



Take Home Messages vom ASCO 2016

- | | | | |
|------|--|------|--|
| II | Neuroonkologie
von Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi, Dr. Anna Sophie Berghoff und
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Preusser | X | Metastasiertes Kolorektalkarzinom
von Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser |
| III | Radioonkologie
von Prim. Univ.-Doz. Dr. Annemarie Schratter-Sehn und
OA Dr. Claudia Steffal | XIII | Lebermetastasen und -karzinom
von Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaczirek |
| V | Kopf-Hals-Tumore
von Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian und
Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder | XIV | Knochen- und Weichteilsarkome
von Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz |
| VI | Brustkrebs
von Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant | XVI | Zervixkarzinom
von Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda |
| VII | Lungenkarzinom
von OA Dr. Andrea Mohn-Staudner | XVII | Prostatakarzinom
von Prim. Priv.-Doz. Dr. Anton Ponholzer |
| VIII | Oberer GI-Trakt
von Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll | XIX | Blasenkrebs
von Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat |
| | | XX | Melanomtherapie
von Univ.-Prof. Dr. Van Anh Nguyen |

Updates aus der Neuroonkologie

Anaplastisches Gliom

Die CATNON-Studie (NCT00626990) die Radiotherapie ± Temozolomid bei Patienten ohne 1p/19q-Kodeletion untersuchte, fand mit 56 versus 44 Prozent eine Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebensrate mit zusätzlicher Chemotherapie (*Van den Bent M et al., Abstract LBA2000*). Das progressionsfreie Überleben (PFS) war mehr als verdoppelt (42,8 vs. 19 Monate).

Glioblastom

In der Studie EORTC 26101 (NCT01290939) erhielten Glioblastom-Patienten, die nach initialer Radiotherapie plus Temozolomid progredient waren, entweder (1) Lomustin plus Bevacizumab mit Switch auf eine Therapie nach Wahl des Arztes bei Progression, (2) Lomustin mit Switch auf Bevacizumab bei Progression, (3) Bevacizumab und bei Progression Zugabe von Lomustin bei Weiterführung von Bevacizumab oder (4) Lomustin mit Switch auf eine Therapie nach Wahl des Arztes (*Wick W et al., Abstract 2019 und Abstract 2001*). Das PFS war in den Armen mit Bevacizumabhaltiger Therapie zu Beginn länger, aber es gab zwischen den vier Schemata keinen Unterschied im Gesamtüberleben (OS).

Kombinierte Radiochemotherapie bei älteren Patienten. In der pivotalen EORTC-NCIC-Studie beim Glioblastom wurde ein Überlebensvorteil für die konkomittante und adjuvante Gabe von

Temozolomid zu einer Strahlentherapie gefunden (*Stupp et al., Lancet Oncol 2009*). Diese Studie nahm aber nur sehr wenig ältere Patienten auf (medianes Alter 56 Jahre), so dass es für diese Gruppe kaum Daten gibt.

Eine in der Plenarsitzung präsentierte kanadische Studie (NCT00482677) schloss ausschließlich ältere, neu diagnostizierte Patienten (≥ 65 Jahre, medianes Alter 71 Jahre) ein und untersuchte die Radiotherapie (40Gy/15 RT) mit oder ohne Chemotherapie (*Perry J et al., Abstract LBA2*). Temozolomid wurde konkomitant über drei Wochen und danach monatlich bis zur Progression oder bis zu zwölf Zyklen verabreicht. Die Zugabe von Temozolomid zur hypofraktionierten Radiotherapie wurde gut toleriert und steigerte sowohl das mediane PFS (5,3 vs. 3,9 Monate, HR=0,50; $p < 0,0001$) als auch das OS (9,3 vs. 7,6 Monate, HR=0,67; $p < 0,0001$). Patienten, in deren Tumoren der MGMT-Promotor methyliert war, profitierten mit einem fast verdoppelten OS besonders (13,5 vs. 7,7 Monate, HR=0,53, $p = 0,0001$).

Ganzhirnbestrahlung

Die japanische Phase-III-Studie JCOG0504 verglich die chirurgische Resektion von ein bis vier Hirnmetastasen plus Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit der Operation plus stereotaktischer Radiochirurgie (SRS) als Salvagetherapie im Falle eines Rezidivs (*Ka-*

Take Home Messages

- Wichtig war die Präsentation von James Perry in der Plenary Session zur **Glioblastomtherapie bei älteren Patienten, mit der Radiochemotherapie** (40 Gy über drei Wochen), nachdem in den letzten Jahren entweder Chemo- oder Strahlentherapie (verkürzt) für diese Altersgruppe propagiert wurde. Wir haben seit Annika Malmströms Arbeit in Lancet (Anm.: Lancet Oncol 2012; 13(9): 916–26) die kombinierte Radiochemotherapie mit 36,4 Gy bei alten Patienten eingesetzt.
- CATNON und EORTC 26101 sind interessante Studien, waren aber für mich keine Neuigkeiten mehr.
- Die Studie von Paul Brown zeigt **weitere Einschränkungen der Indikation für die Ganzhirnbestrahlung** bei Hirnmetastasen auf – hochqualitativ und von einem Strahlentherapie-Experten.
- Und schließlich ist die Untersuchung von Anna Berghoff interessant. Welche Tumorzellen können im Hirn anwachsen und Metastasen bilden? Das sind die **Zellen, die in direkte Interaktion mit der Mikroglia treten**. Offenbar hält die Mikroglia diese Tumorzellen für versorgungsbedürftige Neuronen. Wenn man ihnen diesen Irrtum austreiben könnte wäre das ein neuer Therapieansatz.



Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
CCC Wien

Take Home Messages

- In der Vortragsreihe „CNS Tumore“ wurden Daten einer japanischen Studie präsentiert, die abermals zeigt, dass **Patienten mit ein bis vier Hirnmetastasen nicht von einer anschließenden Ganzhirnbestrahlung** nach lokaler Therapie mit stereotaktischer Bestrahlung oder Operation profitieren, sprich: sich das Überleben trotz applizierter Ganzhirnbestrahlung nicht verlängert.
- Ein neuer vielversprechender Therapieansatz könnte auch bei Patienten mit **Hirnmetastasen die Immuntherapie** mit Immuncheckpoint-Inhibitoren darstellen. Histologische Untersuchungen zeigten, dass potenziell prädiktive Faktoren für ein Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren auch in Hirnmetastasengewebe vorhanden sind.
- Im Weiteren wurden einige kleinere Serien von Patienten mit Hirnmetastasen von nicht kleinzelligem Lungenkrebs sowie Hautkrebs präsentiert, die erfolgreich auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren angesprochen haben. Derzeit laufende Studien untersuchen die Behandlung von Hirnmetastasen-Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren genauer.



Dr. Anna Sophie Berghoff und
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Preusser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, CCC Wien

yama T et al., Abstract 2003). Das intrakranielle PFS war in der WBRT-Gruppe länger als in der SRS-Gruppe (10,4 vs. 4,0 Monate, $p < 0,0001$), aber es gab keinen Unterschied im primären Endpunkt OS (15,6 Monate in beiden Armen; HR=1,05). In der WBRT-Gruppe wurden häufiger moderate bis schwere kognitive Dysfunktionen beobachtet als in der SRS-Gruppe (16,4 vs. 7,7%). Prof. Dr. Paul Brown, MD Anderson Cancer Center, gab in der Educational Session einen Überblick über den Einsatz von WBRT und SRS (Brown P et al., Educational Book, e387). Im adjuvanten Setting (1–3 Hirnmetastasen) verbesserte die WBRT gegenüber SRS zwar lokale und entfernte intrakranielle Kontrolle, war aber nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert. Die WBRT war aber mit einer deutlichen Beeinträchtigung von kognitiven Fähigkeiten und Lebensqualität verbunden. In der Studie JLGK0901 im palliativen Setting war mit der SRS kein Unterschied, ob zwei bis vier oder fünf bis zehn Hirnmetastasen vorgelegen hatten. 92 Prozent der Patienten verstarben an der systemischen Krankheitsprogression und nicht an den ZNS-Läsionen. In der QUARTZ-Studie bewirkte die zusätzliche WBRT zu Supportivtherapie keinen Überlebensvorteil. Brown sieht die Indikationen für die WBRT heute zum Beispiel bei einer Vielzahl von ZNS-Läsionen und bei großen Metastasen, die für SRS oder für eine chirurgische Resektion nicht in Frage kommen. Die zusätzliche WBRT nach Operation sollte heute hinterfragt werden.

In der Studie RTOG 0614 konnte die durch die WBRT ausgelöste kognitive Verschlechterung durch das Alzheimermedikament Memantin reduziert werden, so Brown. Und nach Ergebnissen der RTOG-0933-Studie könnten kognitive Funktionen auch besser sein, wenn die Hippocampus-Region bei der WBRT ausgespart wird. Zu diesen Aspekten läuft gerade die Phase-III-Studie NRG-CC001: WBRT plus Memantin ± Hippocampus-Vermeidung (NCT02360215).

Mikroglia an Metastasierung beteiligt

Dr. Anna Sophie Berghoff, MedUni Wien, gab in einer Educational Session einen Überblick über die wichtigsten biologischen Mechanismen der Hirnmetastasierungskaskade und deren therapeutische Nutzbarkeit (Berghoff A et al., Educational Book, e116). Unter anderen wurden auch Daten präsentiert, die in einer Kooperation des Comprehensive Cancer Center Wien mit den Universitäten

Take Home Message

- Schwerpunkte der radioonkologischen Präsentationen beim ASCO 2016 waren eine Phase-III-Studie über hypofraktionierte Kurzzeitbestrahlungen mit oder ohne konkomitanter Gabe von Temozolomid bei älteren Patienten mit einem Glioblastom zur Verkürzung der Therapiedauer (Perry JR et al., Abstract LBA2) sowie eine weitere Phase-III-Studie, die die Gabe von Nivolumab (PD1 Checkpoint-Inhibitor) versus Temozolomid kombiniert mit Radiotherapie bei neu diagnostizierten MGMT- unmethylierten Patienten mit einem Glioblastom evaluierte (CheckMate-498, Sampson JH et al., Abstract TPS2079).



Prim. Univ.-Doz. Dr.
Annemarie Schratte-
Sehn und OA Dr. Claudia
Steffal

Institut für Radioonkologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

ten Heidelberg und Paris entstanden sind. Es konnte gezeigt werden, dass Hirnmetastasen eine aktive entzündliche Tumor-Mikroumgebung haben und folglich der Einsatz von Anti-PD1/PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitoren von klinischem Interesse ist. Dabei deuten eine hohe Dichte von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) und eine hohe PD-L1-Expression auf eine bessere Prognose hin.

Des Weiteren wurden eigene Daten mit einem Mausmodell gezeigt, die darauf hindeuten, dass bei der Extravasation von einzelnen Tumorzellen die Akkumulation von Mikroglia und Makrophagen eine Rolle beim Überleben in der perivaskulären Nische und der Proliferation zu Makrometastasen spielt. Mikroglia und Makrophagen exprimieren auch PD-L1 und tragen zum „immune escape“ bei. Diese Daten unterstützen die weitere Untersuchung von Immuncheckpoint- bzw. CSFR1-Inhibitoren bei Hirnmetastasierung. Auch die Interaktion des „colony-stimulating factor 1“ (CSF1) mit seinem Rezeptor CSFR1 ist an der Immunsuppression beteiligt und daher ein Target. <

Kopf-Hals-Tumore I: Updates

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian

TNM-Staging

Es gibt mittlerweile viele Daten, dass Kopf-Hals-Tumoren in zwei unterschiedliche Entitäten eingeteilt werden können: jene Tumoren, die gehäuft bei Nichtrauchern auftreten und positiv auf Humane Papilloma-Viren (HPV) getestet werden, und jene Tumoren, die HPV-negativ sind und deren Auftreten mit Noxen wie Nikotin und Alkohol assoziiert ist. Vor allem oropharyngeale Tumoren (hauptsächlich Zungengrund- und Tonsillenkarzinome) weisen häufig eine HPV-Positivität auf. Während in Europa ca. 40 bis 50

Prozent aller oropharyngealer Tumoren HPV-positiv sind, sind es in den Vereinigten Staaten bereits 80 Prozent. Man rechnet damit, dass es 2025 mehr HPV-positive Oropharynxkarzinome als Zervixkarzinome geben wird.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal dieser beiden Entitäten ist, dass HPV-positive Tumoren – unabhängig von der Therapie (Operation vs. Radiotherapie) – eine deutlich bessere Prognose aufweisen. Aufgrund dieser besseren Prognose wird derzeit in mehreren Studien untersucht, ob eine weniger aggressive Therapie als die

