

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für

A. Junker

Ein Service von Springer Medizin

Onkologe 2015 · 21:164–168 · DOI 10.1007/s00761-014-2865-1

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Junker

Europäischer Krebskongress – ESMO 2014

26. bis 30. September, Madrid

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.

Europäischer Krebskongress – ESMO 2014

26. bis 30. September, Madrid

Unter dem Motto *Precision Medicine in Cancer Care* tagte vom 26.09. bis 30.09.2014 die Europäische Gemeinschaft der Onkologen in Madrid. Egal, ob Internist, Chirurg, Radiologe, Immunologe oder Pathologe, alle gemeinsam sollten an einem gemeinsamen Ziel arbeiten, nämlich verbesserten Resultaten für den Patienten, so die ESMO-Veranstalter.

Bronchialkarzinome

Weiterführung einer TKI-Therapie nach Progress nicht sinnvoll

Die meisten Patienten mit EGFR-positiven nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) sprechen in der Erstlinientherapie auf EGFR-Inhibitoren an, aber viele entwickeln im Verlauf eine Resistenz. Bisher war unklar, ob die Behandlung mit dem EGFR-Inhibitor nach einer Progression und Umstellung auf Chemotherapie weitergeführt werden sollte oder nicht. Für eine Weiterführung sprechen die Annahme der Tumorheterogenität zum Zeitpunkt der Resistenzentwicklung und einige retrospektive klinische Studien. Die randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie IMPRESS ging dieser Frage prospektiv nach und verglich bei EGFR-positiven NSCLC eine Fortführung der Therapie nach Progression nur mit Chemotherapie mit der Kombination aus Chemotherapie plus Gefitinib [1]. 265 Patienten an 71 Zentren in Europa und Asien mit lokal fortgeschrittenen

NSCLC wurden nach Progression unter der Erstlinientherapie mit Gefitinib randomisiert und erhielten bis zu 6 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed entweder mit Gefitinib oder Placebo. Nach 14 Monaten war im Hinblick auf den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen festzustellen: jeweils 5,4 Monate [HR (95%-CI)=0,86 (0,65–1,13); p=0,273]. Auch Ansprechraten und Ansprechdauer unterscheiden sich nicht. Nach 2 Jahren Follow-up betrug aber das mediane Gesamtüberleben als sekundärer Studienendpunkt 14,8 Monate im Gefitinib-Arm vs. 17,2 Monate im Placebo-Arm. Die Daten seien allerdings noch vorläufig; erst ein Drittel der Patienten sei verstorben. Auch könnten die unterschiedlichen Therapien nach Beendigung der Studienmedikation einen Einfluss haben.

HER2-Inhibition bei NSCLC

Der Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) ist seit vielen Jahren bekannt als therapeutisches Target bei Brustkrebs und auch Magenkrebs. Einer in Madrid präsentierten Phase-II-Studie zufolge spielen Mutationen am HER2-Rezeptor auch eine Rolle bei einer Untergruppe von Patienten mit NSCLC. Somatische HER2-Mutationen kommen bei 2–4% bei NSCLC-Patienten vor. Vorläufige Resultate dieser noch laufenden Studie bei Patienten mit dokumentierter HER2-Mutation weisen für Kombina-

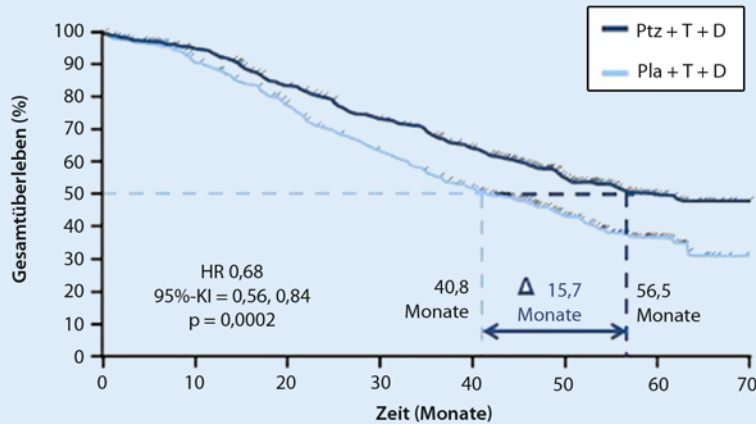
tionstherapie mit dem neuen HER2- und EGFR-TKI-Inhibitor Neratinib und dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus Ansprechraten von 21% und ein medianes PFS von 4 Monaten aus [2].

