

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für

A. Junker

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2015 · 21:852–858 · DOI 10.1007/s00761-015-3027-9

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Junker

Nachlese – Höhepunkte und Schlaglichter des amerikanischen Krebskongresses 2015

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Nachlese – Höhepunkte und Schlaglichter des amerikanischen Krebskongresses 2015

„Illumination and Innovation, transforming data into learning“ hieß das Motto des 51. jährlichen Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO), an dem vom 29. Mai bis Juni 2015 mehr als 30.000 Teilnehmer aus der ganzen Welt in Chicago teilnahmen. Bedeutsame Fortschritte in der Immuntherapie, die sich in Studien quer durch viele verschiedene Entitäten zeigten, prägten den Kongress in diesem Jahr ganz besonders.

Immunonkologie – der große Hype

Nach der Einführung von Ipilimumab, einem der ersten Immuntherapeutika in der Onkologie im Jahr 2011, wurde dieser gegen CTLA4 gerichtete Antikörper 2013 für die Erstlinienbehandlung von Melanomen zugelassen. Als weitere Immuntherapeutika mit einer anderen molekularen Zielstruktur folgten die gegen PD1/PDL1 gerichteten Antikörper Nivolumab, Pembrolizumab und Avelumab, denen in diesem Jahr sehr viele Beiträge gewidmet waren. Der „programmed death-1 receptor“ (PD-1) und sein Ligand (PD-L1) sind wichtige therapeutische Ziele in der Immuntherapie. Bindet der Ligand PD-L1 an PD1, so führt das zu einer Hemmung der durch T-Zellen vermittelten Immunantwort gegen Krebs. Werden die Interaktionen zwischen PD-1 und PD-L1 gehemmt, kommt es zu einer Reaktivierung des Immunsystems, die T-Zellen können dann verschiedene Krebsentitäten bekämpfen. Nivolumab und Pembrolizumab wurden bereits 2014 von der FDA zur Behandlung von Melanompatienten zugelassen, Nivolumab zusätzlich im März 2015 zur Zweitlinientherapie fortgeschrittener

nichtplattene epithelialer NSCLC (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom). Es gibt Hinweise darauf, dass Avelumab zusätzlich mit seinem nativen Fc-Fragment das angeborene Immunsystem beteiligen und eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslösen kann.

Schachmatt (CheckMate) heißen die Studien mit Nivolumab, *Kernaussage (Keynote)* diejenigen mit Pembrolizumab und *Javelin* diejenigen mit Avelumab. Zahlreiche dieser Studien mit ihren guten Ergebnissen bei verschiedensten Entitäten wurden während der ASCO-Tagung 2015 vorgestellt.

CheckMate

Offensichtlich kann die durch Ipilimumab erreichte Wirksamkeit bei *Melanomen* durch eine Kombination mit dem PD-L1-Antikörper Nivolumab noch gesteigert werden. In einer doppelt verblindeten randomisierten dreiarmligen Studie (CheckMate 067), die 945 Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen in der Erstlinientherapie einschloss, erzielte die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) als Ipilimumab allein [11,5 vs. 2,9 Monate, HR 0,42 (99,5%-KI 0,31–0,57); [1]]. Auch mit Nivolumab allein war das PFS länger als mit Ipilimumab-Monotherapie (6,9 vs. 2,9 Monate; HR 0,57 (99,5%-KI 0,43–0,76); $p < 0,00001$); **Abb. 1**]. Als erstes Resümee äußerten sich die Autoren hoch beeindruckt, dass die bemerkenswerten Effekte von Immuntherapien beim Melanom, die in den vergangenen Jahren schon gezeigt werden konnten, offenbar noch zu steigern sind, wenn verschiedene Immuntherapeutika miteinander kombiniert werden. Abgese-

