

WISSEN AKTUELL



Annual Meeting '12

ASCOSCOPY in Chicago – Teil 2

Die Highlights vom ASCO 2012

Prof. Dr. med. Richard Herrmann, Universitätsspital Basel, moderierte am 4. Juni 2012 in Chicago, ein „Swiss Experten Panel“, in welchem die ASCO-Highlights vor Ort zusammengefasst wurden – selbstredend von entsprechenden Schweizer Onkologen der verschiedenen Tumorgebiete. Hier in Teil 2 eine weitere Auswahl der präsentierten Studien.

1. Mamma-Karzinome

Frau Prof. Monica Castiglione, Universitätsspital Genf, präsentierte einen Überblick über das Gebiet „Mamma-Karzinom“.

An der sonntäglichen „Plenary Session“ wurden gleich 4 Präsentationen zum Mamma-Karzinom gezeigt. Dabei interessierten vor allem die ersten Resultate der EMILIA-Studie, einer Phase III Studie mit Trastuzumab Emtansine (T-DM1) versus Capecitabi-

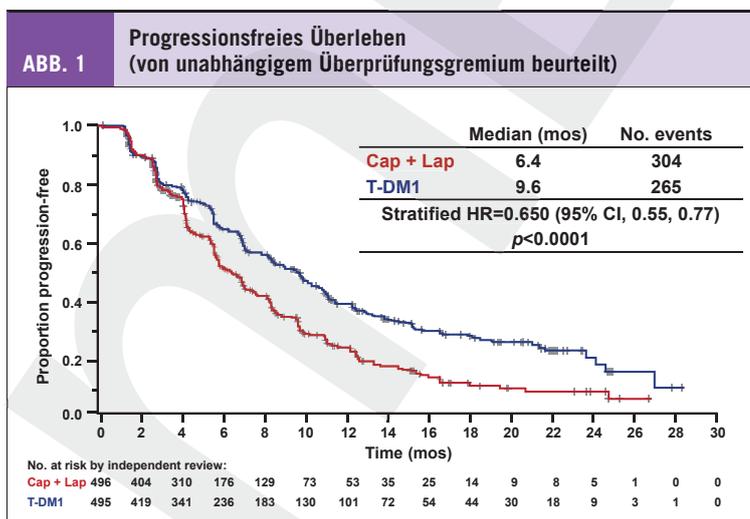
ne (X) und Lapatinib (L) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem, lokalem, metastasierendem Mammakarzinom (MBC), die vorgängig mit Trastuzumab (T) und Taxanen behandelt wurden.

Die Resultate dieser Studie sind überzeugend, denn es wurde eine progressionsfreie Überlebensdauer von 9.6 gegenüber 6.4 Monaten gefunden:

Frau Prof. Castiglione stellte fest, dass mit T-DM1 eine wesentliche Verbesserung gegenüber den jetzigen Therapien mit Capecitabin und Lapatinib gefunden wurde.

Auch die Sicherheit und die „secondary efficacy“ sind mit T-DM1 verbessert.

Mit T-DM1 ist nun eine wichtige neue Therapie-Option für Frauen mit HER2-positivem metastasierendem Mamma-Karzinom gefunden. In diesem Zusammenhang gab die Referentin einen Überblick über weitere neue Medikamente, die in Studien untersucht wurden. Dazu gehören der IGF-1R Antikörper IMC-A12 in Kombination mit Temsirolimus, Cabozantinib beim metastasierten Mammakarzinom, Afitinib mit ähnlicher Wirkung wie Trastuzumab und Lapatinib, aber mehr unerwünschten Nebenwirkungen, Neratinib und Trastuzumab+ Paclitaxel: eine Phase I Dosis-Eskalationsstudie bei Frauen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom. Die duale anti-HER Blockade war dabei hochaktiv und gut verträglich. Ferner wurde Pertuzumab/Trastuzumab in allen Kombinationen untersucht, MM-302 eine nanotherapeutische Verkapselung von Doxorubicin bei HER2-überexprimierenden Tumoren. Ferner wurde eine Studie mit BKM 120, einer neuen oralen selektiven Phosphatidylinositol-3 Kinase, sowie eine Studie mit MDV3 100, einem neuen oral verabreichten „small molecule“, welches direkt an den Androgenrezeptor bindet, vorgestellt. Neue Medikamente in



Modellen sind ADAM17, ein selektiver Inhibitor von Glykoprotein V, einem Rezeptor für v. Willebrand Faktor, sowie INK128, ein TORC1/mTORC2 Kinase Inhibitor.