Brustkrebs

Duale horizontale HER2-Blockade lebensverlängernd bei metastasiertem Brustkrebs

Die finalen Überlebensdaten der randomisierten Cleopatra-Studie zeigen für Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs ein deutlich längeres Gesamtüberleben mit doppelter HER2-Inhibition zusätzlich zur Chemotherapie. In der Cleopatra-Studie erhielten 808 Patientinnen zur Docetaxel-Chemotherapie Trastuzumab plus Placebo oder Trastuzumab plus Pertuzumab [3]. Bereits in der ersten Intermittenzanalyse im Mai 2012 hatte sich ein deutlich besseres PFS mit der doppelten HER2-Blockade und einem Trend zu längerem Gesamtüberleben angedeutet. Nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten lag nun das Gesamtüberleben bei 56,5 Monaten in der Gruppe mit Doppelblockade gegenüber 40,8 Monaten im Vergleichsarm mit Placebo (HR=0,68, 95%-CI 0,56–0,84; p=0,0002; **Abb. 1**). Das Sicherheitsprofil im Pertuzumab-Arm war wie bekannt: vermehrt febrile Neutropenien (13,7% vs. 7,6%) und Diarrhöen (9,3% vs. 5,1%). Aber insgesamt beeinträchtigen diese die Lebensqualität der Patientinnen nicht, und auch die kardial-

Finale Analyse des Gesamtüberlebens
 Medianes Follow-up: 50 Monate (Bereich: 0–70 Monate)



unter Risiko (n)		0	10	20	30	40	50	60	70
—	Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
—	Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

ITT-Population. Stratifiziert nach geografischer Region und (neo-)adjuvanter Chemotherapie.
 HR Hazard Ratio; KI Konfidenzintervall; Pla Placebo; Ptz Pertuzumab.

Abb. 1 ▲ Das mediane Gesamtüberleben für die Patientinnen mit der doppelten HER2-Blockade war 15,7 Monate länger. (Nach [3])

le Sicherheit war gegeben. So kam es mit Pertuzumab in 1,5% zu einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion im Vergleich zu 1,8% in der Placebo-Gruppe. Luca Gianni, Mailand, wies in seiner Diskussion der Studie darauf hin, dass bei ER-positivem Befund keine endokrine Therapie erlaubt war und äußerte die Vermutung, dass eine an die Chemoimmuntherapie anschließende endokrine Therapie den Überlebensvorteil der doppelten HER2-Inhibition möglicherweise weiter steigern könnte.

Kopf-Hals-Tumoren

Längeres PFS und bessere Krankheitskontrolle mit Afatinib

Patienten mit rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) haben nach platinbasierter Chemotherapie keine günstige Perspektive; eine erfolgversprechende Zweitlinientherapie ist nicht definiert. Afatinib als irreversibler ErbB-Inhibitor hat in einer Phase-II-Studie bei dieser Entität Aktivität gezeigt. Dies war die Rationale für die Phase III Studie Lux-Head & Neck. Hier wurden 483 Patienten mit Rezidiv nach platinhaltiger Che-

motherapie für Afatinib oral oder Methotrexat (MTX) i.v. randomisiert [4]. Afatinib verlängerte gegenüber MTX signifikant das mediane progressionsfreie Überleben [2,6 vs. 1,7 Monate, HR=0,80 (CI 0,65–0,98); p=0,03]. Auch die Krankheitskontrollrate war im Afatinib-Arm besser (49,1% vs. 38,5%; p=0,04). Gegenüber MTX verzögerte Afatinib außerdem das Auftreten von Beschwerden wie Schmerzen oder Schluckstörungen (beide p≤0,03). Unter Afatinib waren weniger Dosisreduktionen erforderlich, und auch weniger schwerwiegende Zwischenfälle traten auf. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren im Afatinib-Arm Rash/Akne (9,7%) und Diarrhö (9,4%), im MTX-Arm Leukopenie (15,6%) und Stomatitis (8,1%). Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen [6,8 vs. 6,2 Monate; HR=0,94 (0,75–1,18)]. Dies könnte u. a. durch die unterschiedlichen Folgetherapien in den beiden Armen bedingt sein, vermuteten die Autoren. So bekamen z. B. signifikant mehr Patienten im MTX-Arm anschließend noch Anti-EGFR-Therapien. Weitere Studien sollten nun untersuchen, welche Patienten besonders von der TKI-Therapie profitieren können.