hen davon merkten sie aber auch an, dass die bessere Wirkung mit mehr Nebenwirkungen einhergeht. So hatten im Kombinationsarm 55% der Patienten Nebenwirkungen der Grade 3 und 4, mit Nivolumab und Ipilimumab allein 16,3% bzw. 27,3%. Dies führte zu 36,4% vs. 7,7% bzw. 14,8% Therapieabbrüchen. Der Diskutant Leonard Saltz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, wies auch auf die exorbitanten Kosten der Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab hin. Bei Kosten von 28,78 \$ bzw. 157,46 \$ pro mg gingen die Gesamtkosten der Therapie in die Hunderttausende Dollar. Der Preis von Ipilimumab sei ungefähr 4000-mal so hoch wie der von Gold. Auf die Dauer würden so hohe Preise neuer Medikamente in der Onkologie die Entwicklung von Innovationen eher behindern als fördern, da sie vom Gemeinwesen nicht mehr zu finanzieren seien.

Auch bei *nichtplattene epithelialen NSCLC* wurden positive Resultate mit mit Nivolumab vorgestellt: Die CheckMate-057-Studie randomisierte 582 Patienten, die nach Platintherapie progredient geworden waren, für 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen oder 75 mg/m² Docetaxel alle 3 Wochen behandelt [2]. Mit Nivolumab war die Ansprechrate höher (19,2% vs. 12,4%), und die Patienten lebten durchschnittlich 3 Monate länger als bei Behandlung mit dem Taxan (12,2 vs. 9,4 Monate). Im Nivolumab-Arm lebten Patienten mit hoher PD-L1-Expression im Tumor ($\geq 1\%$ Zellen) besonders lange (17 Monate vs. 9 Monate im Docetaxel-Arm). Zu Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 kam es hier bei 10,5% vs. 53,7% mit Therapieabbrüchen in 4,9% bzw. 14,9% der Fälle. Im Vergleich zur Chemotherapie schnitt also hier die Anti-PD1-Monotherapie besser ab.