ICON-S: Adaptiertes Staging für HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome

N0	Keine Lymphknoten betroffen
N1	Ipsilaterale Lymphknoten betroffen
N2	Bilaterale oder kontralaterale Lymphknoten betroffen
N3	Lymphknoten größer als 6cm
Stadium I	T1-T2, N0-N1
Stadium II	T1-T2N2 oder T3N0-N2
Stadium III	T4 oder N3
Stadium IV	Metastasierung

ICON-S=International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging

Quelle: O'Sullivan et al., *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 440–51

derzeitige Standardtherapie („Therapieescalation“) gleiche Ergebnisse bringt. Die präliminären Daten sind vielversprechend, eine endgültige Entscheidung ist aber erst nach Abschluss dieser Studien zu erwarten. Der unterschiedliche klinische Verlauf dieser beiden Entitäten hat allerdings bereits jetzt dazu geführt, dass in der neuen Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC die HPV-positiven Tumore ein geändertes TNM-Staging aufweisen. Neuerungen für oropharyngeale Karzinome basierend auf der ICON-S-Studie sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Chemotherapie und Bestrahlung

Die GORTEC-Studie (2007-01; *Bourhis J et al., Abstract 6003*) beschäftigt sich mit Kopf-Hals-Tumoren, die ein niedriges N-Stadium (<N2b) aufweisen. Hier wurden Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in eine Cetuximab-Radiotherapie-Gruppe und in eine Cetuximab-Radiotherapie + Carboplatin/5-FU-Gruppe randomisiert. In jener Gruppe mit Carboplatin/5-FU war sowohl das progressionsfreie Überleben, als auch das Gesamtüberleben verbessert. Problematisch an dieser Studie ist allerdings, dass die Standard-Radiochemotherapie (Cisplatin/5-FU oder Carboplatin/5-FU + Radiotherapie) als dritter Arm fehlt und die Aussage daher limitiert ist.

Eine weitere GORTEC-Studie (2007-02) vergleicht die konkomitante Radiochemotherapie mit Carboplatin und 5-FU mit einer TPF-Induktionstherapie gefolgt von einer Cetuximab-Radiotherapie bei Patienten mit einem hohen N-Stadium (\geq N2b und N3; *Geoffrois L et al., Abstract 6000*). Hier zeigte der Cetuximab-Radiotherapie-Arm keinen Vorteil hinsichtlich progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberleben oder lokoregionärer Kontrolle, allerdings eine signifikante Verzögerung von Fernmetastasen. Somit sollte die konkomitante Radiochemotherapie, platinbasierend, weiterhin als Standardtherapie gelten. In ausgewählten Fällen kann die Induktionstherapie gefolgt von einer Cetuximab-Radiotherapie indiziert sein z.B. wenn ein sehr rascher Therapiestart notwendig erscheint.

Bemerkenswert ist weiters eine Studie, die sich mit der Therapie von metastasierten/rezidierten Nasopharynxkarzinomen auseinandersetzt. Diese randomisierte Phase-III-Studie verglich die Wirkung von Gemcitabin/Cisplatin gegen 5-FU/Cisplatin als Erstlinientherapie (*Zhang L. et al., Abstract 6007*). Gemcitabin plus Cisplatin war sowohl beim progressionsfreien Überleben, als auch beim Gesamtüberleben der Kombination Cisplatin/5-FU überlegen. Die akzeptable Nebenwirkungsrate im Gemcitabin-Arm könnte bei diesen Patienten die langjährige Standardtherapie mit Cisplatin plus 5-FU ablösen.

Immuntherapie

Die derzeit wahrscheinlich spannendste Entwicklung nehmen jene Therapieformen ein, die auf die Unterstützung des körpereigenen Immunsystems abzielen (siehe folgender Artikel). Allen voran stehen die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Ipilimumab, Durvalumab, Tremelimumab und Pembrolizumab, die derzeit in Phase III-Studien getestet werden (KESTREL, CheckMate 141, KEYNOTE-048). Der Verlauf dieser Phase-III-Studien bei rezidierten/metastasierten Kopf-Hals-Malignomen erscheint ermutigend, und es wird damit gerechnet, dass Anfang 2017 der erste Checkpoint-Inhibitor bei Kopf-Hals-Tumoren zugelassen wird. <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Burian
Abteilung für HNO-Heilkunde, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Kopf-Hals-Tumore II: Immuntherapie als neue Hoffnung

Von Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder

Plattenepithelkarzinome des HNO-Bereichs (HNSCC) stellen die sechsthäufigste Tumorerkrankung weltweit dar (*Ferlay J et al., Int J Cancer* 2014). Obwohl selbst in lokal fortgeschrittenen Stadien ein kurativer Ansatz gegeben ist, beträgt die Rezidivrate von

Stadium-III/IV-Tumoren 50 bis 80 Prozent (*Hitt R et al., Ann Oncol* 2012). Seit der Einführung des monoklonalen Antikörpers gegen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Cetuximab vor etwa zehn Jahren wurde keine neue Substanz mehr für die Behand-

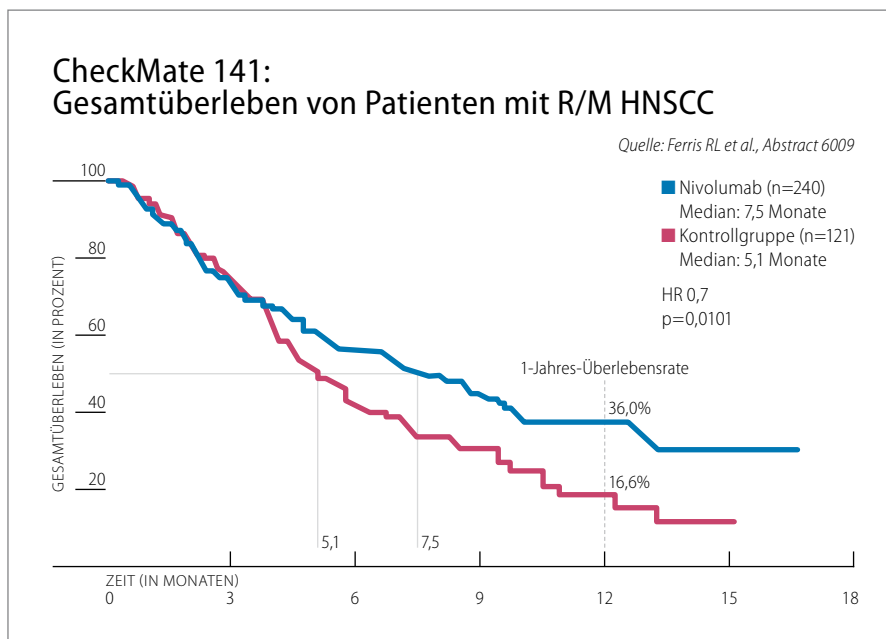
lung von rezidierten/metastasierten (R/M) HNSCC zugelassen. Mit der Einführung der PD-1/PDL-1-Checkpoint-Inhibitoren könnte sich diese Situation nun bald ändern und eine Zulassung dieser Substanzen basierend auf den am ASCO präsentierten Studiendaten ist zu erwarten.

CheckMate 141

Während des ASCO 2016 wurden weitere Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 141 präsentiert (*Ferris RL et al., Abstract 6009*). In dieser Studie wurde die Effektivität des PD-1-Antikörpers Nivolumab bei mit Platinen vorbehandelten R/M HNSCC-Patienten im Vergleich zu einer Therapie untersucht, die vom jeweiligen klinischen Prüfer ausgewählt wurde (Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da das Studienziel erreicht wurde und die Überlegenheit von Nivolumab eindeutig gezeigt werden konnte.

Die Gruppe, die mit Nivolumab therapiert wurde (241 Patienten), hatte ein OS von 7,5 Monaten und eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 36 Prozent im Vergleich zu 5,1 Monaten und 16,6 Prozent in der Kontrollgruppe (121 Patienten) (HR 0,70; CI 0,51–0,96; $p=0,0101$) (siehe Abbildung unten). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war nicht unterschiedlich (2,0 vs. 2,3 Monate), aber die Sechs-Monats-PFS-Rate war in der Nivolumab-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe fast verdoppelt (19,7 vs. 9,9%). In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass p16-positive Patienten und Patienten mit einer PDL-1-Expression >1% besonders profitierten und Ansprechraten bis zu 28 Prozent zeigten.

Es ist jedoch anzumerken, dass die Studie in Hinblick auf die gesamte Studienpopulation positiv war. Auch die von den Patienten berichteten Parameter (wie Körperfunktionen oder sozialer Kontakt) verbesserten oder stabilisierten sich durch die Nivolumab-Therapie, während sie sich durch die Standardtherapie eher verschlechterten. Das Nebenwirkungsprofil war günstig, und es zeigten sich im Vergleich zur Standardtherapiegruppe weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen (13,1 vs. 35,1%).



Take Home Messages

- Die positive CheckMate-141-Studie definiert einen neuen Standard in der Behandlung von R/M HNSCC-Patienten, die nach Platin-Therapie progredient sind. **Nivolumab ist eindeutig einer alternativen Zweitlinientherapie überlegen.** Sobald die Zulassung in dieser Indikation vorhanden ist (2017), ist davon auszugehen, dass diese Empfehlung sich auch in den Leitlinien wiederfindet.
- In der GORTEC-2007-02-Studie konnte abermals **kein Überlebensvorteil für die Induktionstherapie** gezeigt werden, wobei das klare Studiendesign zu begrüßen ist. Leider wurden mit Carboplatin/5-FU außerhalb von Frankreich eher unübliche Kombinationspartner für die Radiochemotherapie gewählt. Weiterhin bleibt jedoch die Radiochemotherapie (bzw. Radio-Cetuximab) im lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Stadium der Goldstandard.

KEYNOTE 012 und 055

Beide KEYNOTE-Studien untersuchten die Wirkung des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab bei mit Platinen vorbehandelten R/M HNSCC-Patienten. Die Daten der Phase-I/II-Studie KEYNOTE 012, die erstmalig zeigte, dass Pembrolizumab bei 192 vorbehandelten R/M HNSCC-Patienten effektiv ist, liegen bereits seit längerem vor. Es fand sich eine ORR von 18 Prozent in der Gesamtpopulation, wobei sowohl HPV-positive als auch HPV-negative Patienten profitierten. Am ASCO 2016 wurde nun die Langzeitanalyse basierend auf einer Nachverfolgung von über 16 Monaten präsentiert (*Mehra R et al., Abstract 6012*). Vor allem jene Patienten, die ein Ansprechen zeigten, profitierten über längere Zeit von der Therapie (71% hatten ein Ansprechen von über 12 Monaten). Das OS war acht Monate bei einer Zwölf-Monats-Überlebensrate von 38 Prozent.

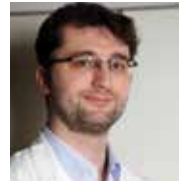
In der KEYNOTE-055-Studie, die am ASCO erstmalig präsentiert wurde, wurden 171 vorbehandelte R/M HNSCC-Patienten im Rahmen einer „single“-Arm-Phase-II-Studie therapiert (*Baum J et al., Abstract 6011*). Die Ansprechraten (ORR) betrug 17 Prozent, das OS war acht Monate und die Sechs-Monats-Überlebensrate lag bei 65 Prozent. Das Nebenwirkungsprofil war mit der CheckMate-141-Studie vergleichbar. Insgesamt zeigen auch diese Daten das Potenzial der Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung von HNSCC, wobei die Stellung von Pembrolizumab erst durch die laufenden Phase-III-Studien (KEYNOTE 040 und KEYNOTE 048) in diesem Setting endgültig definiert werden wird.