Maligne Melanome

Neue Daten zu Checkpoint-Inhibitoren

Ein Presidential Symposium hatte die Therapie fortgeschrittener Melanome zum Thema. Mit dem Antikörper Nivolumab wurde ein Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der sog. Checkpoint-Inhibitoren vorgestellt. Nivolumab blockiert das Protein PD-1 („programmed cell death 1“), das auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen zu finden ist. Über PD1 kann durch bestimmte Liganden die Immunantwort herunterreguliert werden. Viele Krebszellen produzieren PD-1-Liganden, die über PD1 die Aktivierung von T-Zellen und damit eine Antitumorreaktion unterdrücken. Hier greifen die Checkpoint-Inhibitoren ein, indem sie PD1 neutralisieren und die Bremse der Immunantwort lösen. In frühen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass dies bei akzeptabler Toxizität zu einer Verkleinerung des Tumors führt. Eine Phase-III-Studie verglich bei 405 Patienten mit nicht resektablen metastasierten Melanomen und Progress unter Ipilimumab den Checkpoint-Inhibitor Nivolumumab mit einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Dacarbazin oder Carboplatin plus Paclitaxel). Nach einer ersten Ergebnisanalyse war die Ansprechrates unter Nivolumuab deutlich höher als mit Chemotherapie (32% vs. 11%), und die Response hielt länger an. In der Chemotherapie-Gruppe kam es bei 31% der Patienten zu schweren Nebenwirkungen im Vergleich zu 9% im Nivolumab-Arm [5].

Vorteil für primäre Kombinationstherapie bei BRAF-V600-Mutation

Bei Melanomen mit BRAF-V600-Mutation spricht einiges für den primären Einsatz von Kombinationstherapien mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. Letztere greifen wie BRAF-Inhibitoren in den bei Melanomen mit BRAF-Mutation konstitutionell aktivierten MAPK-Signalweg ein, aber an einer anderen Stelle. Die Kombination kann Studien zufolge sowohl die Resistenzentwicklung wie auch das Auftreten kutaner Nebenwirkungen bremsen. In einer zweiarmligen Studie er-

