

Höhepunkte der DGHO-Tagung im Fokus der klinischen Fortschritte

Grundlagenforschung und Therapieoptimierung

Die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie spannte einen breiten Bogen über Grundlagenforschung, Prävention, Therapie und Nachsorge bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. Die Fortschritte der molekularen Grundlagenforschung nehmen zunehmend Einfluss auf die klinischen Möglichkeiten und zeigen mögliche Ansatzpunkte der nächsten Wirkstoff-Generation auf.

Gas6 aktiviert disseminierte Tumorzellen

Einen Schlüssel zur Regulierung schlafender Tumorzellen stellten Loges et al. mit ihrer Arbeit vor. Dabei handelt es sich um Gas6, einen Liganden der TAM(Tyros3/Axl/Mer)-Rezeptortyrosinkinasefamilie. Diese besteht aus den drei Rezeptoren Sky, Axl und Mer mit diversen Liganden. Gas6 bindet an alle TAM-Rezeptoren. Über die TAM-Rezeptoren kann u.a. ein proliferativer Effekt auf die Zellen ausgeübt und das Überleben der Zelle gefördert werden.

Auf AML-Zellen wird Axl überexprimiert und zusätzlich IL-10 und GM-CSF sezerniert. Dadurch wird in diversen Populationen von Knochenmark-Stromazellen die Hochregulierung von Gas6 induziert, welches wiederum die AML-Zellen stimuliert. Der Expressionslevel von Axl ist bei der AML ein unabhängiger prognostischer Faktor und ein möglicher Angriffspunkt zielgerichteter Therapien.

Bei vielen Tumorentitäten treten in einem frühen Tumorstadium disseminierte Tumorzellen (DTCs) auf. Funktionelle Untersuchungen zu Gas6 und DTCs im Knochenmark zeigten, dass Gas6-defiziente Mäuse mit orthotop transplantiertem Brustkrebs eine erheblich geringere Anzahl an proliferierenden DTCs aufweisen als Wildtypmäuse. Bei Behandlung der Mäuse mit Doxorubicin sprachen die DTCs der Wildtyp-Mäuse deutlich besser an, was darauf hindeuten könnte, dass die DTCs in Gas6-defizienten Mäusen weniger proliferativ sind und sich in einem Ruhezustand befinden. Gas6 könnte somit der Schlüssel zur Regulierung des schlafenden Tumorzellreservoirs im Knochenmark sein (Loges S et al., V622).

Sind Verlaufskontrollen mit MRD oder PET bei indolenten Lymphomen klinisch sinnvoll?

Die Identifizierung von Risikogruppen in Bezug auf Therapieansprechen und Rückfallwahrscheinlichkeit ist eine Voraussetzung für die Selektion einer spezifischen Therapie sowie für die Reduktion oder Intensivierung einer Therapie. Beim folliculären Lymphom wurde in vielen Studien, zum Teil mit konventionellen Chemotherapien, gezeigt, dass das molekulare Ansprechen ein relevanter prognostischer Faktor ist. Möglichkeiten der

Therapiesteuerung mit Hilfe der minimalen Resterkrankung (MRD) könnten nach drei Zyklen der Induktionstherapie zur frühen Therapieumstellung oder -modifikation bestehen, nach der vollständigen Induktionstherapie zur Therapiemodifizierung und schließlich während der Erhaltungstherapie zur Therapieumstellung oder präemptiven Therapie bei molekularem Rezidiv. Eine wichtige Fragestellung zum derzeitigen Wert der Bestimmung der MRD ist, ob die MRD-Diagnostik klinische Konsequenzen induzieren würde. Zu überlegen wäre z.B. eine Änderung der Responsekriterien mit dem Ziel einer Behandlung bis zum Erreichen der klinischen und molekularen Remission. Bei frühem MRD-Ansprechen wäre eine Reduktion der Induktionstherapie zumindest beim folliculären Lymphom denkbar. Durch eine MRD-gesteuerte Erhaltungstherapie wäre möglicherweise bei folliculären Lymphomen und dem Mantelzelllymphom eine Senkung von Nebenwirkungen und Therapiekosten erreichbar (Pott C, V572).

Auch die Bildgebung durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET), anwendbar bei aggressiven Lymphomen, dem Mantelzelllymphom und folliculären Lymphomen, könnte im Behandlungsverlauf zur Therapieoptimierung verwendet werden. Mögliche Zeitpunkte der Positionierung wären das Ausgangs-PET beim Staging, das Interim-PET in der Therapiephase und/oder das Abschluss-PET beim Restaging sowie das Follow-Up-PET in der Nachsorge. Das PET hat nachgewiesen einen prognostischen Wert, aber da therapeutische Konsequenzen fehlen, könnte dies zwar wichtig für die Lebensplanung des Patienten sein, aber es verunsichert auch und führt in der Nachsorge zu einer gefährlichen Überdiagnostik. Die Durchführung einer Studie zur Klärung der klinischen Therapiemodifizierung durch PET versus konventionell geplanter Therapie ist hier dringend notwendig (Dührsen U, V573).

