinase-Inhibitor (AZD4547) stellt den „Proof of concept“ bei FGFR1/2-amplifizierten Tumoren dar. In der vorgestellten Studie zeigte AZD4547 eine höhere Wirksamkeit gegenüber FGFR2-amplifizierten gastroesophagealen Tumoren als gegenüber FGFR1-amplifizierten Mammakarzinomen (Smyth EC et al. ASCO 2015, abstr 2508).

AZD1775, ein „first-in-class“ Wee-Inhibitor, zeigte in Kombination mit Carboplatin bei p35-mutierten Ovarialkarzinomen (refraktär oder resistent zu Firstline-Standardtherapie) vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität bei gleichzeitig guter Toleranz (Leijen S et al. ASCO 2015, abstr 2507).

Immuntherapie

Die Kombination des Checkpoint-Inhibitors anti-PD-L1 (MEDI4736) mit BRAF (Dabrafenib)- und/oder MEK (Trametinib)- Inhibitoren bei fortgeschrittenem Melanom erwies sich als wirksam und kontrollierbar (Ribas A et al. ASCO 2015, abstr 3003). Noch kann keine Aussage über die beste Therapiesequenz gemacht werden. Die Patienten mit mutiertem BRAF zeigten den grössten klinischen Benefit.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle : 9th Swiss PostASCO, 11.6.2015, Bern