GORTEC 2007-02

Abseits von den Immuntherapie Studien ist die Phase-III-Studie GORTEC 2007-02 erwähnenswert (*Geoffrois L et al., Abstract 6000*). In dieser randomisierten Studie wurde die Induktionstherapie mit Doce-

taxel, Cisplatin und 5-FU (DCF) gefolgt von Radiatio plus Cetuximab verglichen mit Radiochemotherapie (mit Carboplatin/5-FU) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht operablen HNSCC mit N2b/c-N3-Lymphknotenstatus. Der primäre Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren OS, lokoregionale Kontrolle und das metastasenfrie Überleben. 370 Patienten wurden randomisiert (184 bzw. 186 pro Gruppe). Es fand sich kein Unterschied im PFS (HR=0,93; p=0,58), in der lokoregionalen Kontrolle oder beim OS. Im Hinblick auf das metastasenfrie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugun-

sten der Induktionstherapie-Gruppe (HR=0,62; CI 0,4–0,95; p=0,03), wobei jedoch von sieben Prozent Todesfällen berichtet wurde, die in Zusammenhang mit der DCF-Therapie standen. <



Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder
Universitätsklinik für Innere Medizin I, CCC Wien

Brustkrebs: bisher größter Benefit bei HR-Positivität

Adjuvante endokrine Therapie

Bisher gab es fünf randomisierte Studien, die zeigten, dass zehn Jahre adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positivem Tumor von Vorteil ist. Was fehlte war eine Studie, die mehr als fünf Jahre Aromatase-Hemmer (AI)-Therapie einsetzte oder eine Länge von über zehn Jahren endokriner Therapie überblickte. Diese Lücke ist nun mit der Phase-III-Studie MA.17R geschlossen (*Goss PE et al., Abstract LBA1*). Die Gabe von Letrozol über fünf Jahre nach initialer fünfjähriger AI- oder Tamoxifen-Therapie reduzierte das Rezidivrisiko um 34 Prozent gegenüber Placebo. In der Studie erhielten 1.918 Patientinnen 1:1-randomisiert 2,5mg Letrozol täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt, die Rate des erkrankungsfreien Überlebens nach fünf Jahren belief sich auf 95 vs. 91 Prozent unter Letrozol vs. Placebo (HR 0,66, p=0,01). Das Risiko für ein kontralaterales Karzinom wurde um 58 Prozent reduziert. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Unter der verlängerten Gabe von Letrozol wurden keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität und keine neuen Toxizitäten beobachtet. Knochenschmerzen traten bei 18 vs. 14 Prozent der Patientinnen unter Letrozol vs. Placebo, zu Knochenfrakturen kam es bei 14 vs. neun Prozent. Für Erstautor Prof. Paul E. Goss, Harvard Medical School, USA **bestätigen diese Daten, dass die verlängerte AI-Gabe das Rezidivrisiko reduziert.** Goss betonte in seiner Conclusio aber auch den Stellenwert der Knochengesundheit bei der Abwägung von Nutzen und Risiko einer Therapieverlängerung.

Fortgeschrittenes HR⁺ Mammakarzinom

Der CDK4/6-Inhibitor **Palbociclib** in Kombination mit Letrozol verlängerte signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) vs. Letrozol plus Placebo als Erstlinientherapie von hormonrezeptorpositivem (HR⁺), HER2-negativem (HER2⁻) fortgeschrittenem Brustkrebs (24,8 vs. 14,5 Monate, HR 0,58, p<0,0001). Zu diesem Ergebnis kam die Phase-III-Studie PALOMA-2 nach rund 23 Monaten Follow-up (*Finn RS et al., Abstract 507*). Insgesamt 666 postmenopausale Patientinnen

wurden im Verhältnis zwei zu eins randomisiert. AI-Resistenz zählte zu den Ausschlusskriterien.

Alle vordefinierten Subgruppen profitierten von Palbociclib. Die objektive Ansprechrate in der ITT-Population belief sich auf 42 vs. 35 Prozent (einseitiges p=0,031) im Kombinations- vs. Monotherapiearm, die klinische Benefitrate auf 85 vs. 70 Prozent (einseitiges p<0,0001).

Take Home Messages

Zum Thema Mammakarzinom waren beim ASCO 2016 vor allem zwei Beiträge relevant, die die klinische Praxis verändern werden:

- Erstens die Präsentation der PALOMA-2-Studie, die **den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib plus Letrozol** in einem First-Line-Setting mit Letrozol alleine verglich (*Finn RS et al., Abstract 507*). Der Vorteil von über zehn Monaten progressionsfreiem Überleben ist **der größte bisher beschriebene Fortschritt in der Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms**, und wird wohl rasch zum neuen Therapiestandard werden. Die CDK4/6-Inhibitoren sind damit in klinisch relevanter Situation ein wesentlicher Fortschritt, wie auch die positiven Signale anderer Studien mit Ribociclib und Abemaciclib zeigen.
- Zweitens sind die Ergebnisse der MA.17R-Studie zu nennen, die einen **deutlichen Vorteil einer Verlängerung der Aromataseinhibitor-Therapie zeigten** (*Goss PE et al., Abstract LBA1*). Die Anwendung in der klinischen Praxis ist hier etwas differenzierter zu sehen, waren doch nur jene Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die die davorliegende endokrine Therapie ausgezeichnet vertragen haben.



Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
Präsident der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

Die Autoren sprechen von einer guten Verträglichkeit, mit Neutropenie (Grad 3 bei 56 vs. 1%) und Leukopenie (Grad 3 bei 24 vs. 0%) als häufigsten Nebenwirkungen. Unter den schweren Nebenwirkungen fand sich febrile Neutropenie bei 1,6 vs. null Prozent im Placeboarm.

Die Daten bestätigen die PALOMA-1-Ergebnisse und repräsentieren die längste bisher dokumentierte PFS-Verlängerung in der Erstlinientherapie von HR⁺ Brustkrebs, so die Conclusio von Erstautor Prof. Richard Finn, UCLA Medical Center, Santa Monica, USA.

Abemaciclib, ein weiterer CDK4/6-Inhibitor, bewirkte als Monotherapie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit HR⁺, HER2⁻-Brustkrebs ein partielles Ansprechen von 19,7 Prozent, wie die MONARCH-I-Studie zeigte (*Dickler MN et al., Abstract 510*). Alle in diese Phase-II-Studie eingeschlossenen Patientinnen waren mit mindestens zwei Chemotherapien inklusive einem Taxan vorbehandelt. Bei über der Hälfte der Patientinnen bestanden mindestens drei Metastasen-Lokalisationen. Die Clinical-Benefit-Rate lag bei 42,4 Prozent, darunter fanden sich 22,7 Prozent Krankheitsstabilisierungen \geq sechs Monate. Es wurde ein PFS von sechs und ein Gesamtüberleben von 17,7 Monaten erreicht. 7,6 Prozent der Patienten unterbrachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen.

Derzeit laufen Phase-III-Studien mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei vorbehandelten Patientinnen (MONARCH 2, NCT02107703) sowie mit nicht-steroidaler AI-Therapie (NSAI) als Erstlinie bei metastasiertem Brustkrebs (MONARCH 3, NCT02246621).

Ein weiterer Vertreter der CDK4/6-Inhibitoren, **Ribociclib**, erzielte in Kombination mit Letrozol eine Gesamtansprechrate von fünf bzw. 39 Prozent bei vorbehandelten bzw. therapie-naiven Patientinnen mit fortgeschrittenem, hormonrezeptorpositivem Brustkrebs im Rahmen einer Phase-Ib-Studie mit 47 Patienten (*Juric D*

et al., Abstract 568). Die Clinical-Benefit-Rate lag bei 32 bzw. 73 Prozent.

Eine Phase-III-Studie mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem, hormonrezeptorpositivem Brustkrebs läuft derzeit (NCT01872260). Eine weitere Phase-III-Studie prüft Ribociclib vs. Placebo in Kombination mit Fulvestrant in der Erst- oder Zweitlinie (MONALEESA-3, *Fasching PA et al., Abstract TPS624, NCT02422615*) im fortgeschrittenen Stadium. Als erste Studie mit einem CDK4/6-Inhibitor, die auf prämenopausalen Patientinnen mit HR⁺ Brustkrebs fokussiert, evaluiert MONALEESA-7 die Zugabe von Ribociclib zu Tamoxifen oder NSAI plus Goserelin (*Tripathy D et al., Abstract TPS625, NCT02278120*).

Fortgeschrittenes HER2⁺ Mammakarzinom

Nachdem Trastuzumab seit zehn Jahren zugelassen ist, zeigte eine randomisierte Phase-III-Studie nun eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit des Biosimilar-Produktes MYL-14010 als Erstlinie bei fortgeschrittenem HER2⁺ Brustkrebs (*Rugo HS et al., Abstract LBA503*). Die Gesamtansprechrate nach 24 Wochen lag bei 69,6 vs. 64 Prozent unter MYL-14010 vs. Trastuzumab, jeweils initial in Kombination mit Taxan-Chemotherapie. Die Rate an schweren Nebenwirkungen betrug 36 vs. 38 Prozent. Kardiale Funktionsparameter unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

„Somit wurde erstmals die Äquivalenz eines Biosimilar-Produktes mit Trastuzumab in einer klinischen Studie gezeigt“, so Prof. Hope Rugo, University of California, San Francisco, USA. „Trastuzumab hat das Überleben von Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs deutlich verlängert, aber viele Frauen können aufgrund der Kosten nicht davon profitieren. Wir hoffen dass Biosimilars den Zugang zu diesem effektiven Wirkstoff erweitern werden.“ <

Neue Studien bei Lungenkrebs

Von Dr. Andrea Mohn-Staudner

Immuntherapie

Der erste Hype ist abgeklungen, aber nun wird in frühen Phasen geforscht, wie die Immunreaktion bei noch mehr Patienten verstärkt werden kann (*Antonia SJ et al., Educational Book, e450*). Dazu werden zum Beispiel Kombinationen von Immuntherapeutika, Kombinationen mit Chemo- oder Strahlentherapie untersucht (z.B. Atezolizumab oder Pembrolizumab plus Chemotherapie; *Papadimitrakopoulou V et al., Abstract TPS9103; Gadgeel SM et al., Abstract 9016*), und das Revival der Vakzine erscheint in neuem Licht. Die Kombination mit OX40-Agonisten wie MOXR0916 (*Infante JR et al., Abstract 101*) oder Strategien wie die CAR-T-Zellen bei der ALL, welche CD19 als Target benützen, zielen auch in diese Richtung. Ziel ist die erhöhte Präsenz von aktiven T-Zellen im Mikroenvironment des Tumors. Gleichzeitig wird intensiv nach Möglichkeiten für einen prädiktiven Marker gesucht, da die PD-L1-Expression zwar hinweisend aber nicht verlässlich ist. Dies wäre für die Steigerung der Kosten-Nutzen-Effizienz von Bedeutung.

Beim SCLC konnte die Wirksamkeit von Nivolumab bei vorbehandelten Patienten durch Kombination mit Ipilimumab gesteigert werden, allerdings mit erhöhten Toxizitäten wie die Studie CheckMate-032 zeigte (*Antonia JS et al., Abstract 100*; zeitgleich publiziert in *Lancet Oncology*). Die Studie zeigt auch, dass nicht alle Dosierungen für alle Patienten optimal sind und es auch hier zu Individualisierungen kommen wird, sobald ein geeigneter Biomarker zur Verfügung steht.

Targeted Therapies

Alectinib bestätigt in Phase III seine Überlegenheit gegenüber Crizotinib in der Erstlinie, und das auch bei geringerer Toxizität (*Nokihara H et al., Abstract 9008*). Besonders die Wirkung auf ZNS-Metastasen ist bestechend, deshalb wird es als neuer Standard in der Erstlinientherapie beim ALK-positiven NSCLC diskutiert. Weitere zielgerichtete Substanzen gegen ALK/ROS1 wie Brigatinib und Lorlatinib zeigten in Phase I und II vielversprechende

Wirksamkeit (auch im ZNS) und gute Tolerabilität bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Mit Brigatinib wurde eine Gesamtansprechrate von über 60 Prozent bei vorbehandelten Patienten erreicht, auch bei Vorliegen sekundärer ALK-Mutationen (*Gettinger SN et al., Abstract 9060*). Auf Lorlatinib sprachen 50 Prozent der massiv vortherapierten ALK/ROS-positiven Patienten an – auch Patienten, die resistent gegen alle andere ALK-Inhibitoren wie Crizotinib, Ceritinib und Alectinib waren. Es wurde auch ein intrakraniales Ansprechen verzeichnet (31%; *Solomon BJ et al., Abstract 9009*).

Ein Update der Phase-I-Studie BLOOM mit dem neuen EGFR-Inhibitor Osimertinib (AZD3759) zeigt ebenfalls positive Ergebnisse bei ZNS- oder leptomeningealen Metastasen von vortherapierten Patienten (*Yang JC-H et al., Abstract 9002; Ahn MJ et al., Abstract 9003*).

Rovalpituzumab Tesirin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, ist die erste zielgerichtete Therapie beim kleinzelligen N. bronchi, welches DLL3 (delta-like protein) exprimiert. In einer Phase-I-Studie kam es zu eindrucksvollen Remissionen bei Patienten in der zweiten oder dritten Linie mit Progress nach Vortherapie (*Rudin CM et al., Abstract LBA8505*).