Auftreten von Zweitmalignomen bei der CLL

In einer Metaanalyse von vier Studien der Deutschen CLL Studiengruppe mit insgesamt fast 1.500 Patienten wurde nach sekundären malignen Erkrankungen geschaut. 16,4% der eingeschlossenen CLL-Patienten entwickelten eine zweite maligne Neoplasie, wobei Bronchial-, Prostata-, Nierenzell-, Kolorektal-, Mammakarzinom und Melanom am häufigsten beobachtet wurden. Hämatologische Neoplasien traten weniger häufig auf (2,6%). In einer multivariaten Analyse wurden das Alter zwischen 60 und 65 (HR=1,7) und über 65 (HR=2,1) sowie fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie (HR=1,6) und die Anzahl von aufeinanderfolgenden Behandlungen (HR=2,9) als Risikofaktoren für das Auftreten eines Zweitmalignoms identifiziert (Maurer C et al., V743).

Therapieoptimierungsstrategien beim Multiplen Myelom

Beim neu diagnostizierten Multiplen Myelom wurde das RAD-Regime (Lenalidomid, Adriamycin, Dexamethason) gefolgt von risikoadaptierter Transplantation als neue und effektive Induktion untersucht. Ein komplettes Ansprechen nach vier Zyklen RAD wurde bei 9% der Patienten beobachtet (Abb. 1). Nach Hochdosis Melphalan betrug die Ansprechrate (ORR) 83%, wobei 27% der Patienten eine komplette Remission und weitere 34% eine sehr gute partielle Remission erreichten. Die Autoren folgerten, dass RAD ein sicheres und gut wirksames Induktionsregime ist, welches jetzt in einer Phase-III-Studie gegen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason geprüft wird (Knop S et al., V162).

RAD-Induktionstherapie

Image not found or type unknown

Abb. 1: Ansprechen nach vier Zyklen einer RAD-Induktionstherapie. Ergebnisse der zweiten geplanten Interimsanalyse (n=89) (nach Knop S et al., V162).

Der selektive Proteasominhibitor Carfilzomib erhielt aufgrund der einarmigen Phase-II-Studie PX-171-003-A1 in den USA die Zulassung zur Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (rrMM). Laut Einschlusskriterien rezidierten die Patienten nach zwei oder mehr Therapielinien und mussten Bortezomib und entweder Thalidomid oder Lenalidomid erhalten haben und auf die letzte Therapie refraktär gewesen sein. Ein Ansprechen (ORR), primärer Studienendpunkt, wurde bei 23,8% der eingeschlossenen 257 Patienten beobachtet. Weitere 13,2% zeigten eine MR (minor response) und 31,5% eine stabile Erkrankung (SD). An relevanter und beim multiplen Myelom häufig auftretender Nebenwirkung zeigt sich unter Carfilzomib-Therapie eine seltene Verschlechterung der peripheren Neuropathie und auch selten neu auftretende Fälle (Siegel D et al., V161).

Mutationsanalysen bestimmen Therapie beim Bronchialkarzinom

Das Netzwerk Genomischer Medizin mit der Studienzentrale in Köln hat inzwischen mehr als 3.500 Patienten eingeschlossen, was ca. 5% aller deutschen Lungenkarzinompatienten ausmacht. Mutationsanalysen über ein ganzes Panel können damit die Realität der Verteilung aber auch das Therapieergebnis entsprechend der Mutationen abbilden. Einige Studien aus diesem Register wurden auf dem DGHO präsentiert. Wichtig ist z.B., dass bis heute der Nachweis einer Verbesserung des Gesamtüberlebens für den gezielten Einsatz von EGFR- und ALK-TKIs aufgrund von hohem cross-over innerhalb der großen Studien fehlt. Die retrospektiven Daten des Netzwerks zeigen, dass ALK-Rearrangements und EGFR-Mutationen prädiktiv für ein besseres OS bei einer Therapie mit ALK- bzw. EGFR-TKIs sind. 44 Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurden eingeschlossen, von denen 17 Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung Crizotinib erhielten. Das mediane OS betrug 8 Monate ohne versus 23 Monate mit Crizotinib (Abb. 2) (Bos M et al., V116).