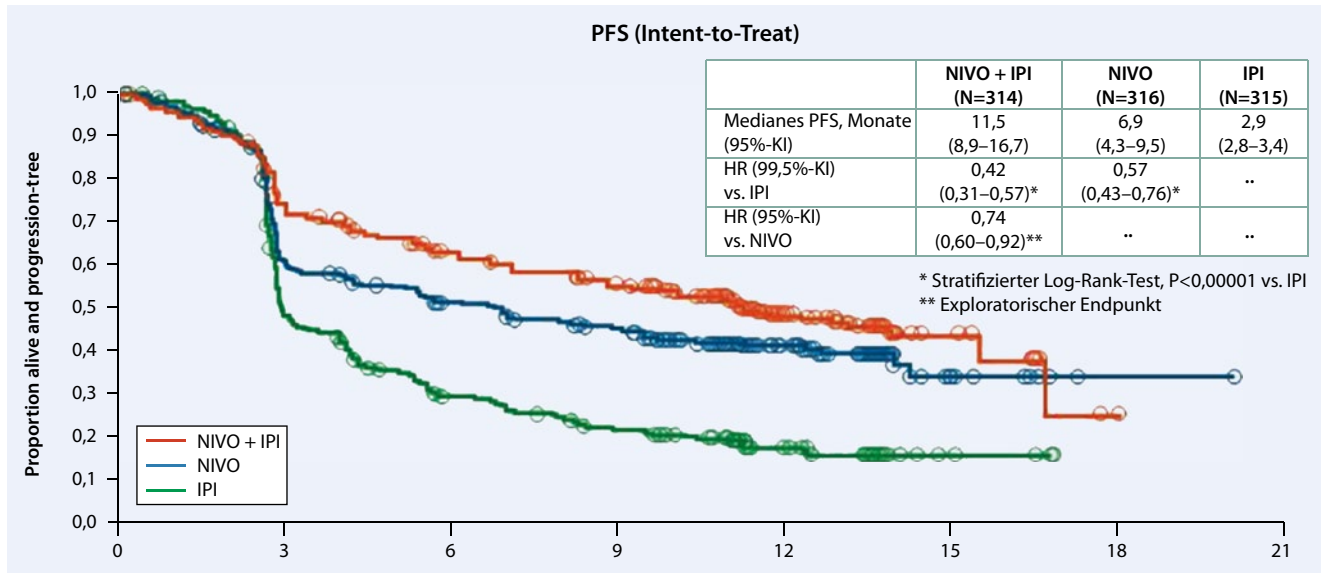


Abb. 1 ▲ Die Kombination der beiden Immuntherapeutika Nivolumab und Ipilimumab führt bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom zu einem deutlich längeren progressionsfreien Überleben (PFS) als die jeweiligen Monotherapien. (Quelle: Plenary Session ASCO 2015, 31.05.2015, J.D. Wochock)

Keynote

Pembrolizumab blockiert wie Nivolumab die Interaktion zwischen PD1 und seinem Liganden PDL1. Die Keynote-012-Studie war ein weiteres Beispiel dafür, dass eine PD-1-Immuntherapie möglicherweise effektiver und sogar mit weniger Nebenwirkungen belastet ist als die bisherige Standardtherapie, diesmal bei fortgeschrittenen rückfälligen/metastasierten *Platteneithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich* [3]. Unabhängig von der PD-L1-Expression bekamen die 132 Patienten alle 3 Wochen eine fixe Dosis von 200 mg Pembrolizumab i.v. und wurden danach alle 8 Wochen radiologisch untersucht. Insgesamt kam es in 24,8% zu einem partiellen oder sogar kompletten Ansprechen. Die Wirksamkeit wurde auch in verschiedenen Subgruppenanalysen bestätigt, u. a. sowohl bei HPV-positiven als auch HPV-negativen Tumoren. Wenn es sich hier auch um eine Phase-II-Studie handelte, so wurde doch festgehalten, dass das Ansprechen in dieser Studie bei dieser Patientenklitel besser war mit Cetuximab. Eine Phase-III-Studie läuft.

In einer Phase-II-Studie konnte ein genetischer Marker identifiziert werden, mit dessen Hilfe möglicherweise die Entscheidung über den Einsatz von Pembrolizumab getroffen werden kann: das Fehlen des Mismatch-repair-Systems (MMR-

Systems; [4]). In der Studie wurden 41 Patienten mit vorbehandelten Tumoren in 3 Gruppen eingeteilt: MMR-defiziente und MMR-inakte kolorektale Karzinome sowie MMR-defiziente andere Krebsarten. Alle Patienten erhielten alle 2 Wochen 10 mg/kg Pembrolizumab. Ein primärer Endpunkt war das „immun related“ Ansprechen (irORR). Dieses betrug nach 20 Wochen bei den MMR-defizienten CRC-Patienten (CRC kolorektales Karzinom) 40%, bei den MMR-Defizienten mit anderen Entitäten 71% und bei den MMR-Kompetenten 0%. Für Patienten mit MMR-Defizienz waren das mediane PFS und OS (Gesamtüberleben) noch nicht erreicht, bei den MMR-intakten CRC-Patienten betrug es 2,2 bzw. 5 Monate. Mit Hilfe der MMR-Testung lassen sich somit möglicherweise Patienten identifizieren, die vom Einsatz von Pembrolizumab profitieren können.

Javelin

In einer strategischen Allianz entwickeln die Firmen Merck und Pfizer gemeinsam den PD1-Blocker Avelumab. Der voll humanisierte Antikörper hat ein akzeptables Sicherheitsprofil und konnte bei stark vorbehandelten Patienten mit Ovarialkarzinom seine vielversprechende Wirksamkeit beweisen [5]. Hoffnung wird auch in die Ergebnisse der zahlreichen laufenden Studien, so z. B. eine Phase-III-Studie bei

NSCLC Patienten, und in Kombinationstherapien gesetzt.