Radiotherapie

Eine lokale konsolidierende Therapie kann das PFS bei Patienten mit oligometastasierendem NSCLC mit systemischer Induktionstherapie verbessern. Eine Phase-II-Studie fand in ausgewählten Fällen eine deutliche PFS-Verlängerung durch lokale Maßnahmen (OP ± Radiotherapie) nach Chemotherapie im Stadium IV (max. drei Metastasen). Die OS-Daten fehlen noch, es wird aber eine individuelle interdisziplinäre Diskussion der Fälle empfohlen (*Gomez DR et al., Abstract 9004*).

Die konkomitante Radiochemotherapie ist für Patienten im Stadium III über 70 Jahren offenbar mit einer höheren Rate an Toxizität und mit einem kürzeren PFS bzw. OS verbunden. Trotz der dis-

Take Home Messages

- Die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab verbessert das klinische Ergebnis beim SCLC.
- Neue ALK-Inhibitoren wie Brigatinib und Lorlatinib bzw. der EGFR-Inhibitor Osimertinib sind beim NSCLC in der Resistenzsituation wirksam – auch bei ZNS-Beteiligung.
- Erste Ergebnisse mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Rovalpituzumab Tesirin lassen auf eine zielgerichtete Therapie beim SCLC hoffen.
- Lokale konsolidierende Radiotherapie nach der OP kann das Therapieergebnis verbessern.
- Die Protonentherapie scheint wirksamer als konventionelle Photonentherapie.

kutierten Schwächen der Studie scheint es ratsam, bei älteren Patienten auf eine konkomitante Radiochemotherapie zu verzichten. Im Vergleich Protonen- versus Photonentherapie scheint es potenzielle Vorteile der Protonen zu geben. In einer retrospektiven Analyse waren die Überlebensraten in den Stadium II und III unter Protonentherapie besser (Fünf-Jahres-Überleben 23 vs. 14%; *Behera M et al., Abstract 8501*). Die Protonentherapie ist jedoch nicht weit verbreitet, der Zugang restriktiv und vom sozioökonomischen Status abhängig, aber es wurde eine hohe Lernkurve verzeichnet. <



OA Andrea Mohn-Staudner

2. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital
Wien

Praxisveränderndes bei Tumoren des oberen GI-Trakts

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

Pankreaskarzinom

Praxisrelevant und damit eine Änderung des derzeitigen Standards beim Pankreaskarzinom sind die Ergebnisse der ESPAC-4-Studie (*Neoptolemos JP et al., Abstract 4006*). Diese Studie ist eines der offiziellen Highlights des Kongresses gewesen.

In dieser randomisierten Phase-III-Studie beim R0- bzw. beim R1-resezierten Pankreaskarzinom, erzielte eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin für sechs Zyklen, im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde verdoppelt (28,8 vs. 16,3%, $p=0,032$).

Magen- und Ösophaguskarzinom

Der ASCO 2016 hat bezüglich des Ösophaguskarzinoms und des Magenkarzinoms keine Änderung der derzeitigen klinischen Praxis gebracht, jedoch in einigen Bereichen beachtenswerte Ergebnisse:

Beim Magenkarzinom ist die perioperative Chemotherapie Standard. Die CRITICS-Studie untersuchte nun, ob im postoperativen Schenkel eine Intensivierung im Sinne einer kombinierten Radiochemotherapie mehr bringt, als eine reine perioperative Chemotherapie (*Verheij M et al., Abstract 4000*). In dieser Studie wurde bei 788 Patienten mit Stadium Ib-IVa-resektablem Magenkarzinom, eine Induktionstherapie gefolgt von einer Operation,

gefolgt von derselben Chemotherapie für drei Zyklen oder einer Radiochemotherapie untersucht. Bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigte sich kein Vorteil im Chemoradiotherapie-Arm. Der Stellenwert einer präoperativen Radiochemotherapie wird derzeit in laufenden Studien untersucht.

Beim Ösophaguskarzinom ist dieser Ansatz für Plattenepithelkarzinome bereits Standard. Für das Adenokarzinom besteht die Möglichkeit, einer kombinierten Radiochemotherapie im Sinne der CROSS-Studie (*Shapiro J et al., Lancet Oncol 2015; 16(9): 1090–8*) oder einer reinen perioperativen Chemotherapie. Von der Deutschen Studiengruppe wurde nun das Update der POET-Studie, einer randomisierten Phase-III Studie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs vorgelegt (*Stahl M et al., Abstract 4031*). Darin wurde präoperativ eine Chemotherapie mit einer Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie verglichen. Es zeigte sich ein Trend zugunsten der Radiochemotherapie-Gruppe im Gesamtüberleben, der jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl ($n=126$) nicht signifikant war, sodass auch diesbezüglich, weitere Studien notwendig erscheinen.

Palliativtherapie bei Magen- und Ösophaguskarzinom

Im palliativen Setting wurde beim Magenkarzinom eine Phase-II-Studie mit einem monoklonalen Antikörper, gegen das beim Magenkarzinom überexprimierte Adhäsions-Molekül Claudin 18.2 (*Al-Batran SE et al., LBA4001*) vorgestellt. Die Zugabe des Antikörpers IMAB362 zur Standardchemotherapie verlängerte das Gesamtüberleben auf 13,2 vs. 8,4 Monate ($p=0,0001$) bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und einem spezifischen minimalen Level von Claudin 18.2 im Tumor. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, müssen jedoch erst durch Phase-III-Studien bestätigt werden.

Für das ösophageale Plattenepithelkarzinom ist in der palliativen Situation gezeigt worden, dass eine Fortsetzung der Chemotherapie bis zum Progress, bzw. bis zum Auftreten von Toxizitäten, gegenüber einer kurzen Induktionschemotherapie mit anschließender Pause (lediglich sechs Wochen Chemotherapie), bezüglich des Gesamtüberlebens keinen Vorteil zeigt. Was die Lebensqualität, insbesondere auch die definitive Verschlechterung des Gesundheitsstatus anbelangt, ist jedoch eine kontinuierliche Chemothe-

Take Home Messages

- Beim R0- bzw. beim R1-resezierten Pankreaskarzinom, erzielte eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin eine Verdoppelung des 5-Jahres-Überlebens.
- Beim Magenkarzinom ...
 - ... brachte eine postoperative Chemoradiotherapie gegenüber einer Chemotherapie alleine keinen Vorteil im Gesamtüberleben.
 - ... zeigte sich ein Trend für einen OS-Benefit nach präoperativer Radiochemotherapie vs. Chemotherapie beim gastroösophagealen Adenokarzinom.
 - ... verlängerte die Zugabe eines neuen Antikörpers gegen das Adhäsionsmolekül Claudin 18.2 zur Standardchemotherapie das OS bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.
- Beim ösophagealen Plattenepithelkarzinom ist eine kontinuierliche Chemotherapie bis zum Progress hinsichtlich der Lebensqualität von Vorteil.

rapie bis zum Progress von Vorteil.

Ähnlich wie auch im letzten Jahr, wurden kleine Phase-I- und Phase-II-Studien bezüglich Checkpoint-Inhibitoren beim Ösophagus- und Magenkarzinom vorgestellt. Ein Selektionsbiomarker ist hier derzeit noch nicht etabliert. Die Ansprechraten scheinen insgesamt geringer zu sein, als in den zugelassenen Indikationen. Indirekte Hinweise deuten darauf hin, dass eine gegen CTLA-4- und PD-1- gerichtete duale Checkpoint-Inhibition beim Magenkarzinom effektiver sein könnte, als eine Monotherapie. Hierzu laufen viele aktuelle Phase-II- und Phase-III-Studien. Die Ergebnisse müssen zur endgültigen Bewertung, jedoch noch abgewartet werden. <



Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus St. Vinzenz Zams



mCRC: Primumlagerung in Therapiewahl einbeziehen

Von Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser

Am diesjährigen ASCO-Meeting blieben die ganz großen „practice changing“-Daten für das metastasierte Kolorektalkarzinom (CRC) aus. Trotzdem gab es spannende Resultate, die zwar die therapeutische Strategie nicht unmittelbar ändern, aber zukünftige Studiendesigns beeinflussen und die Relevanz konsequenter Biomarkersuche bestätigen. Die Bedeutung der Primärtumorklassifizierung hinsichtlich Prognose wurde ausführlich diskutiert, ebenso die unterschiedliche Wirkung monoklonaler Antikörper in Abhängigkeit von der Primumlagerung (PL).

Die Immun-Checkpoint-Blockade gilt bei vielen Tumorentitäten als zukunftssträchtiger Behandlungsansatz. In Chicago wurden präliminäre Daten aus Phase-I/II-Studien vorgestellt.

Bedeutung der Primumlagerung

Die Erkenntnis, dass sich rechts- und linksseitiges Karzinom unterschiedlich verhalten, ist nicht neu. 2001 publizierten O'Dwyer et al. eine Studie, die die Effektivität unterschiedlicher Fluoruracil-Varianten überprüfte. Sie konnten – quasi als Nebenresultat – zei-

gen, dass Patienten mit rechtsseitigem Karzinom median 10,9 vs. 15,8 Monate bei linksseitigem Primum überlebten. Loupakis et al. veröffentlichten 2015 retrospektive Analysen unabhängiger Studienkohorten, die unterschiedliche Kombinationen mit bzw. ohne Bevacizumab (BEV) erhielten (*J Natl Cancer Inst* 2015). Sie zeigten für alle Chemo-Backbones einen Gesamtüberlebens-Vorteil für linksseitige Karzinome, die Wirkung von BEV war unabhängig von der PL. Das Gesamtüberleben (OS) für links- vs. rechtsseitige Karzinome betrug 42 vs. 24 Monate unter FOLFIRI (Leucovorin, Fluoruracil, Irinotecan)/Bev, 23 vs. 18 Monate FOX (Fluoruracil, Oxaliplatin)/BEV und 26 vs. 14 Monate IFL (Irinotecan, Leucovorin, Fluoruracil)/BEV.

Prof. Alan Venook, Universität Kalifornien San Francisco, USA, berichtete in Chicago über den Einfluss der PL auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und OS von primär unselektionierten Patienten, die in einer randomisierten Studie ein Chemodoublet plus Cetuximab (CET) oder BEV erhielten (CALGB 80405; *Abstract 3504*). Die primären Endpunkte OS und PFS



CALGB 80405: Prognostische Bedeutung der Primärlokalisation

KRAS-Wildtyp n=1.025	Gesamtüberleben, Monate		HR	p
	Rechtes Kolon	Linkes Kolon		
Gesamtpopulation	19,4	33,3	1,55	<0,0001
Cetuximab	16,4	36,0	1,87	<0,0001
Bevacizumab	24,5	31,4	1,32	0,01

Quelle: Venook AP et al., Abstract 3504

CALGB 80405: Interaktion zwischen Antikörper und Primumlokalisation

Antikörper	Primumlokalisation	p (LOG rank)
CET vs. BEV, OS und PFS	links	0,0051
	rechts	
CET vs. BEV, OS-Vorteil, HR	Links 0,82	0,001
	Rechts 1,26	0,08

OS=Gesamtüberleben, PFS=progressionsfreies Überleben

Quelle: Venook AP et al., Abstract 3504

wurden im Vorjahr vorgestellt, in der Gesamtpopulation zeigte sich kein Unterschied zwischen Anti-EGFR- (OS 32 Monate, PFS 11,4 Monate) und Anti-VEGF-Therapie (OS 31 Monate, PFS 11,3 Monate).

27 Prozent (293 Patienten) der CALGB 80405-Population hatten ein rechtsseitiges Primum, 732 (68%) ein linksseitiges Karzinom. In diesem großen KRAS-Wildtyp(wt)-Kollektiv bestätigte sich ein signifikanter OS-Vorteil des linksseitigen Karzinoms (33 vs. 19 Monate) unabhängig von Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Therapie (siehe nebenstehende Tabelle). Besonders auffallend war die OS-Differenz von 20 Monaten bei einer Therapie mit CET (16 vs. 36 Monate).

Analog verhielt sich das PFS, es betrug beim linksseitigen 11,7 vs. 8,9 Monate bei rechtsseitigem Primum. Das PFS der Patienten, die bei linksseitiger Primumlokalisation CET erhielten, lag statistisch signifikant höher (12,4 vs. 7,8 Monate; p<0,0001). Für mit BEV behandelte Patienten zeigte sich ein numerischer Unterschied ohne Signifikanz (11,2 vs. 9,6 Monate). Die Tabelle unten links zeigt die Interaktion zwischen der Art des Antikörpers und der PL. Bei linksseitigem Primum ist die CET-basierte Therapie der BEV-Kombination statistisch signifikant überlegen, umgekehrt zeigt sich beim rechtsseitigen Karzinom ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die BEV-basierte Therapie.