ALK-Rearrangements und EGFR-Mutationen

Image not found or type unknown

Abb. 2: ALK-Rearrangements und EGFR-Mutationen sind prädiktiv für ein besseres Gesamtüberleben mit ALK- bzw. EGFR-TKIs (retrospektive Daten; nach Bos M et al., V116).

In der Untersuchung einer einzelnen Klinik wurden Tumoren von 165 konsekutiven Patienten auf EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21 untersucht. 33 der Patienten hatten eine EGFR-Mutation, von denen 3 eine primäre Resistenz mitbrachten und 20 eine Resistenz entwickelten. 12 der Patienten mit Resistenzentwicklung wurden re-biopsiert und 12 Patienten auf T790M-Mutation, 8 Patienten auf c-Met-Amplifikation und 6 Patienten auf ALK-Alterationen analysiert. Es zeigte sich, dass an unter TKI-Therapie beim NSCLC erworbenen Resistenzen 5/8 Patienten c-Met-Amplifikationen, 4/12 Patienten eine EGFR T790M-Mutation und 1/6 Patienten ein ALK-Rearrangement aufwiesen. Die Therapien wurden entsprechend angepasst (Griesinger F et al., V121).

Auch eine weitere Single-Center-Studie zeigte den Wert einer Re-Biopsie bei Erwägung einer biologischen Behandlung nach Tumorprogress. 16 Patienten wurden nach Therapieversagen eines EGFR-TKI mit Afatinib, davon 12 zusätzlich mit Cetuximab behandelt. Als bestes Ansprechen wurde eine partielle Remission und bei 6 Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet. Nur bei 4 Patienten war eine Re-Biopsie vorgenommen worden, von denen zwei Biopsien eine c-MET-Amplifikation und eine Biopsie eine T790M EGFR-Mutation aufwies (Gardizi M et al., V120).

(Kolo)rektalkarzinom - Mehr ist nicht immer sinnvoll

Die randomisierte Phase-III-Studie PETACC-6 untersuchte beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom die Zugabe von Oxaliplatin zur präoperativen Chemoradiotherapie mit Capecitabin. 1.094 Patienten wurden in zwei Studienarme randomisiert, von denen 98 bzw. 92% zumindest präoperativ mit 45 Gy bestrahlt wurden und 91 bzw. 63% zudem mehr als 90% der geplanten Chemotherapie-dosis erhielten. Laut ersten Ergebnissen wurde trotz erhöhter Toxizität weder die R0-Resektionsrate, noch die pCR-Rate oder die Rate an Sphinkter-Erhaltungen erhöht. Ergebnisse zum adjuvanten Stellenwert der zusätzlichen Oxaliplatin-Gabe in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben stehen noch aus (Hofheinz RD et al., V386).

Die Schweizer Arbeitsgruppe SAKK untersuchte beim Kolorektalkarzinom, ob Patienten von einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie nach Induktion mit Bevacizumab plus Chemotherapie profitieren. 262 Patienten mit nicht-resektablem metastasiertem Kolorektalkarzinom, die nach 4-6 Monaten einer Standard-Erstlinientherapie plus

Bevacizumab nicht progredient waren, erhielten randomisiert Bevacizumab versus keine Therapie. Die Zeit bis Tumorprogress (ab Randomisierung) betrug 2,9 Monate ohne versus 4,1 Monate mit Bevacizumab-Erhaltungstherapie (HR=0,74; p=0,47 für nicht-Unterlegenheit). Das mediane PFS (ab Beginn der Erstlinientherapie) betrug 9,5 versus 8,5 Monate (HR=0,73), das mediane OS 24,9 versus 22,8 Monate (HR=0,87). Die medizinischen Kosten waren im Bevacizumab-Arm deutlich höher (Koeberle D et al., V387).

Eine Optimierung der Zweitlinientherapie beim mCRC wurde in der doppelblinden vierarmigen Phase-II-Studie AIO-KRK 0307 mit FOLFOX6 oder FOLFIRI in Kombination mit Sorafenib versus Placebo angestrebt. 101 Patienten konnten rekrutiert werden. Das mediane PFS war in dieser finalen Auswertung der früh gestoppten Studie vergleichbar (5,2 vs. 5,6 Monate); HR=0,84) und das OS im Placebo-Arm numerisch verbessert (9,6 vs. 12,7 Monate; HR=2,37). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die untersuchte Strategie zumindest nach anti-angiogener Vortherapie nicht sinnvoll ist, da ein negativer Effekt auf das Gesamt-überleben beobachtet wurde (Höhler T et al., V389).