PD1/PD-L1-Inhibitoren bei kleinzelligem und platteneithelalem Bronchialkarzinom

In der vierarmigen Phase-I/II-Studie CheckMate 032 wurden 128 Patienten mit vorbehandelten metastasierten SCLC ohne Selektion nach der PD-L1-Expression mit verschiedenen dosierten Kombinationen aus Nivolumab und Ipilimumab oder den Monotherapien behandelt [6]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 4,4 Monate vs. 8,2 Monate unter Monotherapie mit Nivolumab bzw. der Kombination mit Ipilimumab. Die Phase-Ib-KEYNOTE-028-Studie untersuchte den Einsatz von Pembrolizumab bei Patienten mit stark vorbehandelten, fortgeschrittenen PD-L1-positiven kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Vier von 16 behandelten und auswertbaren Patienten erreichten ein partielles Ansprechen, einer eine Krankheitsstabilisierung [7]. Vor Ort bestand Einigkeit darüber, dass es zu dieser Entität noch größerer Studien (Phase III) und auch eine längere Nachbeobachtungszeit mit Erfassung der Gesamtüberlebenszeiten bedürfe, um den Stellenwert dieser Immuntherapien einschätzen zu können. Das gleiche trifft zu für die

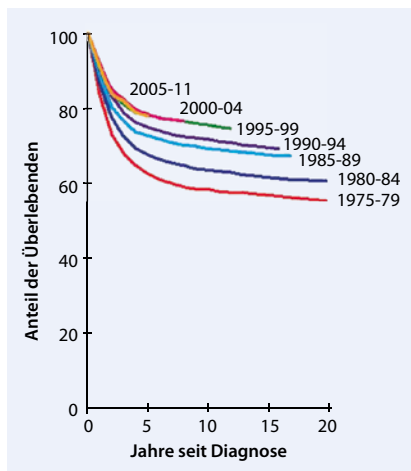


Abb. 2 ▲ Im Jahr 2013 lebten mehr als 83% der Kinder, die aufgrund einer malignen Erkrankung therapiert worden waren, nach 5 Jahren noch. Durch die immer besseren, weniger toxischen und präziseren Therapieprotokolle verbesserte sich in den letzten 50 Jahren zusätzlich auch das Langzeitüberleben. (Quelle: Plenary Session ASCO 2015, 31.05.2015; G.T. Armstrong)

Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Lunge, wo der Therapiestandard bei EGFR-positiven Patienten nach Platintherapie noch aus einem Tyrosinkinaseinhibitor besteht.

Immuntherapie mit genmodifiziertem Herpesvirus

T-VEC (Talimogene laherparepvec) ist ein genmodifiziertes Herpesvirus, das sich nach intraläsionaler Injektion in Krebszellen vermehrt und dadurch das Immunsystems anregt, diese zu bekämpfen. Ein dauerhaftes Ansprechen (DR, definiert als CR oder PR ≥ 6 Monate) konnte bereits die OPTiM-Studie bei fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanomen zeigen, ein signifikant längeres OS allerdings bisher im Gesamtkollektiv nicht. Neue multivariate Analysen der OPTiM-Studie haben jedoch Hinweise gegeben, dass insbesondere ein speziell definiertes Maß für die Tumorgöße (die Summe der Produkte der jeweils größten Längs- und Querdurchmesser messbarer Läsionen) prognostisch für OS und dauerhaftes Ansprechen sein könnte [8]. Außerdem wird Hoffnung auf die Kombination von T-VEC mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab bzw. dem CTLA4-Antikörper Ipilimumab gesetzt. Dazu gibt es eine laufen-

de Studie im Vergleich zu Pembrolizumab bzw. Ipilimumab allein [9, 10].

