

10. Dezember 2014

DGHO 2014 - "Best of the year"

Eine Auswahl von Studienergebnissen, die einen entscheidenden Einfluss auf zukünftige Diagnostik und Therapien haben können, stellten Prof. Tim Brümmendorf, Aachen, und Prof. Martin Schuler, Essen, als "Best of the year" 2014 auf dem diesjährigen Kongress der DGHO in Hamburg vor.

Hämatologie

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Von immenser Bedeutung, so Brümmendorf, ist die Entdeckung einer neuen Treibermutation, die die molekulare diagnostische Lücke bei MPN schließt. Die Calreticulin(CALR)-Mutation im Exon 9 stellt für etwa 20-25% der Patienten mit einer essentiellen Thrombozythämie (ET) oder primären Myelofibrose (MF) einen neuen klonalen Marker dar, der sich mit der JAK-V617F-Mutation gegenseitig ausschließt. Nun sind etwa 97% aller MPN-Mutationen nachweisbar und bei suspekter ET oder MF ist jetzt die Bestimmung der CALR-Mutation wegweisend. Die Funktion der CALR-Mutationen ist noch weitgehend unklar. Vermutet wird eine direkte oder indirekte Aktivierung des JAK/STAT-Signalweges (1, 2).

Ruxolitinib stellt eine wichtige neue Therapieoption für Patienten mit Polycythemia vera (PV) dar. In der Zweitlinien-Therapie der PV ist Ruxolitinib einer "besten verfügbaren Therapie" (BAT) überlegen in Hinblick auf die Reduktion der Milzgröße, der Phlebotomiefrequenz und Symptomkontrolle, so das Ergebnis der Phase-III-Zulassungsstudie RESPONSE. Ruxolitinib war gut verträglich, und die Nebenwirkungen entsprachen denen zuvor bei Ruxolitinib-Studien zu PV und MF festgestellten. Im Ruxolitinib-Arm traten trotz stärkerer Vorbelastung weniger thromboembolische Ereignisse auf als im Kontrollarm. Die meisten nicht-hämatologischen AEs waren von Grad 1/2. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Zytopenien von Grad 3/4 und eine erhöhte Rate an Herpeszoster-Infektionen im Ruxolitinib-Arm (3).

In Planung befindet sich die multizentrische Studie Ruxo-BEAT, ein "Investigator initiated trial" der Uniklinik RWTH Aachen, in der Ruxolitinib bei Hochrisiko-PV und Hochrisiko-ET gegen BAT verglichen wird, wobei ein Crossover nach > 6 Monaten vom BAT-Arm in den Ruxolitinib-Arm geplant ist.

Multiplles Myelom

Beim Multiplen Myelom (MM) gibt es zwei wichtige Studien, sagte Brümmendorf. Die Studie von Palumbo et al. (4) zeigt: Die beste individuelle Behandlungsstrategie für jüngere Patienten (< 65 Jahre) mit MM involviert die HD-Chemotherapie + allogene periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (5-Jahres-PFS-Rate 48%, OS-Rate 78%). Eine Konsolidierungstherapie mit HD-Chemotherapie und autologer PBSCT war MPR (Melphalan, Prednison, Lenalidomid) signifikant überlegen (PFS: 43 vs. 22 Monate,

4-Jahres-OS-Rate: 82% vs. 65%). Die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid verlängert signifikant das PFS (42 vs. 22 Monate), aber noch nicht das OS nach 3 Jahren (88% vs. 79% n.s.).

Hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren häufiger im Hochdosis-Arm, führten aber weder zu höherer Frühmortalität- oder Abbruchrate noch zu einer geringeren Rate an Therapiefortsetzungen in der Erhaltungstherapiephase. Grad 3/4 Neutropenien und Infektionen waren häufiger im Lenalidomid-Erhaltungstherapie-Arm verglichen mit dem Kontroll-Arm.