Sorafenib ist effektiv beim Schilddrüsenkarzinom

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie DECISION erhielten 417 Patienten, die keine vorherige Chemotherapie, TKI oder Thalidomid erhalten hatten, randomisiert Sorafenib oder Placebo. Die PFS entsprechende unabhängige zentrale Beurteilung betrug im Median 10,8 Monate unter Sorafenib versus 5,8 Monate im Placebo-Arm (HR=0,587; p<0,0001). Dieser Vorteil wurde in allen prädefinierten Untergruppen beobachtet. Die Ansprechrate betrug im Median 12,2% versus 0,5%, mit einer partiellen Remission als bestem Ansprechen (Abb. 3). Die Erkrankung stabilisierte sich über mehr als 6 Monate bei 41,8% der Patienten unter Sorafenib und 33,2% der Patienten im Placebo-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens unter Sorafenib betrug 10,2 Monate. Zu Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 77,8% der Patienten im Sorafenib-Arm und bei 30,1% der Patienten im Placebo-Arm. Die Therapie brachen 18,8% versus 3,8% der Patienten ab. Sorafenib ist eine potentielle neue Behandlungsoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Radiojod-refraktärem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Paschke R et al., V621).

DECISION-Studie - Maximale Reduktion der Zielläsionsgröße

Abb. 3: DECISION-Studie - Maximale Reduktion der Zielläsionsgröße entsprechend unabhängiger zentraler Beurteilung (nach Paschke R et al., V621).

Therapie-relevante Ergebnisse beim Magen-, Pankreas- und Nierenzellkarzinom

Beim Magenkarzinom zeigte eine gepoolte Analyse der Daten von insgesamt 612 Patienten aus 5 multizentrischen, prospektiven Erstlinienstudien der FLOT-Studiengruppe zur Verwendung von platinhaltigen und zum Teil Docetaxel-haltigen Chemotherapie-Regimen, dass das objektive Ansprechen statistisch signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist (Abb. 4). Dies ist für die Wahl von Erstlinientherapie und Therapieziel hoch relevant (Bolt TA et al., V448).

Korrelation, Ansprechen und Gesamtüberleben, Magenkarzinom

Image not found or type unknown

Abb. 4: Korrelation zwischen Ansprechen und Gesamtüberleben beim Magenkarzinom (nach Bolt et al., V448).

Die Ergebnisse der CONKO-001-Studie zu Gemcitabin in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms wurden bereits in den Praxisalltag integriert. Auf dem DGHO wurde nun ein wichtiges Update der Studie präsentiert, welches zeigt, dass das krankheitsfreie Überleben (DFS) durch die Gemcitabin-Gabe einen anhaltenden Vorteil bei 8-10 Jahren Nachbeobachtung bringt (6,7 vs. 13,4 Monate; HR=0,55; $p < 0,001$) (Oettle H et al., V449).

Laut Endergebnissen einer nicht-interventionellen Studie mit Everolimus beim metastasierten Nierenzellkarzinom nach Erstlinientherapie mit Sunitinib betrug die Zeit bis Tumorprogress (TTP) bei einer medianen Behandlungsdauer von 6,5 Monaten median 7,1 Monate. Damit bestätigt sich in der klinischen Routine die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus in der Zweitlinie nach TKI (Bergmann L et al., V37). Dass sich Everolimus als Zweitlinientherapie im Behandlungsalltag durchsetzt, zeigen deutsche Registerdaten von 2007-2010 versus 2010-2013. Einen Unterschied der Wirksamkeit von Everolimus versus TKI konnten die Daten allerdings nicht abbilden (Goebell PJ et al., V40).

Häufiger Lebenszeit als Lebensqualität erstes Therapieziel

Interessante Einblicke zeigte eine Befragung von Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung in Bezug auf

die verbleibende Lebenszeit versus die Lebensqualität. 43% der befragten Patienten präferierten den Fokus auf die Lebenszeit, 31% auf die Lebensqualität, 15% sprachen sich als Therapieziel für eine Kombination aus und 19% waren unentschieden. Die Mehrheit der Patienten wünschte, dass über eine Therapiebegrenzung früher gesprochen wird und dieser Wunsch korrelierte mit der Präferenz für Lebensqualität. Patienten mit Präferenz für den Therapiefokus Lebenszeit wünschten eher keine Diskussion zur Therapiebegrenzung (Laryionava K et al., V398).

Save the Date: Die nächste Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie wird vom 10.-14. Oktober 2014 im CCH Congress Center Hamburg stattfinden. Nähere Informationen finden Sie im Internet unter www.haematologie-onkologie-2014.com.

Dr. Ine Schmale, Westerborg

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Wien, 18.-22. Oktober 2013