Es wurden aber auch Studien mit „alten“ Medikamenten präsentiert, darunter Statine, zur Verminderung der Knochenmetastasen beim Mammakarzinom (nur für diese Indikation), randomisierte Studien von Tamoxifen im Vergleich zum Somatostatin-Analogen Octreotid LAR bei frühem Tumorstadium. Dabei ergab sich kein Nutzen, aber eine exzessive Gallenblasen Toxizität mit Octreotid. Eine weitere Studie befasste sich mit Capecitabine bei lobulärem Krebs. Eine Studie mit Trastuzumab und Bevacizumab wurde wegen zu wenig zusätzlichem Nutzen beendet. Eine weitere Studie untersuchte Lapatinib in neoadjuvanter und Erstlinien Therapie, im Vergleich zu Trastuzumab und Pertuzumab. Eine III Phase Studie vergleicht Trastuzumab + Strahlentherapie mit Strahlentherapie alleine bei Frauen mit HER2 DCIS nach Lumpektomie.

Der PERSEPHONE Trial ist ein Vergleich von 6 Monaten Trastuzumab mit 12 Monaten bei Frauen mit HER2-positivem Mammakarzinom. Ferner erwähnte die Referentin eine Studie mit Abirateron Acetat plus niedrig dosiertem Prednison mit oder ohne Exemestan, die derzeit noch im Gange ist.

Bereits publiziert sind die Studien:

- ▶ ABCSG 12
- ▶ GeparTrio, GeparQuattro
- ▶ CLEOPATRA (Trastuzumab, Pertuzumab, Doxetacel (keine Zunahme in Herztoxizität)
- ▶ BOLERO-2

Frau Prof. Castiglione stellte abschliessend fest, dass

- ▶ die Rolle der Pathologen und der Molekularbiologie immer wichtiger wird
- ▶ Die Highlights im Hinblick auf die Behandlung von Brustkrebs mit Ausnahme von T-DM1 eher bescheiden sind. Es werden aber noch zusätzliche Studien erwartet
- ▶ Studien, die Chemotherapie A versus B vergleichen sollten als „out of fashion“ deklariert werden, es sei denn es handelt sich um translationelle Forschung
- ▶ Es gab viele Abstracts von geringem Interesse
- ▶ Zu viele Posters!

2. Lymphom und Myelom

Zu den indolenten Lymphomen präsentierte **Prof. C. Renner, Universitätsspital Zürich**, die PRIMA-Studie (6mal R-Chemo gefolgt von 2 Jahren R-Maintenance) zur Beantwortung der Fragen:

- ▶ Welche Therapie soll als Front Line Therapie angewandt werden?
- ▶ Welche Rolle spielt die Radioimmuntherapie?
- ▶ Welche Bedeutung hat die Dauer der „maintenance“?
- ▶ Welche neue Medikamente gibt es?

Welche Chemotherapie? Vergleich von R-CVP vs R-CHOP vs R-FM als Front-Line Therapie beim fortgeschrittenen folliculären Lymphom. Die Endresultate der FOLL05-Studie waren, dass R-CVP mit geringerer Time to Treatment failure und PFS im Vergleich zu R-FM und R-CHOP war. Das OS war in beiden Studienarmen gleich, aber R-FM zeigte eine höhere Rate von Sekundärtumoren.

Die Relevanz der Radioimmuntherapie wurde in einer randomisierten Phase III-Studie untersucht, die CHOP plus Rituximab

mit CHOP plus Iod-131 Tositumomab als Front-Line Behandlung des folliculären Lymphoms verglich. Beide Behandlungen führten zu hervorragenden PFS und OS. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ihnen beobachtet.

Prof. Renner präsentierte ferner aktualisierte Resultate der StiL NHL1 Studie (M. Rummel et al), in welcher Bendamustin plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten mit indolentem und Mantellzellymphom untersucht wurde. Das PFS betrug mit Bendamustin Rituximab 69.5 Monate verglichen mit 31.2 Monaten unter CHOP-Rituximab (HR 0.58; p<0.00001).

- ▶ Zu den neuen Medikamenten erwähnte er die Inhibition der Bruton's Tyrosin Kinase (BTK), die für das B-Zellrezeptor-Signalling verantwortlich ist, welches für die Tumorausweitung und -proliferation notwendig ist. Der AVL-292 BTK wird gegen CLL und indolentes Lymphom eingesetzt.

Auf dem Gebiet des aggressiven Lymphoms wurde R-CHOP14 mit R-CHOP21 bei älteren Patienten mit diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in der LNH03 GELA Studie verglichen. Die Resultate zeigten, dass 8 x CHOP14 gleichwertig ist wie 8 x CHOP 21. Ältere männliche Patienten weisen eine schnellere R-Clearance auf und daher eine kürzere Eliminations-Halbwertszeit für R im Serum, was ein schlechteres Outcome bei männlichen Patienten ergeben könnte. Die Lösung ist eine Erhöhung der R-Dosis und die Optimierung des R-Applikationsschemas.