Themen der Plenarsitzung

Abgesehen von der oben erwähnten Studie mit Nivolumab beim Melanom, die die Nummer 1 in der Plenarsitzung war, stand bei den übrigen 3 Studien der Plenarsitzung nicht die medikamentöse Therapie im Mittelpunkt.

Optimierte Behandlung und Nachsorge verbessern Langzeitüberleben bei pädiatrischen Tumoren

Eine Analyse im Rahmen der der Childhood-Cancer-Survivor-Studie zeigt, dass sich innerhalb der letzten 30 Jahre die späte Mortalität infolge der Behandlung deutlich verringert hat [11]. Dies lässt sich auf Modifikationen der Behandlungskonzepte zurückführen, die darauf zielen, nicht nur die Tumorheilung zu erreichen, sondern auch das Risiko lebensbedrohlicher Spätfolgen wie Kardiotoxizität und Zweitmalignome zu reduzieren und eine risikoadaptierte Nachsorge zu betreiben. In der aktuellen Analyse wurde der National Death Index benutzt, um die Spätmortalität von 34.043 Patienten zu bewerten, bei denen zwischen 1970 und 1999 eine pädiatrische Tumorerkrankung diagnostiziert worden war und die mindestens 5 Jahre überlebt hatten. Der mediane Follow-up betrug 21 Jahre. Während dieser Periode verstarben insgesamt 3958 (12%) der Patienten. Von den Todesfällen konnten insgesamt 41% Spätfolgen der Krebstherapie zugeschrieben werden: v. a. Zweittumoren sowie kardiale und Lungenerkrankungen. Beachtenswert war aber, dass sich die therapiebedingte Spätmortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums halbierte: So starben noch 12,4% der Patienten, deren Diagnose in den frühen 1970er Jahren gestellt wurde, innerhalb von 15 Jahren nach der Diagnose, verglichen mit 6% bei denen, die in den frühen 1990er Jahren diagnostiziert wurden (■ **Abb. 2**). Diese Resultate sprechen dafür, dass die Bemühungen, die behandlungsbedingten Risiken zu reduzieren, erfolgreich waren. So wurde die Therapieintensität bei einigen Erkrankungen ohne Einbußen in der Effektivität verringert.

Beispielsweise wurden in den 1970er Jahren noch 86% der Patienten mit ALL (akute lymphatische Leukämie) kranial bestrahlt, in den 1990er Jahren nur noch 22%. Auch bei Hodgkin-Lymphomen und Wilms-Tumor wurden die Bestrahlungsdosierungen reduziert. Außerdem wurde die kumulative Dosis der kardiotoxischen Anthrazykline reduziert. Neben diesen Veränderungen habe aber für diese positive Entwicklung sicher auch die Verbesserung der supportiven Therapie für Überlebende und ein besseres Screening auf Therapiespätfolgen eine Rolle gespielt.

Präventive Neck-Dissection verbessert das Überleben bei Mundhöhlenkrebs

Bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in frühen Stadien ist es günstig, schon im Rahmen der Primäroperation eine Neck-Dissection durchzuführen. Dies zeigte eine randomisierte Studie aus Indien, die zwischen 2004 und 2014 596 Patienten mit T1- und T2-Tumoren einschloss. Nach der peroralen Exzision des Primärtumors erfolgte in der einen Gruppe sofort eine elektive Neck-Dissection, in der anderen erst dann, wenn Lymphknotenmetastasen auftraten. Eine Interimsanalyse von 500 Patienten mit einem medianen Follow-up von 39 Monaten (Minimum 9 Monate) zeigte eine signifikant höhere Dreijahresüberlebensrate nach elektiver Lymphknotenentfernung (80% vs. 67,5%; HR 0,63; $p=0,01$). Krankheitsfrei überlebten 69,5 vs. 45,9% der Patienten diese Frist. Die Zahl der Rezidive wurde fast halbiert (81 vs. 146). Die Ergebnisse sollten nach Meinung der Autoren Anlass sein, die elektive Neck-Dissection bei diesen Patienten als Behandlungsstandard zu etablieren [17].