Bei älteren MM-Patienten (> 65 Jahre) und Patienten, die nicht geeignet sind für eine HD-Chemotherapie mit PBSCT, ist eine kontinuierliche Therapie mit Lenalidomid/low dose Dexamethason (Ld) bis zum Progress der Standardtherapie mit MPT (Melphalan, Prednison, Thalidomid) in PFS, PFS-2 und OS signifikant überlegen. Dies belegt die Phase-III-Studie FIRS (5). Unter kontinuierlicher Therapie mit Ld erlitten die Patienten weniger Grad 3/4 Nebenwirkungen als Patienten mit MPT. Im Ld-Arm gab es weniger hämatologische Toxizität und eine geringere Polyneuropathie(PNP)-Rate, aber eine höhere Rate an thromboembolischen Komplikationen, Infektionen (v.a. nicht neutropenische) und Katarakten.

Eisenstoffwechsel

Zum Thema Eisenstoffwechsel gab es laut Brümmendorf die spannendsten Daten vom ASH. Vorgestellt wurde ein "missing link" - das Hormon Erythroferron, das die Synthese des Eisenstoffwechsel-regulierenden Hpcidin unterdrückt (6). Das Ergebnis ist eine erhöhte Eisenaufnahme. Die Erythroferronproduktion wird erhöht, wenn die RBC-Synthese stimuliert wird, z.B. nach Blutung oder als Antwort auf eine Anämie. Die Modulation der Erythroferron-Aktivität könnte zur Therapie von Eisenstoffwechselstörungen eingesetzt werden - bei Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese und Eisenüberladung eine Anti-Erythroferron-Therapie, und bei chronischer Entzündungsanämie oder eisenrefraktärer Eisenmangelanämie eine Erythroferron-Therapie.

Chronische Lymphatische Leukämie

In der Therapie der CLL gibt es "eindrucksvolle Veränderungen", so Brümmendorf. Die internationale, multizentrische Phase-III-Studie RESONATE mit 391 Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischen B-Zell-Lymphom (SLL) zeigte, dass die Monotherapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab das PFS und das OS signifikant verlängerte (Ibrutinib: PFS-Rate nach 24 Wochen 88% vs. 65%, medianes PFS nach Follow-up von 9,4 Monaten noch nicht erreicht: vs. 8,1 Monate; $p < 0,0001$; OS-Rate nach 12 Monaten: 90% vs. 81%; $p = 0,005$) (7). Es bestand kein Unterschied zwischen 17p-Deletion und Wildtyp.

Ein signifikanter Vorteil von Obinutuzumab (GA101) gegenüber Rituximab zeigte sich in einem Head-to-Head-Vergleich in der Phase-III-Studie CLL11 (8). GA101 erwies sich als sehr gut verträglich. Der Mehrwert von GA101 ergibt sich hauptsächlich durch die höhere Rate an kompletten Remissionen (21% vs. 7%), sagte Brümmendorf. Das PFS wurde nahezu verdoppelt (26,7 Monate vs. 15,2 Monate, HR 0,39; $p < 0,001$). Auch die Rate für das Gesamtansprechen war unter der Chemoimmuntherapie mit GA101 deutlich höher (78% vs. 65%).

Mammakarzinom

Adjuvante Therapie zügig starten

Eine multivariate Analyse von 6.827 Patientinnen, durchgeführt am MD Anderson Cancer Center, die auf dem

ASCO vorgestellt wurde, zeigt den Einfluss des Intervalls zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (9). Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich bei Patientinnen im Stadium III, bei Patientinnen mit triple-negativem (TNBC) und HER2-positivem Brustkrebs in Abhängigkeit davon, ob die adjuvante Therapie innerhalb von 30 Tagen nach Operation begonnen wurde oder erst nach mehr als 61 Tagen. Der Unterschied war besonders ausgeprägt bei Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom. Fazit: Eine adjuvante Therapie sollte möglichst innerhalb von 60 Tagen nach Operation begonnen werden.