Bei der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms stellt sich die Frage ABVD (8 Zyklen) oder BEACOPP (4 Zyklen)? Dies wurde an Stage III - IV Hochrisiko Hodgkin Lymphom Patienten in einer Phase III Studie untersucht (P. Carde, EORTC). Die Resultate sind die folgenden:

Erstlinienbehandlung der fortgeschrittenen Krankheit - ABVD oder BEACOPPesc?		
TAB. 1	Patienten, 4 Jahre 549 medianer F-U	
	ABVD	BEACOPP
CR	83%	83%
EFS	63.7%	69.3%
PFS	72.8%	83.4% (p 0,005)
OS	86.7%	90.3%
Early death	6	5
SM	8	10

Die Optionen zur Behandlung der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms sind:

- GHSG 6 x BEACOPPesc (HD15)
- IIL 6-6 ABVD = 4 x BEAesc + 4 x BEAbas, if non-CR ASCT first line
- EORTC 8 x ABVD = 4 x BEAesc + BEAbas
- US (6-) 8 x ABVD

Bei der Therapie des Multiplen Myeloms werden weitere neue Medikamente erwartet:

- ▶ Proteasom Inhibitoren
- ▶ IMiDs (immunmodulatorische Substanzen)
- ▶ Monoklonale Antikörper
- ▶ HDAC (Histon Deacetylase) Inhibitoren

Beim Melanom hat die Behandlung des Stadiums IV in den letzten beiden Jahren zwei grössere Revolutionen erlebt:

- Die gezielten MAPK Therapien. B-RAF V600E/K (Vemurafenib)
- Kontrollpunkt-Blockade Agentien. CTLA-4 (Ipilimumab)

Beide haben Überlebensnutzen gezeigt.

- Die diesjährigen Highlights sind direkte Evolutions dieses Pionierwerks und die neuen Entwicklungen in diesem Jahr sind ebenso eindrücklich, wenn nicht noch eindrücklicher, so Prof. Dr. med. Olivier Michielin, CHUV Lausanne.

Es wurden neue inhibitorische Rezeptoren identifiziert, unter ihnen PD-1. Der koinhibitorische PD-1/PD-L1 Signaltransduktionsweg reguliert die T-Zellaktivität negativ und ist an der Aufrechterhaltung der peripheren Immuntoleranz beteiligt.

Erste Untersuchungen mit PD-L1 Antikörpern wurden vorgestellt. Dazu die Studie BRIM 3: PFS (Vemurafenib vs Dacarbazin) HR nach 5 Monaten: 0.26 (0.20-0.33; p<0.001), nach 9 Monaten HR 0.38 (0.32-0.48, log rank p<0.001, post-hoc). OS nach 9.1 Mte 0.70 (0.57-0.87; p<0.001 8post-hoc).

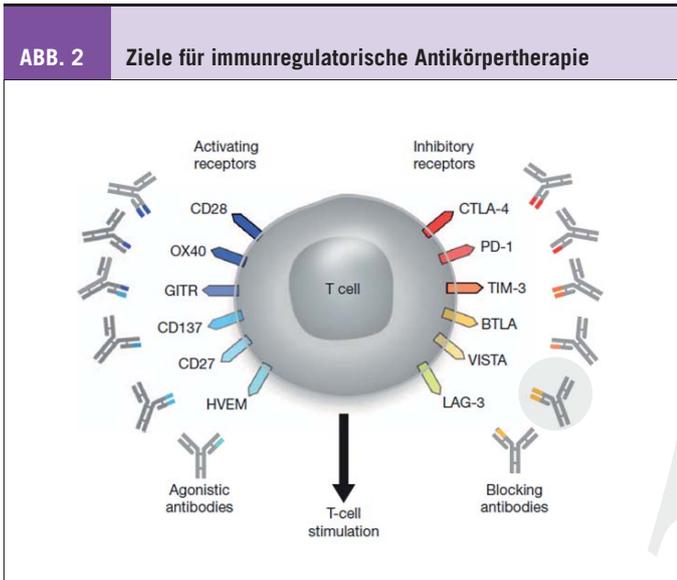
In BREAK 3 wurde Dabrafenib gegenüber DTIC getestet. Das mediane PFS mit Dabrafenib war 6.7 Mte, mit DTIC 2.9 Mte, HR 0.35 (0.20-0.61).

Unbeantwortete Fragen am diesjährigen ASCO Congress waren:

- Was ist die optimale Sequenz für das V600E Melanom? Vemurafenib/Ipilimumab oder Ipilimumab/Vemurafenib?
- Andere B-RAF (Dabrafenib, ...) und MEK Inhibitoren?
- Was ist die beste Dosierung für Ipilimumab (3 oder 10 mg/kg)?
- Andere Kontrollpunkt-Blockade Agentien: PD-1/PD-L1?

Am ASCOSCOPY 2012 wurden wiederum die wichtigsten Präsentationen pro Tumorentität präsentiert. Diese Veranstaltung erlaubt einen geordneten Überblick über die Fortschritte zusammengefasst von Schweizer Fachexperten.

▼ Eleonore E. Droux



ANKÜNDIGUNG

Vol. 2 – Ausgabe 5 – Oktober 2012

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?



FORTBILDUNG

Lymphom, Hodgkin, Myelom

MEDIZIN FORUM

Moderne Thorax-Onkologie

Ernährung, Übergewicht und Krebsrisiko

Aktuelle Melanom-Therapie

KONGRESS

ESMO, Wien