Zerebrale Metastasen – Risiken einer Ganzhirnbestrahlung größer als Nutzen

Patienten mit nur wenigen kleinen Hirnmetastasen, die zunächst mit einer stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) und dann mit einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) behandelt werden, haben im Vergleich zur alleinigen Radiochirurgie trotz besserer lokaler Kontrolle keinen

Hier steht eine Anzeige.



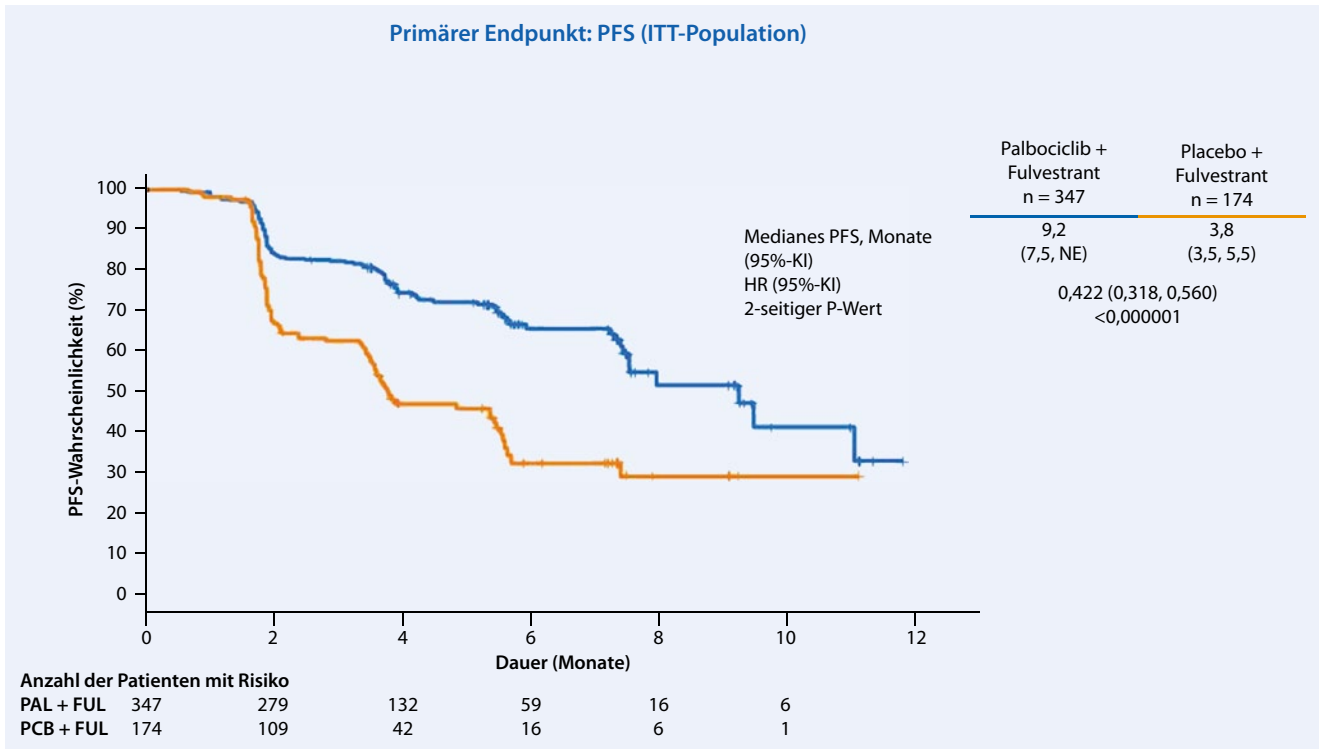


Abb. 3 ▲ In der ITT-Population der PALOMA3-Studie lebten die Patienten mit der Palbociclib-Kombinationstherapie im Median mehr als doppelt so lang progressionsfrei wie die unter Fulvestrant-Monotherapie. *KI* Konfidenzintervall, *HR* Hazard Ratio, *ITT* Intent-to-treat-Analyse, *NE* nicht ermittelbar, *PFS* progressionsfreies Überleben. (Aus Oral Abstract Session Breast Cancer-HER2/ER, ASCO 2015, 01.06.2015: N.C.Turner)