Trastuzumab Emtansine auch nach intensiver Vorbehandlung effektiv

In der Phase-III-Studie EMILIA konnte bei Patientinnen mit metastasiertem, HER2+ Brustkrebs, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt wurden, mit T-DM1 ein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden im Vergleich zu Capecitabin plus Lapatinib (30,9 vs. 25,1 Monate; HR 0,68; $p=0,0006$) (10). Auch das PFS war signifikant verlängert (9,6 vs. 6,4 Monate; HR 0,65; $p<0,001$). Die Phase-III-Studie TH3RESA belegt die hohe Wirksamkeit von T-DM1 auch in späteren Therapielinien. Trotz vieler Folgetherapien konnte ein Überlebensvorteil erreicht werden (11).

Prostatakarzinom

Radikale Prostatektomie bei jüngeren Patienten von Vorteil

Die radikale Prostatektomie ist insbesondere bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) mit lokalisiertem Prostatakarzinom von Vorteil. Den eindeutig positiven Effekt der Prostatektomie wies eine retrospektive Analyse von 695 Patienten (≥ 75 Jahre) nach, bei denen zwischen 1989 und 1995 ein lokalisiertes, hoch differenziertes Prostatakarzinom diagnostiziert wurde (12). Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in einen Beobachtungs-Arm oder zu einer radikalen Prostatektomie. Das kumulative Risiko, am Prostatakarzinom zu versterben, reduzierte sich in der Gruppe der jüngeren Patienten < 65 Jahre um 15,8%, damit halbierte sich das relative Risiko (RR 0,45) durch die Prostatektomie. In der Gruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) betrug hingegen die kumulative Risikoreduktion durch radikale Prostatektomie nur 6,6%, das relative Risiko mit Prostatektomie lag bei 0,75.

Alpharadin, Enzalutamid und Abirateron vor Docetaxel effektiv

Radium-223-dichlorid (Alpharadin, Xofigo[®]) ist ein Alpha-strahlendes Radionukleotid und Calciummimetikum, das in neu gebildetem Knochen eingebaut wird und zu Doppelstrangbrüchen in der Tumorzell-DNA führt. Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Knochenmetastasen konnte in der Phase-II-Studie ALSYMPCA durch Radium-223-dichlorid im Vergleich zu Placebo plus BSC ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (14,9 Monate vs. 11,3 Monate; HR 0,70; $p<0,001$) (13). Die Radionukleotid-Therapie hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil, unerwünschte Ereignisse waren auf Placeboniveau. Das Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses konnte durch Radium-223-dichlorid signifikant verzögert werden (15,6 vs. 9,8 Monate; HR 0,66; $p<0,001$). Knochenschmerzen traten seltener auf unter der Therapie mit Radium-223-dichlorid als unter Placebo (50% unter Radium-223-dichlorid vs. 62% unter Placebo).

Die Behandlung mit Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo in der Phase-III-Studie PREVAIL bei chemotherapienaiven Patienten mit mCRPC einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (14). Enzalutamid reduzierte das Mortalitätsrisiko um 29% (HR 0,71; $p<0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Der Beginn

einer Chemotherapie konnte durch Enzalutamid signifikant um 17 Monate verzögert werden im Vergleich zu Placebo (Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie: 28,0 Monate vs. 10,8 Monate; HR 0,35; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde von 2,8 auf 11,2 Monate signifikant verlängert.

In der Phase-III-Studie COU-AA-302 (15) hatten mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht indiziert war, Abirateron ($n=546$) oder Placebo ($n=542$) erhalten. Abirateron verlängerte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant von im Median 8,2 auf 16,5 Monate (HR 0,52; $p < 0,0001$) und verzögerte auch signifikant die mediane Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie, bis zum Beginn der Opiattherapie, bis zum PSA-Progress und bis zur Verschlechterung des ECOG-Status. Der Unterschied im medianen Gesamtüberleben war noch nicht signifikant. Möglicherweise profitieren die Patienten besonders von einem frühen Einsatz von Abirateron. Bei Patienten mit zu Beginn niedrigen PSA-Werten, die noch keine Schmerzen hatten, wurde durch Abirateron das Gesamtüberleben signifikant verlängert.