Take Home Messages Kolorektalkarzinom

- Momentan können keine definitiven Rückschlüsse gezogen werden, ob die Primumlokalisation für die Wahl des Antikörpers in der Erstlinie bei All-RAS-wt-Tumoren ausschlaggebend ist.
- Die Primärlokalisation stellt derzeit neben Alter, Performance Status, Erkrankungsstadium, Patientenpräferenz und molekularen Markern (RAS, BRAF) einen zusätzlichen Faktor für die Therapie-wahl dar.
- Speziell beim linksseitigen Karzinom sollte nach Diskussion über Nebenwirkungen und Benefit die Sequenz überdacht werden und der primäre Einsatz von CET plus FOLFIRI bevorzugt werden. Beim rechtsseitigen Primum ist die Datenlage zu wenig robust um die Wahl des Biologikums zu bestimmen.
- Zur Immuntherapie liegen spannende, zukunftsweisende Resul-tate vor, die in randomisierten Phase-III-Studien bestätigt wer-den müssen.

Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Venook schlussfolgert daher, dass die PL in der CALGB-80405-Studie sowohl prognostisch als auch prädiktiv ist.

Die Analysen aus CALGB 80405 untermauern die Daten aus der FIRE-3-Studie, in der Patienten mit RAS-wt-Tumoren in der Erstlinie FOLFIRI plus CET oder BEV erhielten. Im Gegensatz zur CALGB-80405 zeigte die Behandlung mit FOLFIRI/CET einen absoluten OS-Benefit von 7,5 Monaten gegenüber dem BEV-Arm. Heinemann et al. konnten bereits am ASCO 2014 (*Abstract 3600*) für die CET-Therapie eine absolute Differenz von 20 Monaten zwischen rechts- und linksseitigem Primum zeigen (18,2 vs. 38,3 Monate), die Auswertung für den BEV-Arm war aufgrund zu geringer Patientenzahl nicht konklusiv.

Für Venook liegt die Ursache für das unterschiedliche Verhalten im embryonalen Ursprung. Das rechte Kolon entwickelt sich aus dem mittleren, das linke aus dem äußeren Keimblatt. Die Bedeutung

der PL ist somit eher als Surrogat für differierende biologische Eigenschaften zwischen rechts- und linksseitigem Karzinom zu sehen: Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass rechtsseitige Karzinome häufiger mikrosatelliteninstabil, in einem höheren Prozentsatz BRAF-mutiert und hypermethyliert sind. Sie werden häufiger bei Frauen beobachtet, treten in höherem Alter auf, entwickeln sich regelmäßig in sessilen Polypen und weisen eher eine siegelringzellige bzw. muzinöse undifferenzierte Histologie auf. Die Diagnose wird, bedingt durch verzögerte Symptome, in späteren Stadien gestellt, typisch ist eine Peritonealkarzinose.

Es handelt sich also weniger um die Frage rechts oder links, vielmehr liegen biologische Unterschiede vor, die es weiter zu evaluieren gilt. Die vorliegende Analyse der CALGB ist retrospektiv, nur Erstliniendaten von KRAS(codon 12/13)-wt-Tumoren wurden ausgewertet. Molekulare Informationen zu diesem selektionierten Patientengut liegen nicht vor, sodass ein genereller Rückschluss auf die Gesamtpopulation des metastasierten CRC nicht möglich ist. Weitere Daten betreffend Patientencharakteristik, Therapiedauer und -sequenz sind erforderlich, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können.

Umfassende genetische Analysen der vorhandenen Gewebe aus bisherigen Phase-II/III-Studien (z.B. PEAK, Crystal, FIRE 3, CALGB, OPUS, COIN), die Anti-EGFR und Anti-VEGF miteinander verglichen, werden empfohlen. In zukünftigen Studien sollte die PL ein Stratifikationskriterium darstellen.

Immuntherapie

Beim CRC wird derzeit versucht, Subgruppen zu definieren, die von einer Immuntherapie profitieren. Die Bemühungen stehen noch am Anfang, in Chicago wurden vorläufige Ergebnisse aus frühen Phase-I/II-Studien vorgestellt.

Bei etwa vier Prozent der Kolorektalkarzinome findet sich ein hoher Anteil instabiler Mikrosatelliten (MSI-H-Status), der mit erhöhter Quantität tumorinfiltrierender T-Lymphozyten (TIL) und Überexpression von Checkpoint-Rezeptoren und deren Liganden (PD-1 und PD-L1) einhergeht. Die Kombination eines PD-1-Antikörpers mit einem CTLA-4-Antikörper scheint vielverspre-

Salvage Therapie bei mCRC

Für die Behandlung des therapierefraktären metastasierten Kolorektalkarzinoms steht – neben Regorafenib – seit kurzem auch das orale Zytostatikum Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) zur Verfügung.

Die Zulassung basiert auf der internationalen Phase-III-Studie RECURSE, die eine Gesamtüberlebens (OS)verlängerung mit TAS-102 vs. Placebo, jeweils mit Best Supportive Care, zeigte (7,2 vs. 5,2 Monate, HR 0,69, $p < 0,0001$). Eingeschlossen wurden Patienten nach zwei oder mehr vorhergehenden Standardtherapien. Die häufigsten Nebenwirkungen unter TAS-102 waren Neutropenie, Nausea, Appetitminderung, Diarrhö, Fatigue und Anämie.

Mayer et al. präsentierten nun eine RECURSE-Subgruppen-Analyse von Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion. Ein signifikanter Überlebensbenefit mit TAS-102 wurde nur für Patienten mit normaler bzw. milder Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion nachgewiesen (Mayer RJ et al., *Abstract 3547*).

Weitere Ergebnisse zeigten eine Assoziation zwischen Grad-3/4-Neutropenien und dem Überlebensbenefit in der RECURSE-Studie, wobei keine Rolle spielen dürfte, ob Neutropenien nach dem ersten oder zweiten Zyklus bzw. später einsetzen. Um zu klären, ob wie vermutet, die Pharmakodynamik von Trifluridin mit der TAS-102-Wirksamkeit korreliert und ob eine Zyklusverzögerung die Wirksamkeit beeinträchtigt sind weitere Untersuchungen notwendig (Ohtsu A et al., *Abstract 3556*). Nishina et al. konnten nun in einer Phase-II-Studie zeigen, dass Patienten mit Grad-3/4-Neutropenie in Zyklus 1 und 2 einen OS-Benefit hatten gegenüber jenen, die keine Grad-3/4-Neutropenie entwickelten. Diese Daten lassen darauf schließen, dass in der klinischen Praxis hämatologische Nebenwirkungen für einen klinisch relevanten Benefit mit TAS-102 (wahrscheinlich) zu akzeptieren sind und auf adäquates Management zu achten ist (Nishina T et al., *Abstract 3557*).

chend und hat sich beim malignen Melanom bereits als Standard etabliert.

Michael Overman berichtete über Interimsresultate aus CheckMate-142, einer Phase-I/II-Studie, in der Nivolumab (Nivo) alleine oder in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab bei vorbehandelten metastasierten Patienten (\geq drei Vortherapien bei etwa 50%) eingesetzt wird (*Abstract 3501*). Ausgewertet wurden bisher 70 Patienten im Nivo-Arm und 30 Patienten im Kombinationsarm. 25 (25%) bzw. neun (33%) Patienten erreichten eine partielle Remission (PR), bei etwa der Hälfte der Patienten wurde eine langdauernde Krankheitsstabilisierung bis zu einem Jahr beobachtet.

Nach sechs Monaten waren 46 vs. 66 Prozent progressionsfrei, das 9-Monate-OS betrug 65 vs. 85 Prozent. Die Daten erlauben aufgrund der geringen Zahlen und fehlender Randomisierung keinen Rückschluss, ob eine Mono- oder Kombinationstherapie effektiver ist.

Typische Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Nausea, Pruritus, Fatigue waren im Kombinationsarm erwartungsgemäß höher (3 bzw. 13,3% toxisitätsbedingte Therapieabbrüche).

Ähnlich positive Hinweise auf Effizienz einer Immuntherapie bei MSI-H-Karzinomen wurden bereits am ASCO 2014 von Le et al berichtet. Vorgestellt wurden 13 Patienten aus der KEYNOTE-016-Studie. 62 Prozent erreichten mit Pembrolizumab eine PR, 30 Prozent eine dauerhafte Krankheitsstabilisierung.

Dr. Michael Overman, MD Anderson Cancer Center, Texas, USA, schloss in seiner Zusammenfassung auf ermutigende Wirksamkeit beider Therapien bei MSI-H-Tumoren und empfahl die weitere Evaluierung.

Prof. Dr. Johanna Bendell, Sarah Cannon Forschungsinstitut, Nashville, USA, stellte eine Phase-Ib-Dosisescalations- und Kohortenexpansionsstudie mit Cobimetinib, einem MEK-1/2-Inhibitor in Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab vor (*Abstract 3502*). Der überwiegende Teil metastasierter CRC ist mikrosatellitenstabil (MSS) bzw. hat einen geringen Anteil instabiler Mikrosatelliten (MSI-L) und profitiert somit kaum von Checkpoint-Inhibitoren. Grundlage der Studie ist, dass die Hemmung von MEK-1 zu einer vermehrten Expression von MHC-I an Tumorzellen führt und die T-Zellinfiltration im Tumor erhöht, wodurch die PD-L1 Blockade effektiver sein sollte.

Resultate von 23 Patienten mit vorbehandeltem CRC wurden präsentiert. Bemerkenswert ist, dass drei von vier Respondern einen MSS oder MSI-L Status aufwiesen. Das 6-Monate-OS betrug 72 Prozent, vor allem die Stabilisierungen erwiesen sich als langdauernd, wie es Immuntherapien konsistent zeigen. Ein Zusammenhang der Wirksamkeit mit der PD-L1-Expression konnte nicht festgestellt werden. Das Toxizitätsprofil war tolerabel, allerdings führten Cobimetinib-Nebenwirkungen bei 17 Prozent zum Therapieabbruch. In der Conclusio berichtete Bendell dass bereits eine Phase-III-Studie initiiert wurde. <



Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser
Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Take Home Message Radioonkologie

Bei Patienten mit einem Rektumkarzinom gibt es neue Denkansätze und Empfehlungen – auch klinische T2-Tumore sollten zuerst vorbestrahlt werden, damit man nur noch lokal nachreseziern muss.



Prim. Univ.-Doz. Dr.
Annemarie Schratzer-
Sehn und OA Dr. Claudia
Steffal

Institut für Radioonkologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Take Home Messages Lebermetastasen und -karzinom

- Im Bereich resektabler kolorektaler Lebermetastasen ist eine Analyse des Liver Met Survey hervorzuheben (*Hosokawa I et al., Abstract 3526*). Diese Registerstudie analysierte 21.072 Resektionen im Zeitraum 2000 bis 2015 und bestätigte, dass bei Patienten mit **solitärer, rechtsseitiger Metastase unter 3cm möglichst parenchym sparende Operationen** den Standard darstellen sollten.
- Zur Situation initial nicht resektabler Metastasen wurden drei Arbeiten zur Triplet-Therapie mit FOLFIRINOX bzw. FOLFOXIRI vorgestellt. Die **Dreier-Kombination zeigte erhöhte Raten an sekundären R0/R1-Resektionen** sowie einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil verglichen mit einer Zweifach-Chemotherapie (FOLFIRI oder FOLFOX4). Bei synchron metastasiertem Rektumkarzinom konnte nach vier Monaten FOLFOXIRI eine Krankheitskontrollrate von 94 Prozent erreicht werden.
- Im Bereich **hepatozelluläres Karzinom** verglich eine retrospektive Studie transarterielle Chemoembolisation mit stereotaktischer Bestrahlung (*Sapir E et al., Abstract 4087*). Bei ein bis zwei Läsionen zeigte die Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle bei gleichem Gesamtüberleben. Bis zum Vorliegen von prospektiven Studien stellt daher eine **Bestrahlung eine gute Alternative zu einer Embolisation** dar, wenn diese nicht möglich ist.



Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaczirek
Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

Die neuen Sarkom-Studien

Von Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz

Ewing-Sarkom

Bei Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom zeigte sich eine **autologe Knochenmarkstransplantation nach Busulfan-Melphalan (BuMel)-Konsolidierung** deutlich überlegen gegenüber einer Standardchemotherapie (*Whelan J et al., Abstract 11000*). 216 Patienten erhielten nach einer Induktionschemotherapie randomisiert Busulfan-Melphalan und eine Stammzelltransplantation (n=109) oder sieben Zyklen Vincristin-Actinomycin-

D-Ifosfamid (VAI, n=107). Das ereignisfreie Überleben (EFS) nach drei Jahren lag bei 67 vs. 53 Prozent (HR 0,64; p=0,024), das Gesamtüberleben bei 78 vs. 70 Prozent (HR 0,6; p=0,019) in der BuMel- vs. VAI-Gruppe. Der Benefit war konsistent in fast allen Subgruppen. Ein hohes Risiko lag vor, wenn mehr als zehn Prozent vitale Tumorzellen nach der Induktionschemotherapie nachweisbar waren oder das initiale Tumolvolumen $\geq 200\text{ml}$ betrug. Angesichts dieser Daten sollte für selektierte Hochrisiko-Patienten mit

ASCO-Studiendaten bei Weichteil- und Knochensarkomen

Abstract	n	Population	Therapie	Ergebnis	p	
Ewing-Sarkom						
<i>Whelan et al., Abstract 11000</i>	216	Lokalisiert, hohes Risiko	BuMel + KMT vs. VAI	EFS: 67 vs. 53%	0,024	
<i>Dirksen et al., Abstract 11001</i>	265	Pulmonale Metastasierung	BuMel + KMT vs. VAI + WLI	EFS: 55 vs. 51%	0,24	
<i>Mora et al., Abstract 11002</i>	43	Hochrisiko (HR)*- vs. Standardrisiko (SR)	mP6, Resektion, Bestrahlung; Bei HR zusätzlich 2 Fensterzyklen Gemcitabin-Docetaxel + Erhaltungstherapie bei OR	4-Jahres-EFS: 27 vs. 67%	0,0028	
Weichteilsarkom (STS)						
<i>Penel et al., Abstract 11003</i>	181	Vorbehandeltes, fortgeschrittenes STS	Regorafenib vs. Placebo	PFS: LMS: 3,7 vs. 1,8 SYN: 5,6 vs. 1 LIPO: 1,1 vs. 1,7 OTS: 2,9 vs. 1 OS, gepoolt LMS+SYN+OTS: 13,4 vs. 9 Mo	0,005 <0,00001 0,7 0,006 0,06	
<i>Schmoll et al., Abstract 11004</i>	90	Refraktäres, vorbehandeltes STS	Pazopanib + Gemcitabin vs. Pazopanib	12-Wo-PFS: 74 vs. 55%	0,006	
<i>Chi et al., Abstract 11005</i>	154	Refraktäres, fortgeschrittenes STS	Anlotinib	12-Wo-PFS: 57,23% mPFS: 5,63 Mo		
<i>George et al., Abstract 11007</i>	12	Metastasiertes uterines LMS	Nivolumab	Kein objektives Ansprechen		
Weichteil-/Knochensarkom (BS)						
<i>Tawbi et al., Abstract 11006</i>	75	Fortgeschrittenes STS und BS	Pembrolizumab	Subtyp	PR	SD
				LMS	0/10	6/10
				UPS	4/9	3/9
				LIPO	2/9	4/9
				SYN	1/9	2/9
				Osteo-S	1/19	5/19
				CS	1/6	2/6
Ewing-S	0/13	2/13				

*hohes Risiko=Fernmetastasierung oder Tumormanifestation im Becken bzw. der Wirbelsäule bei lokalisierter Erkrankung, oder Metastasen im Knochenmark
BuMel=Busulfan-Melphalan, CS=Hochgradiges/dedifferenziertes Chondrosarkom, EFS=ereignisfreies Überleben, KMT=Knochenmarkstransplantation, LMS=Leiomyosarkom, LIPO=Liposarkom, Mo=Monate, mP6=Cyclophosphamid, Pirarubicin, Vincristin, Ifosfamid, Etoposid, OR=objektives Ansprechen, OTS=andere Weichteilsarkomtypen, OS=Gesamtüberleben, OsteoS=Osteosarkom, PFS=progressionsfreies Überleben, PR=partielles Ansprechen, SD=Krankheitsstabilisierung, UPS=undifferenziertes pleomorphes Sarkom, VAI=Vincristin-Actinomycin-D-Ifosfamid, WLI=Bestrahlung der gesamten Lunge, Wo=Wochen

lokalisiertem Ewing-Sarkom künftig eine autologe Knochenmarkstransplantation zumindest diskutiert werden.

Bei Patienten mit pulmonal metastasiertem Ewing-Sarkom brachte eine Konsolidierungstherapie und autologe Knochenmarkstransplantation gegenüber einer Standardchemotherapie plus Bestrahlung der Lunge (VAI-WLI) keine signifikanten Vorteile im EFS und OS (*Dirksen U et al., Abstract 11001*). Alle Patienten erhielten zuvor eine Standard-Induktionstherapie. Auch die Analyse der Subgruppen brachte keine signifikanten Unterschiede, zeigte aber, dass Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Induktionstherapie (>30% Tumorzellen im OP-Präparat) besser auf VAI-WLI ansprachen. In Folge dieser Daten sollte jedoch eine Knochenmarkstransplantation bei dieser Patientengruppe nicht gänzlich ausgeschlossen werden und insbesondere Patienten mit kompletter Remission nicht vorenthalten werden.

Mora et al. prüften den Einsatz von **Gemcitabin-Docetaxel (G-D)-Fensterzyklen zusätzlich zur Standardtherapie** von Ewing-Sarkompatienten mit hohem vs. Standard-Risiko (*Abstract 11002*). Alle 43 Studienteilnehmer erhielten fünf Zyklen des mP6-Protokoll (Cyclophosphamid, Pirarubicin, Vincristin, Ifosfamid, Etoposid), wurden nach dem dritten Zyklus einer Resektion und nach dem fünften einer Bestrahlung unterzogen. Bei Hochrisiko(HR)-Patienten erfolgte zusätzlich eine Therapie mit zwei Fensterzyklen G-D und bei objektivem Ansprechen auch eine G-D-Erhaltungstherapie. Ein hohes Risiko war definiert mit Fernmetastasierung oder einer Tumormanifestation im Becken bzw. der Wirbelsäule bei lokalisierter Erkrankung, oder Metastasen im Knochenmark. Das G/D-Regime resultierte in einem objektiven Ansprechen von 70 Prozent der HR-Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im 4-Jahres-EFS bei Hochrisiko vs. Standardrisiko (27 vs. 67%, $p=0,0028$). Weiters wurde das Patientenalter als deutlich aussagekräftiger prognostischer Faktor identifiziert als die Risikoklassifizierung.

Weichteilsarkom

Deutlich besser als erwartet fielen die Ergebnisse der REGOSARC-Studie beim metastasierten Weichteilsarkom aus: Eine gepoolte Analyse zeigte trotz hoher Crossover-Rate eine numerische OS-Verlängerung von **Regorafenib** vs. Placebo bei nicht adipozytischen Sarkomen (13,4 vs. 9; $p=0,06$; *Penel N et al., Abstract 11003*). Diese randomisierte Phase-II-Studie wurde in Kooperation zwischen der Sarcoma Platform Austria und der Groupe Sarcome Francais durchgeführt und untersuchte Patienten mit Weichteilsarkom nach Doxorubicin-Vorbehandlung. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und eine numerische OS-Verlängerung in den Gruppen der Leiomyosarkome (PFS 3,7 vs. 1,8 Monate), Synovialsarkome (PFS 5,6 vs. 1 Monate, $p<0,00001$) und „anderen Sarkomtypen“ (PFS 2,9 vs. 1 Monate, $p=0,006$). Bei Patienten mit Liposarkomen waren keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen feststellbar. Eine gepoolte Analyse der nicht-adipozytischen Sarkome bestätigte die signifikante PFS-Verlängerung (4 vs. 1 Monate, $p<0,0001$) und numerische OS-Verlängerung (13,4 vs. 9 Monate, $p=0,06$). Die Differenz von immerhin viereinhalb Monaten, bei 82-prozentiger Crossoverrate, ist aber eindeutig als Zeichen der guten Wirksamkeit von Regorafenib in den genannten Subgruppen zu werten.

Pazopanib plus Gemcitabin verlängerte das PFS gegenüber Pazopanib bei mit Anthrazyklinen vorbehandeltem Weichteilsarkom. Zu diesem Ergebnis kam eine 1:1-randomisierte Phase-II-Studie mit 86 Patienten (*Schmoll HJ et al., Abstract 11004*). Der primäre Endpunkt, das PFS nach 12 Wochen, belief sich auf 74 vs. 55 Prozent ($p=0,006$) im Kombinations- vs. Monotherapie-Arm. Das mediane PFS lag bei 5,6 vs. zwei Monaten ($p=0,02$), das Gesamtüberleben bei 1,31 vs. 11,2 Monaten ($p=0,89$). Kritikpunkte an dieser Studie sind allerdings der Einschluss von adipozytischen Sarkomen sowie der Vergleich gegen eine zu schwache Standardtherapie. Der in China verwendete Tyrosinkinasehemmer **Anlotinib** erzielte bei Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom ein 12-Wochen-PFS von 57 Prozent, wie eine einarmige Phase-II-Studie zeigte (*Chi Y et al., 11005*). Das mediane PFS lag bei 5,63 Monaten. Diese Ergebnisse sind mit denen von Pazopanib in der PALETTE-Studie vergleichbar.

Immuntherapie und Marker

Eine multizentrische Phase-II-Studie demonstrierte die Wirksamkeit der PD-1-Blockade mit **Pembrolizumab** bei bestimmtem fortgeschrittenen Weichteil- und Knochen-Sarkomen (*Tawbi HAH et al., Abstract 11006*). Vielversprechende Response-Raten zeigten sich bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (partielles Ansprechen, PR: 4/10; Stabilisierung, SD: 3/10) und adipozytischen Sarkomen (PR 2/10, SD: 4/10). Interessante Ergebnisse konnten auch beim Synovialsarkom (PR 1/10, SD 2/10), Hochrisiko- bzw. dedifferenziertem Chondrosarkom (PR 1/10, SD 2/10) und Osteosarkom (PR 1/10, SD: 5/10) erzielt werden. Pembrolizumab (200mg) wurde alle drei Wochen verabreicht und es erfolgten serielle Biopsien. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen sind weitere Untersuchungen in den genannten Subgruppen gerechtfertigt.

Eine Phase-II-Studie mit dem anti-PD1-Antikörper **Nivolumab** beim metastasierten uterinen Leiomyosarkom konnte kein objektives Ansprechen demonstrieren. Insgesamt zwölf mit Chemotherapie vorbehandelte Patientinnen hatten alle zwei Wochen Nivolumab erhalten (*George S et al., Abstract 11007*).

Toulmonde und Kollegen untersuchten die Expression und prognostische Relevanz von immunologischen Markern bei Weich-

Take Home Messages

- Eine autologe Knochenmarkstransplantation ist bei Hochrisiko-Ewing-Sarkom einer Standardchemotherapie überlegen, bei pulmonal metastasiertem Ewing-Sarkom ist das nicht der Fall.
- Das Patientenalter hat beim Ewing-Sarkom mehr prognostische Aussagekraft als die Risikoklassifizierung.
- Regorafenib vs. Placebo verlängerte das Überleben bei metastasiertem Weichteilsarkom (nicht signifikant) um über vier Monate.
- Pembrolizumab erzielte vielversprechende Response-Raten bei undifferenzierten pleomorphen sowie adipozytischen Sarkomen.
- Nivolumab zeigte kein Ansprechen beim metastasierten uterinen Leiomyosarkom.
- Bei Weichteilsarkomen mit genetischer Komplexität ist die Expression von Kynurenin mit verlängertem Überleben assoziiert.

teilsarkomen mit genomischer Komplexität (*Abstract 11008*). Nach Auswertung von 328 Patienten wurden folgende Zusammenhänge gesehen: Kynurenin, Kyn, war in 59 Prozent der Proben exprimiert und mit längerem Gesamtüberleben assoziiert. Indolamin-pyrrol-2,3-Dioxygenase, Ido1, war häufiger bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen und Myxofibrosarkomen als bei Leiomyosarkomen exprimiert (48 vs. 30%, $p=0,01$). PD-L1 (Expression bei 19,5%) zeigte keine Assoziation mit der Prognose, was mit zuvor publizierten Daten übereinstimmt (*D'Angelo SP et al., Hum Pathol 2015*).