Überlebensvorteil, aber dafür mehr kognitive Defizite. Dies belegt eine Studie (NCCTG N0574, Alliance), in der 213 Patienten mit 1 bis 3 Metastasen unter 3 cm für Radiochirurgie allein oder zusätzliche Ganzhirnbestrahlung randomisiert wurden. Drei Monate nach der Therapie wiesen 92% in der WBRT-Gruppe gegenüber 64% in der Gruppe mit alleiniger Radiochirurgie eine Abnahme kognitiver Funktionen auf, speziell bezüglich des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und der verbalen Flüssigkeit [12]. Deshalb hieß das Fazit dieser Phase-III-Studie, Patienten mit wenigen neu aufgetretenen Metastasen nur mit Radiochirurgie zu behandeln und dann engmaschig zu überwachen, um die kognitiven Funktionen zu erhalten.

Multiples Myelom

Immunonkologie oder Proteasom-inhibitor?

In 2 Studien wurden sehr wirksame Kombinationen beim rezidierten multiplen Myelom vorgestellt. Die Eloquent-2-Studie testete den immunstimulierenden

Antikörper Elotuzumab. Durch Bindung von Elotuzumab an das auf natürlichen Killerzellen und Myelomzellen exprimierte „signaling lymphocytic activation molecule F7“ (SLAMF7) werden natürliche Killerzellen stimuliert, die Myelomzellen aber nicht. In der Studie erhielten Patienten mit Rezidiv nach 1 bis 3 Vortherapien Lenalidomid/Dexamethason allein oder zusätzlich Elotuzumab [13]. Bei einer geplanten Interimsanalyse war das mediane PFS signifikant besser im Kombinationsarm (19,4 vs. 14,9 Monate; $p < 0,0004$). Die ENDEAVOR-Studie wiederum verglich ebenfalls bei vorbehandeltem – inklusive Proteasom-inhibition – rezidiertem Myelom die beiden Proteasom-inhibitoren Carfilzomib und Bortezomib, jeweils in Kombination mit Dexamethason [14]. Ebenfalls bei einer geplanten Interimsanalyse war das mediane PFS im Carfilzomib-Arm doppelt so lang wie im Bortezomib-Arm (18,7 vs. 9,4 Monate; $p < 0,0001$). In beiden Studien war das OS ein sekundärer Endpunkt, aber noch nicht auswertbar.

Jeffrey Wolf, San Francisco, diskutierte diese beiden Studien gemeinsam und bezog auch die Aspire-Studie [15] ein, die in

der gleichen Krankheitssituation Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason vs. Lenalidomid/Dexamethason untersuchte, und verglich Effektivität und Kosten [16]. Wenn auch diese 3 Studien nur bedingt vergleichbar seien, u. a. wegen nicht gleichmäßig verteilter Hochrisikopatienten, so war aus seiner Sicht doch festzuhalten, dass das PFS mit Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason am längsten war (29,6 Monate [16]). Die monatlichen Kosten der Kombinationstherapien seien ungefähr gleich. Da Carfilzomib eindeutig effektiver sei als Bortezomib, stelle sich die Frage, welche Rolle Bortezomib überhaupt noch spielen könne. Biomarker für die Identifizierung der individuell am besten geeigneten Therapie wären wünschenswert.

Last but not least – Brustkrebs

Palbociclib – längere endokrine Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom?