Magen-Ösophagus-Karzinom

Zweitlinientherapie mit Taxanen und Ramucirumab ist etabliert

Die Zweitlinientherapie mit Docetaxel ist eine effektive Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidiviertem ösophagogastralen Adenokarzinom, die auf Platin und Fluoropyrimidine refraktär sind. Dies zeigt die offene, randomisierte und multizentrische Phase-III-Studie COUGAR-O2 (16). Auch Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand profitieren. Verglichen wurde Docetaxel ($75 \text{ mg/m}^2 \text{ q3w}$, 6 Zyklen) kombiniert mit aktiver Symptomkontrolle gegen alleinige aktive Symptomkontrolle. Patienten, die Docetaxel erhielten, hatten weniger Schmerzen, Nausea, Erbrechen und Obstipation. Neutropenien, febrile Neutropenien und Infektionen waren in der Docetaxel-Gruppe erwartungsgemäß häufiger aufgetreten.

Ramucirumab ist effektive Zweitlinientherapie

Die Phase-III-Studie REGARD (17) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des Angiogenesehemmers Ramucirumab in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Erkrankung nach einer Platin- und/oder Fluoropyrimidin-haltigen Kombinations-Erstlinientherapie fortgeschritten war. Eine Monotherapie mit Ramucirumab und BSC (primärer Studienendpunkt), verlängerte signifikant das Gesamtüberleben im Vergleich zu BSC plus Placebo und das progressionsfreie Überleben (OS 5,2 vs. 3,8 Monate, PFS 2,1 vs. 1,3 Monate).

Die Phase-III-Studie RAINBOW (18), die Paclitaxel plus Ramucirumab gegen Paclitaxel allein prüfte, ergab eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Kombinations-Arm um 2,2 Monate (OS 9,6 vs. 7,4 Monate, PFS 4,4 vs. 2,9 Monate).

Kolonkarzinom

Erhaltungstherapie mit Cetuximab ist sinnvoll

Die COIN-B-Studie gibt einen wichtigen Hinweis darauf, dass die kontinuierliche Erhaltung mit Cetuximab zu einem besseren Ergebnis führt, sagte Schuler. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert zu einer intermittierenden Therapie mit FOLFOX/Cetuximab vs. eine intermittierende Chemotherapie mit FOLFOX und kontinuierlich Cetuximab. Das Resultat war ein besseres Gesamtüberleben unter der kontinuierlichen Therapie mit Cetuximab

bei Patienten mit KRAS-Wildtyp und RAS-Wildtyp (all wild type)-Tumoren (19).

Cetuximab bei RAS-WT mCRC ist langfristig wirksam

Die Phase-III-Studie FIRE-3 wurde vor kurzem in Lancet Oncology final publiziert (20). In dieser Studie wurden Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren 1:1 randomisiert zu einer Erstlinientherapie mit FOLFIRI + Cetuximab und FOLFIRI + Bevacizumab. Es zeigte sich zwar kein Unterschied im primären Endpunkt PFS, allerdings bestand ein spät einsetzender Überlebensvorteil in der Gruppe, die Cetuximab erhalten hatte. Diesen Trend bestätigt auch die PEAK-Studie mit Panitumumab. Diese Späteffekte von Cetuximab und Panitumumab sind sehr spannend, sagte Schuler.

Lungenkrebs

Biomarker-stratifizierte Therapie

Highlights beim metastasierten Lungenkarzinom waren die Biomarker-stratifizierten zielgerichteten Therapien. Einen klaren Vorteil zeigt Crizotinib beim ALK-positiven Adenokarzinom der Lunge, das für die Zweitlinientherapie zugelassen ist. Dieses Jahr wurde auf dem ASCO eine große Erstlinienstudie mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-transloziertem Tumor vorgestellt, die auch eine Überlegenheit von Crizotinib in der Erstlinie bei ALK-translozierten Patienten gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie nachweisen konnte (21). Patienten mit einer ROS-1 Translokation (1%), sprechen sehr gut auf Crizotinib an, sogar mit einer kompletten Remission (CR) in der metastasierten Situation, sagte Schuler.