Gastrointestinale Stromatumore

Als erste Substanz erzielte **Crenolanib** klinische Aktivität in einer Dosisfindungsstudie bei vorbehandelten, fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren mit der D842V-Mutation in

Exon 18 (*Von Mehren M et al., Abstract 11010*). Patienten mit dieser Mutation sind resistent gegenüber verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren. Eine randomisierte Studie, an der auch die Austrian Sarcoma Platform beteiligt ist, wird derzeit initiiert (NCT01243346). <



Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz
Universitätsklinik für Innere Medizin I, CCC Vienna

Neues zu Zervix- und Ovarialkarzinom

ASCO-Guidelines zum invasiven Zervixkarzinom

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) gab erstmals eine ressourcenorientierte Leitlinie zur Therapie des invasiven Zervixkarzinoms heraus (*Chuang LT et al., JGO 2016; open access*). Die darin enthaltenen Behandlungsempfehlungen (Übersicht in der Tabelle unten) nehmen Bezug auf die Verfügbarkeit von Ressourcen, wobei die vier Versorgungsebenen „grundlegend“, „limitiert“, „erweitert“ und „maximal“ unterschieden werden. Die Guidelines bieten für jedes Setting und jedes Tumorstadium evidenzbasierte Empfehlungen der unter den jeweiligen Bedingungen optimalen Therapie und Palliativversorgung. „Unabhängig von den Ressourcen sollten Gesundheitsdienstleister immer danach streben, das höchste Versorgungs-Level zu gewährleisten“, so Dr. Jonathan S. Berek, Ko-Vorsitzender des multidiszi-

plinarer Arbeitskreises für Gynäkologie und Geburtshilfe. Die Guidelines bieten für jedes Setting und jedes Tumorstadium evidenzbasierte Empfehlungen der unter den jeweiligen Bedingungen optimalen Therapie und Palliativversorgung.

„Unabhängig von den Ressourcen sollten Gesundheitsdienstleister immer danach streben, das höchste Versorgungs-Level zu gewährleisten“, so Dr. Jonathan S. Berek, Ko-Vorsitzender des multidiszi-

Invasives Zervixkarzinom: Ressourcen-stratifizierte Guidelines

Ressourcenverfügbarkeit	Empfehlung
Grundlegend	
Stadium IA1 bis IVA, wenn keine Radiotherapie verfügbar	Option für extrafasziale Hysterektomie entweder alleine oder nach neoadjuvanter Chemotherapie
Stadium IV oder wiederkehrendes Zervixkarzinom	Empfehlung einer Monochemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin)
Limitiert	
Wenn keine Brachytherapie vorhanden ist	Empfehlung zur extrafaszialen Hysterektomie oder deren Modifikation für Frauen, die zwei bis drei Monate nach begleitender Radiochemotherapie verbleibenden Tumor aufweisen
Erweitert und maximal	
Stadium IB bis IVA	Chemo- und Radiotherapie gefolgt von Radiotherapie sind Standard. Mögliche Addition von niedrig dosierter Chemotherapie während der Radiotherapie, aber nicht auf Kosten einer verzögerten Radiotherapie wenn die Chemotherapie nicht verfügbar ist
Wenn Ressourcen verfügbar sind und keine kurative Therapie möglich ist	Palliative Radiotherapie zur Verminderung von Schmerzen und Blutungen
Bei begrenzten Ressourcen und persistierenden oder wiederkehrenden Symptomen	Einzelne oder kurz laufende Radiotherapie mit ggf. wiederholter Behandlung

Quelle: Chuang LT et al., JGO 2016; doi:10.1200/JGO.2016.003954

plinären ASCO-Experten-Panels, das die Guideline entwickelte. „Diese Guideline ist ein Anfang. Wir hoffen damit eine allgemeine Diskussion und Forschung in diesem Bereich auszulösen.“

Der Experte weist außerdem darauf hin, dass mindestens zwei Drittel der Zervixkarzinom-assoziierten Todesfälle bei Frauen auftreten, die nicht an einem regelmäßigen Screening teilnahmen. Ein verbessertes Screening sowie eine Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) könnten weltweit die Mortalität substantiell reduzieren.

HPV-Impfung

HPV-Screening, -Prävention und -Vakzinierung standen in einer Global Oncology Session im Fokus. Dr. Luisa Lina Villa, Santa Casa de São Paulo Medical School, Brasilien, betonte in ihrem Vortrag den Nutzen einer universellen, prophylaktischen HPV-Vakzinierung, um HPV-induzierte Tumore bei Frauen und Männern zu reduzieren (<http://meetinglibrary.asco.org/content/123437?media=vm>). In Ländern mit einem nationalen Impfprogramm, wie Australien, Belgien, Dänemark oder Neuseeland wurde bereits eine Reduktion von HPV-Infektionen, Genitalwarzen und Zervix-Dysplasien erzielt.

Neben effektiven Impfprogrammen für Kinder von neun bis 14 Jahren, gefolgt von opportunistischer Impfung bis 25 und lebenslangen zytologischen Untersuchungen oder HPV-Tests, nennt Villa das sogenannte FASTER-Konzept als Möglichkeit, Zervixkarzinome weiter und schneller zu reduzieren. Dieses von Bosch et al. publizierte Modell sieht vor, zusätzlich Frauen im Alter von 25 bis 45 Jahren zu impfen sowie ab einem Alter von 30 Jahren lebenslang zwei bis drei HPV-Tests durchzuführen (Bosch FX et al., *Nature Rev Clin Oncol* 2015; 13: 119–32).

Weiters fordert die Expertin, auch Risikogruppen wie etwa Migranten in Impfprogramme zu integrieren. Zudem sei eine Vakzinierung von Personen mit einer Vorgeschichte von HPV-assoziierten Krebserkrankungen notwendig.

Benefit mit i.p.-Chemotherapie bei Ovarialkarzinom

Beim epithelialen Ovarialkarzinom, Stadium IIB-IV, verringerte eine zusätzliche intraperitoneale (i.p.) Chemotherapie die Progressionsrate nach neun Monaten auf 23,3 im Vergleich zu 42,2 Prozent ($p=0,03$) bei ausschließlicher intravenöser (i.v.) Chemotherapie (Mackay H et al., *Abstract LBA5503*). Der Großteil (82%) der

Take Home Messages zum Zervixkarzinom

- Zum Zervixkarzinom gab es am heurigen ASCO Meeting keine neuen Studienergebnisse bezogen auf neue Therapiemodalitäten.
- Besondere Aufmerksamkeit wurde der **Umsetzung der HPV-Impfung in Form des neuen 9-fach-Impfstoffes** gelegt. Es wird festgehalten, dass mit dieser Impfung HPV-assoziierte Krebserkrankungen, vor allem das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen mit sehr hoher Wirksamkeit verhindert werden könnten. Es ergeht daher auch die Forderung an die Gesellschaft, die Ärzteschaft und die Politik alles zu unternehmen, um die Durchimpfungsrate der Jugendlichen und Kinder zu steigern. In Österreich wird ab Herbst 2016 dankenswerterweise der neue 9-fach-Impfstoff den bisherigen Impfstoff ersetzen.
- Als weiterer Schwerpunkt wurde eine erstmals erstellte **Leitlinie zur Therapie des invasiven Zervixkarzinoms** von der American Society of Clinical Oncology verabschiedet. Angepasst an die verfügbaren Ressourcen der Länder wird darin die operative, strahlentherapeutische und medikamentöse Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms dargestellt.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda
Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung
Krankenhaus Hietzing, Wien

insgesamt 275 in diese Studie eingeschlossenen Frauen wies ein Tumorstadium IIIC auf mit einer Metastasierung in den Intraperitonealraum. Alle Patientinnen hatten eine neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie gefolgt von einer Debulking-Operation erhalten. Danach erfolgte eine Randomisierung zu einer kombinierten i.p./i.v.-Chemotherapie vs. iv.-Chemotherapie alleine. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unterschied sich mit 12,5 vs. 11,3 Monaten nicht signifikant (i.v./i.p. vs. iv.; $p=0,27$). Das Gesamtüberleben lag bei 59,3 vs. 38,1 Monaten (HR 0,8, $p=0,4$). Die Rate an schweren Nebenwirkungen war bei Frauen mit zusätzlicher intraperitonealer Chemotherapie numerisch erhöht (16 vs. 23%). <

Prostatakarzinom: Mehr Therapie ist nicht unbedingt besser

Von Prim. Priv.-Doz. Dr. Anton Ponholzer

Lokalisiertes Hochrisiko-Karzinom

Die neoadjuvante Zugabe von Enzalutamid zu Abirateron und einem LHRH-Analogen (LHRHa) über 24 Wochen bei Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom führte weder zu einer Verbesserung des pathologischen Tumorstadiums noch zu ei-

ner Reduktion des Tumolvolumens (Efstathiou E et al., *Abstract 5002*). Infolge einer 2:1-Randomisierung von 65 Patienten zu Enzalutamid, Abirateron und LHRHa vs. Abirateron und LHRHa alleine erreichten 30 vs. 52 Prozent ein niedrigeres Tumorstadium ($\leq pT2N0$, primärer Endpunkt). Die Dreifachkombination war zu-

Take Home Messages

- Die neoadjuvante Zugabe von Enzalutamid zu Abirateron und einem LHRH-Analogen bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom konnte das Tumorstadium nicht verbessern und erhöhte die Toxizität.
- Patienten, mit metastasiertem Prostatakarzinom, sollte eine Kombination aus Docetaxel und Androgendeprivations-Therapie in der Erstlinie angeboten werden, wenn sie fit genug dafür sind.
- Cabazitaxel ist gegenüber Docetaxel in der Erstlinie des kastrationsresistenten mPC nicht überlegen. Docetaxel bleibt die Standardtherapie.
- Sechs Injektionen Radium-223 verlängern das Überleben bei kastrationsresistentem, ossär metastasiertem PC. ECOG-Performance-Status, Hb- und PSA-Wert sind Kriterien dafür, ob ein Patient sechs Zyklen erhalten kann.

dem mit einer höheren Inzidenz an Hypertonie, Hitzewallungen und Fatigue assoziiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass mehr Therapie nicht immer mehr hilft. Es ist daher nicht sinnvoll, den Ansatz der Dreifach-Hormontherapie weiterzuverfolgen.

Metastasierte, Hormontherapie-naive Erkrankung

Allen Patienten, mit metastasiertem Prostatakarzinom, sollte eine Kombination aus Docetaxel und Androgendeprivations-Therapie (ADT) in der Erstlinie angeboten werden, wenn sie fit genug dafür sind. Das wurde basierend auf den Daten der Phase-III-Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG-AFU 15 in einer State-of-the-Art-Lecture klar festgehalten und ist konsistent mit internationalen Guidelines (ESMO, NCCN, EAU). Nachdem mit Docetaxel plus ADT vs. ADT alleine ein Überlebensvorteil gezeigt worden war, präsentierten Patrick-Miller und Kollegen nun eine Auswertung zur Lebensqualität (*Abstract 5004*): Zwar führte ADT plus Docetaxel nach drei Monaten zu Einbußen in der Lebensqualität, allerdings konnte nach zwölf Monaten ein Benefit für die Kombination vs. ADT alleine gezeigt werden.

Unklar ist derzeit, welche Therapie nach einer Progression in dieser Population einzusetzen ist. Eine Docetaxel-Rechallenge wurde in einer retrospektiven Analyse mit nur limitierter Aktivität assoziiert (*Lavaud P et al., Abstract 5080*).

Metastasierte, kastrationsresistente Erkrankung

Cabazitaxel erwies sich gegenüber Docetaxel als nicht überlegen in der Erstlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, wie die Phase-III-Studie FIRSTANA zeigte (*Sartor AO et al., Abstract 5006*). 1.168 Patienten erhielten 1:1-randomisiert Cabazitaxel 20 (C20) oder 25mg/m² (C25) vs. Docetaxel 75mg/m² (D75) jeweils dreiwöchentlich und in Kombination mit Prednison. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiarmen und belief sich auf 24,5 (C20) 25,2 (C25) und 24,3 Monate (D75). Eine signifikante Überlegenheit von C25 gegenüber Docetaxel wurde nur für das Tumorsprechen nachgewiesen (41,6 vs. 30,9%, p=0,0370). Allerdings war die höhere Cabazitaxel-Dosis

auch toxischer als Docetaxel: so kam es bei 60,1 vs. 46 Prozent (C25 vs. D75) der Patienten zu Nebenwirkungen im Ausmaß von Grad 3-4. Insbesondere febrile Neutropenie, Diarrhö und Hämaturie waren im C25-Arm häufiger als im Docetaxel-Arm. Angesichts dieser Daten sieht ein Großteil der Onkologen derzeit keinen Platz für Cabazitaxel in der Erstlinie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Auch wenn die Wirksamkeit von Cabazitaxel gezeigt wurde, bleibt Docetaxel die Standardtherapie.