Bei ER-positivem und HER2-negativem Brustkrebs bleibt nach einer Resistenz gegen eine initiale Hormontherapie

Hier steht eine Anzeige.



für die weitere Behandlung im Wesentlichen Chemotherapie. Insofern bekam eine Studie mit dem oral verfügbaren Palbociclib, einem selektiven Inhibitor der zyklin-abhängigen Kinasen CDK4/6, viel Aufmerksamkeit: In der PALOMA-3-Studie verdoppelte die Zugabe von Palbociclib zu dem Antiöstrogen Fulvestrant bei Patientinnen nach Versagen einer endokrinen First-Line-Therapie das PFS gegenüber Fulvestrant allein. Der vorgestellten Interimsanalyse zufolge betrug das mediane PFS 9,2 Monate mit der Kombination und 3,8 Monate unter Fulvestrant plus Placebo (HR 0,422, 95%-KI 0,318–0,560; $p < 0,000001$; **Abb. 3**). Die Phase-III-Studie schloss 521 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ein. Der Benefit von Palbociclib war unabhängig vom Menopausenstatus. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Neutropenie (78,8% vs. 3,5%), Leukopenie (45,5% vs. 4,1%) und Fatigue (38% vs. 26,7%). Die Abbruchraten aufgrund von Toxizität betrugen aber nur 2,6% vs. 1,7%. Wegen des in der Zwischenanalyse erkennbaren Vorteils für die Zugabe von Palbociclib wurde die Studie vorzeitig gestoppt. Bei Brustkrebs fördern CDK 4 und 6 den Übergang der Zelle von der G1- in die S-Phase und damit Zellteilung und Tumorstadium, was durch den Inhibitor unterdrückt wird. In den USA ist Palbociclib seit Anfang 2015 in Kombination mit Letrozol für die Erstlinientherapie von fortgeschrittenem östrogenrezeptorpositivem und HER2-negativem Brustkrebs zugelassen. Die aktuelle Studie deutet darauf hin, dass der Einsatz von Palbociclib die Notwendigkeit einer Chemotherapie aufschieben kann. Die Ergebnisse sind mittlerweile im *New England Journal* publiziert [18].

Korrespondenzadresse

Dr. A. Junker
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen
junkerk.wermelskirchen@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Junker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Wolchok JD et al (2015) Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA1)
2. Paz-Ares L et al (2015) Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA109)
3. Seiwert TY et al (2015) Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA6008)
4. Le DT et al (2015) PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA100)
5. Disis ML et al (2015) Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: a phase Ib, open-label expansion trial. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 5509)
6. Antonia SJ et al (2015) Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 7503)
7. Ott PA et al (2015) Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 7502)
8. Kaufman H et al (2015) Tumor size and clinical outcomes in melanoma patients (MEL pts) treated with talimogene laherparepvec (T-VEC). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 9074)
9. Ribas A et al (2015) A multicenter, open-label trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) plus pembrolizumab vs. pembrolizumab monotherapy in previously untreated, unresected, stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr TP59081)
10. Ipilimumab with and without talimogene laherparepvec in untreated melanoma. NCT01740297. <https://clinicaltrials.gov>
11. Armstrong GT et al (2015) Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA2)
12. Brown PD et al (2015) NCCTG N0574 (Alliance): a phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA4)
13. Lonial S et al (2015) ELOQUENT-2: a phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 8508)
14. Dimopoulos MA et al (2015) Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): results from the phase III study ENDEAVOR. *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 8509)
15. Dimopoulos MA et al (2015) Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) vs. lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM) by line of therapy: secondary analysis from an interim analysis of the phase III study ASPIRE (NCT01080391). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr 8525)
16. Wolf JL (2015) Oral Abstract Session Myeloma, Tuesday, June 2, 2015: discussion of abstracts 8508–8509
17. D’Cruz A et al (2015) Elective versus therapeutic neck dissection in the clinically node negative early oral cancer: a randomised control trial (RCT). *J Clin Oncol* 33 (suppl; abstr LBA3)
18. Turner NC et al. (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor – Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:209–219