Eine internationale Studie konnte nachweisen, dass Patienten mit ALK-positivem Lungenkarzinom, die eine Resistenz auf Crizotinib entwickelt haben, von Ceritinib profitieren können. In einer Phase-I-Studie, in die 114 Patienten mit meist intensiv vorbehandelten, ALK-positiven Lungenkarzinomen eingeschlossen wurden, kam es bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer deutlichen Tumorrückbildung und bei anderen Patienten zu einer Stabilisierung (22). Das progressionsfreie Überleben ist laut Schuler vielversprechend. In mehreren Zentren Deutschlands wurde ein Expanded-Access-Programm aufgelegt.

Auch die BRAF-V600E-Mutation spielt beim NSCLC eine Rolle (3,2%). In einer Phase-II-Studie mit 78 Patienten, die auf dem ESMO vorgestellt wurde, erwies sich Dabrafenib als wirksam bei zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten mit einer Krankheitskontrollrate von 56% und einem medianen Ansprechen von knapp 12 Monaten (23).

Etwa 10% der Patienten mit NSCLC weisen eine EGFR-Mutation auf. In einer Post-hoc-Analyse der Studien LUX-Lung 3 & 6 konnte erstmals eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del19/L858R) nachgewiesen werden (24). Insbesondere profitierte die Subgruppe der Patienten mit Del19-Mutation von einer Erstlinientherapie mit Afatinib mit einem Gesamtüberleben von 31,7 Monaten im Vergleich zu 20,7 Monaten unter Standardchemotherapie (HR 0,59; p=0,0001). "Dies ist ein starkes Argument, alle NSCLC-Patienten zu testen, damit sie mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden können", befand Schuler.

as

Literaturhinweise:

- (1) Klampfl T et al. N Engl J Med. 2013; 369:2379-2390.
- (2) Nangalia J et al. N Engl J Med. 2013; 369:2391-2405.

- (3) Passamonti F et al. J Clin Oncol. 2014; 32:5s (suppl; abstr TPS7128^).
- (4) Palumbo A et al. NEJM 2014; 371:895-905.
- (5) Facon T et al. Blood 2013; 122:abstract 2.
- (6) Kautz L, Nemeth E. Blood 2014; 124:479-482.
- (7) Byrd JC et al. ASCO 2014; (Abstract LBA7008). N Engl J Med. 2014; 371(3):213-23.
- (8) Goede V et al. N Engl J Med. 2014; 30(12):1101-1110.
- (9) Chavez-MacGregor M. J Clin Oncol. 2014; 32:735-744.
- (10) Verma S et al. N Engl J Med. 2012; 367:1783-91.
- (11) Krop I et al. Lancet Oncol. 2014; 15:689-99.
- (12) Bill-Axelson A et al. NEJM 2014; 370:932.
- (13) Parker C et al. N Engl J Med. 2013; 369(3):213-223.
- (14) Beer T M et al. N Engl J Med. 2014; 371:424-433.
- (15) Rathkopf DE et al. Eur Urol. 2014; pii: S0302-2838(14)00185-7.
- (16) Dunn J et al. The Lancet Oncol. 2014; 15(1):78-86.
- (17) Fuchs CS et al. Lancet 2014; 383:31-39.
- (18) Wilke H et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (Suppl 3): Abstract LBA7.
- (19) Wasan H et al. The Lancet Oncol. 2014; 15(6):631-639.
- (20) Heinemann V et al. Lancet Oncol. 2014; 15(10):1065-75.
- (21) Mok T. J Clin Oncol. 2014; 32:5s (suppl; abstr 8002).
- (22) Shaw A et al. NEJM 2014; 370:1189-97.
- (23) Planchard D. ESMO 2014; LBA38_PR.
- (24) Yang JC et al. J Clin Oncol. 2014; 32(5s): suppl; abstr 8004^.