Eine weitere Studie mit 1.200 Patienten nach Progression unter Docetaxel demonstrierte, dass C20 gegenüber C25 hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht unterlegen war, gleichzeitig aber die Sicherheit verbesserte (*De Bono JS et al., Abstract 5008*). Beide Dosierungen wurden dreiwöchentlich eingesetzt. Im Gesamtüberleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiarmen (C20 vs. C25: 13,4 vs. 14,5 Monate). Zu Nebenwirkungen von Grad 3-4 kam es bei 39,7 vs. 54,5 Prozent der Patienten (C20 vs. C25). Aus meiner Sicht spricht nach diesen Ergebnissen nichts dagegen, die niedrigere Dosierung in der Zweitlinie auch in die Praxis zu implementieren.

Sechs Injektionen Radium-223 bewirkten bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen eine Gesamtüberlebensverlängerung von 3,6 Monaten gegenüber Placebo (*Parker C et al., N Engl J Med 2013*). Patienten, die fünf bis sechs Injektionen erhielten, hatten signifikant bessere Ergebnisse als jene, die vorzeitig die Therapie abbrachen. Saad et al. zeigten nun, dass Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung und jene, die früher Radium-223 erhalten, eher alle sechs Zyklen bekommen können (*Abstract 5082*). Prädiktiv für den Abschluss aller Zyklen sind ein ECOG-Performance Status von 0-1, Hämoglobin $\geq 10\text{g/dL}$, PSA $< 141\mu\text{g/L}$ und keine oder milde Knochenschmerzen. Radium-223 sollte daher nicht zu spät begonnen werden und ein wichtiges Kriterium für den Therapiestart ist, ob der Patient alle sechs Zyklen erhalten kann. Bei Patienten mit viszeraler und ossärer Metastasierung laufen derzeit mehrere Studien zu Radium-223-Kombinationstherapien, u.a. mit Abirateron und Enzalutamid, deren Ergebnisse erwartet werden. <



Prim. Priv.-Doz. Dr. Anton Ponholzer

Abteilung für Urologie und Andrologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien

Blasenkrebs: Erste Ergebnisse mit Immuntherapie in Erstlinie

IMvigor 210 (NCT02108652) ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem urotheliales Karzinom, unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression. Die Patienten in der Studie wurden in zwei Kohorten eingeteilt. Die Kohorte 1 umfasste therapie-naive Patienten, bei denen eine Erstlinientherapie auf Platinbasis nicht in Frage kam. Die Resultate dieser Gruppe wurden auf dem ASCO erstmals vorgestellt (*Balar AV et al., Abstract LBA4500*). Die Kohorte 2, von der bereits am ASCO GU berichtet wurde, umfasste Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie weiter fortgeschritten war. Die Patienten erhielten 1.200mg Atezolizumab i.v. am ersten Tag von 21-Tages-Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Kohorte 1) oder bis kein klinischer Nutzen mehr erzielt wurde (Kohorte 2).

Die zwei primären Endpunkte der Studie waren die von einem Gremium gemäß den RECIST-Kriterien (V1.1) bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) und die vom Prüfarzt gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien beurteilte ORR. Sekundäre Endpunkte waren Ansprechdauer (mDOR), Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS) und Sicherheit. Die Patienten wurden nach histologischem Befund, früheren Therapielinien und PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) ausgewählt: IC 2/3 – mittel und hoch; IC 1/2/3 – jegliche Expression; IC0 – keine Expression.

Die Ergebnisse für die Kohorte 1: Von den 119 auswertbaren Patienten erreichten 28 (24%) unter Atezolizumab ein objektives Ansprechen – unabhängig vom Ausmaß der PD-L1-Expression (ORR IC2/3: 28%, IC1/2/3: 25%, IC0: 21%). Acht Patienten (7%) erzielten ein komplettes Ansprechen. Von den Patienten mit Ansprechen waren 75 Prozent zum Zeitpunkt der Analyse (medianes Follow-up 14,4 Monate) noch nicht progredient - die mDOR noch nicht erreicht (*Balar AV et al., Abstract LBA4500*).

Die aktualisierten Ergebnisse für die Kohorte 2: Das Ansprechen von 71 Prozent der Patienten, die auf die Therapie angespro-

chen hatten, hielt auch nach einem medianen Follow-up von 17,5 Monaten an. Im Verlauf des Follow-ups wurden weitere Ansprechende – auch komplette – beobachtet. Auch in dieser Kohorte war die mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht (*Dreicer R et al., Abstract 4515*). <

Take Home Message

Den Höhepunkt der Tagung bildeten neue Studien im Bereich der Immuntherapie sowie gezielter Therapien, da diese immer wieder auf vielversprechende Ergebnisse bei eingeschränkt behandelbaren Krebsarten hoffen lassen.

Besonders eine Studie betreffend Blasenkrebs wird hierbei wahrscheinlich Einfluss auf meine Praxis nehmen und zwar jene betreffend die Anwendung des Anti-PD-L1-Immuntherapeutikums **Atezolizumab bei PatientInnen mit bisher unbehandeltem Blasenkrebs in fortgeschrittenem Stadium**, die für eine Standardbehandlung mit Cisplatin nicht in Betracht kommen (IMvigor 210, Kohorte 1). Dieser Studie zufolge bewirkte der Einsatz von Atezolizumab bei etwa einem Viertel der PatientInnen eine Rückbildung der Tumoren und ergab eine mediane Überlebensdauer von 14,8 Monaten.

Üblicherweise haben PatientInnen mit dieser Ausgangssituation eine Überlebensrate von neun bis zehn Monaten bei Einhaltung einer Platin-basierten Therapie. Nahezu die Hälfte der PatientInnen mit fortgeschrittenem Blasenkrebs ist jedoch zu schwach, um die bislang einzige bekannte lebensverlängernde Cisplatin-Behandlung zu erhalten. Für diese PatientInnen gibt es keine Standardtherapie. Ich finde es ermutigend zu sehen, dass neuartige Immuntherapeutika diesem erheblichen medizinischen Bedarf vielleicht nachkommen könnten.



Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Universitätsklinik für Urologie, CCC Wien, AKH und MedUni Wien

Hauttumore im Fokus

Von Univ.-Prof. Dr. Van Anh Nguyen

NRAS-mutiertes Melanom

NRAS-Mutationen treten bei ca. 20 Prozent der kutanen Melanome auf. Für NRAS-mutierte Melanome ist noch keine zielgerichtete Therapie zugelassen. In der Phase-III-Studie NEMO (NCT01763164) war der MEK-Inhibitor Binimetinib wirksamer als Dacarbazin (*Dummer R et al., Abstract 9500*). Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Primäranalyse mit 2,8 versus 1,5 Monaten mit Binimetinib länger als mit Chemotherapie. Patienten nach vorangegangener Immuntherapie schnitten besser ab (PFS 5,5 Monate) als jene ohne (2,8 Monate). Ansprech- und Krankheitskontrollraten waren mit Binimetinib besser, aber es konnte kein Einfluss auf das OS gezeigt werden, wenn auch die Daten noch nicht reif für die Auswertung sind. Binimetinib scheint der Immuntherapie unterlegen zu sein, hat aber Potenzial als Zweitlinien- bzw. Kombinationstherapie.

BRAF-V600-mutiertes Melanom

Im Update der Phase-III-Studie Combi-d (NCT01584648) wurde die überlegene Wirksamkeit der dualen Blockade gegenüber der BRAF-Inhibitor Monotherapie sowie die gute Verträglichkeit bestätigt (*Flaberty K et al., Abstract 9502*). Das Drei-Jahres-OS lag mit Dabrafenib-Trametinib bei 44 Prozent, das Drei-Jahres-PFS bei 22 Prozent. Das sind die längsten OS-Daten in einer Phase-III-Studie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren und 58 Prozent der Patienten stehen nach drei Jahren weiterhin unter Therapie. Das beste Ansprechen wurde bei Patienten mit normalem LDH-Wert und unter drei Metastasierungsstellen beobachtet (Drei-Jahres-OS 62%, Drei-Jahres-PFS 38%).

Immuncheckpoint-Therapien

Im Update der Phase-I-Studie KEYNOTE 001 (NCT01295827) mit einem Follow-up von 32 Monaten (*Robert C et al., Abstract 9503*) betrug das mediane OS mit Pembrolizumab bei therapienativen Patienten 32,2 Monate und das Drei-Jahres-OS 45 Prozent. Das Drei-Jahres-PFS wird mit 30 Prozent angegeben. Insgesamt 15 Prozent der Patienten hatten vollständige Remissionen. Bei 64 Prozent wurde die Therapie nicht fortgesetzt. In der Nachbeobachtung zeigten 97 Prozent davon weiterhin ein Ansprechen, bisher wurden nur zwei Patienten progredient.

Das Update der Phase-III-Studie KEYNOTE 006 (NCT01866319) mit Pembrolizumab versus Ipilimumab bestätigte die Überlegenheit des PD1-Antikörpers (*Schachter J et al., Abstract 9504*). Nach 23 Monaten Follow-up war das mediane OS in den Pembrolizumab-Armen nicht erreicht (Ipilimumab 16 Monate). Das Zwei-Jahres-OS wird mit 57 Prozent und das Zwei-Jahres-PFS mit ca. 20 Prozent angegeben.

Auch von der Phase-III-Studie CheckMate 067 (NCT01844505) – Ipilimumab versus Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab – wurde ein Update mit ≥ 18 Monaten Follow-up vorgestellt (*Wolchok J et al., Abstract 9505*). Die Überlegenheit der Kombination gegenüber den Monotherapien wurde bestätigt. Das PFS war bei

Patienten mit PDL-1-Expression im Kombinationsarm nicht erreicht, während es mit Nivolumab 22 Monate und mit Ipilimumab 3,9 Monate betrug. Bei Patienten ohne PDL-1 Expression lag das PFS bei 11,1 Monaten für Nivolumab plus Ipilimumab, bei 5,3 Monaten für Nivolumab und bei 2,8 Monaten für Ipilimumab. Die mediane Ansprechdauer war im Kombinationsarm nicht erreicht (Nivolumab 22,3 Monate, Ipilimumab 14,4 Monate). Die Kombination ist auch bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren wirksam. Anzumerken ist der gleichbleibend hohe Prozentsatz an schweren Grad-3/4-Nebenwirkungen.

In der Phase-II-Studie CheckMate 069 (NCT01927419, *Hodi FS et al., Abstract 9518*) zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass ein frühes Absetzen der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab aufgrund von Nebenwirkungen keinen Einfluss auf Ansprechen und Überleben im Vergleich zur Gesamtpopulation hatte. PD-1-Antikörper wirken auch bei akralen und Schleimhautmelanomen (*Munhoz RR et al., Abstract 9516*), aber nicht bei Aderhautmelanomen (*Tsai KK et al., Abstract 9507*).

Die Suche nach Biomarkern

Für die Immuntherapie des Melanoms wurden bislang nur prognostische, aber keine prädiktiven Biomarker gefunden. Eine Studie identifizierte klinische Biomarker: PD-1-Antikörper wirkten am schlechtesten bei Patienten mit Lebermetastasen, Frauen und Patienten unter 65 Jahren (*Nosrati A et al., Abstract 9514*).

Eine FACS-Analyse von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) aus Tumorgewebe (*Loo K et al., Abstract 9520*) findet bei einem Anteil von CTLA4⁺/PD1⁺/CD8⁺-TIL >20% gutes Ansprechen auf PD-1-Antikörper. Bei einem Anteil <20% ist das Ansprechen schlecht, was auf die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie hindeuten könnte.

Eine Studie untersuchte die Mutationslast in einem kleinen Genomstück mittels Next Generation Sequencing (*Johnson DB et al., Abstract 105*). Melanome mit einer hohen Mutationslast, hier im Speziellen zu erwähnen die NF1-Mutation, sprachen gut auf PD1-Antikörper an.

Merkelzell-Karzinom

PD-L1-Antikörper wie Avelumab wirkten in der Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647) auch als Zweitlinientherapie (*Kaufman H et al., Abstract 9508*). <



Univ.-Prof. Dr. Van Anh Nguyen

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Innsbruck