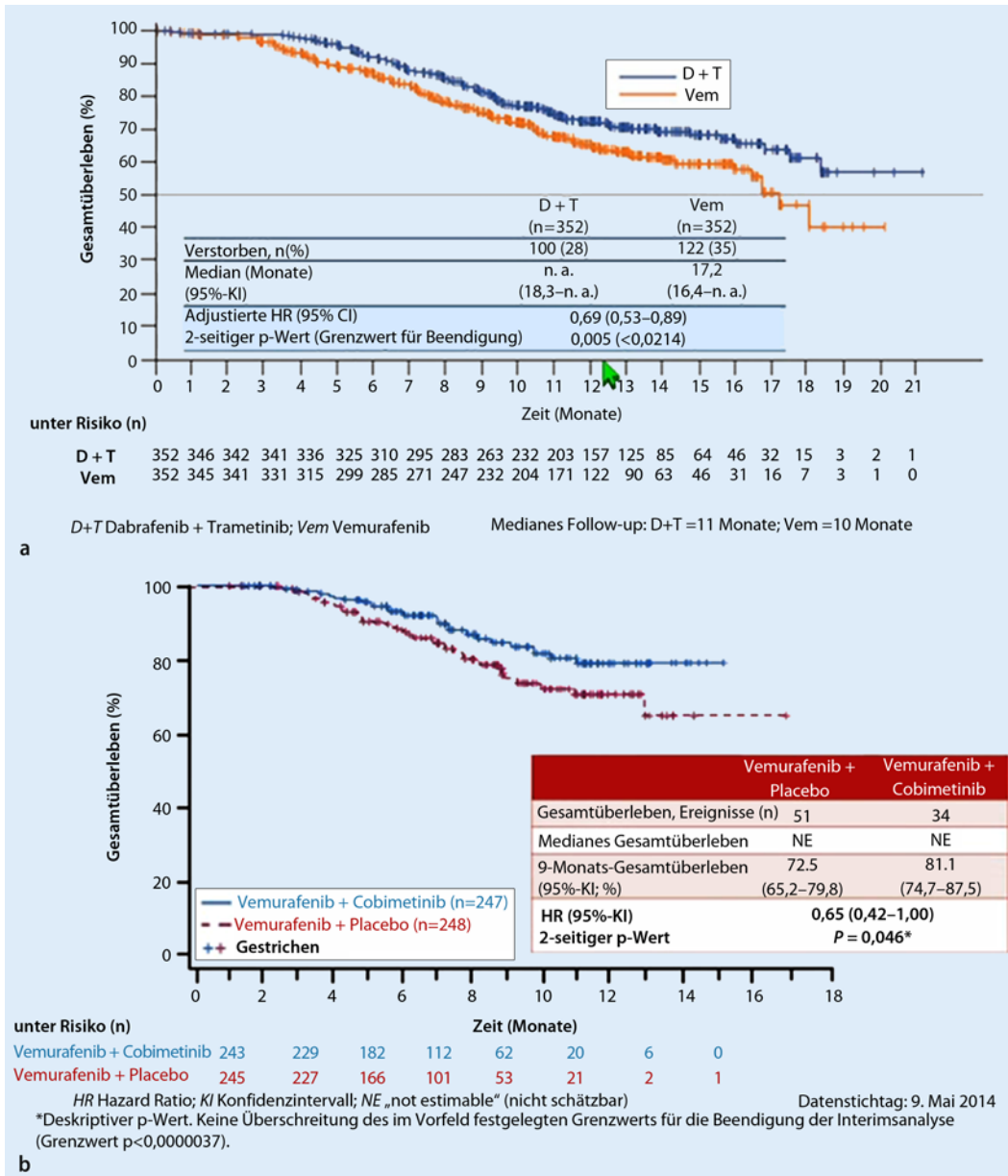


Abb. 2 ◀ Kombinations-therapien verlängern das Überleben für BRAF-mutierte Melanompatienten. Gesamtüberleben: **a** nach [6], **b** nach [7]

hielten 704 Patienten mit BRAF-V600-E/K-Mutation als Erstlinientherapie entweder eine Kombination von Dabrafenib als BRAF-Inhibitor und Trametinib als MEK-Inhibitor oder Monotherapie mit Vemurafenib [6]. Eine geplante Interimsanalyse zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 31% und des Progressionsrisikos um 44% im Kombinationsarm. Das mediane PFS betrug 11,4 Monate für Dabrafenib plus Trametinib vs. 7,3 Monate für Vemurafenib. Höhergradige Nebenwirkungen waren in den beiden Armen vergleichbar, aber im Kombinationsarm entwickelten sich deutlich weniger kutane Plattenepithelkarzinome, die

unter einer Vemurafenib-Therapie häufiger auftreten.

Die CoBRIM-Studie testete in der First Line den Einschluss eines MEK-Inhibitors im placebokontrollierten Setting [7]. Sie schloss 495 unvorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Mutationen und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ein. Die Patienten erhielten über 4 Wochen Vemurafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib an Tag 1 und 21 oder mit Placebo. Eine erste Interimsanalyse ergab für die Kombination ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (9,9 vs. 6,2 Monate) und höhere An-

sprechraten (68% vs. 45%) als mit Vemurafenib allein. Das mediane Gesamtüberleben war zu diesem Zeitpunkt in beiden Armen noch nicht erreicht, aber es zeichnete sich auch hier ein Vorteil für die Kombination ab (▣ **Abb. 2**). Zwar führte die Kombinationstherapie öfter zu Grad 3/4-Nebenwirkungen, jedoch kam es seltener zu den ansonsten unter Vemurafenib beobachteten Hauttoxizitäten. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte die Kombination von einem BRAF- und MEK-Inhibitor zum Standard bei Melanomen mit BRAF-Mutation werden, so die Erwartung des Studienleiters Grant McArthur.

Schlaglichter aus Politik und Palliativmedizin

Besserer Appetit und Gewichtszunahme durch Anamorelin

Anorexie und Kachexie gehören zu schwerwiegenden Symptomen fortgeschrittener Krebserkrankungen. Das neue Medikament Anamorelin, ein oraler Agonist des in Magen und Pankreas bei leerem Magen ausgeschütteten Hormons Ghrelin, verbessert offenbar den Appetit und führt zu einer BMI-Zunahme bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkrebs, so das Ergebnis zweier in Madrid vorgestellter Studien. In der ROMANA-1-Studie nahmen die Patienten, die Anamorelin eingenommen hatten, im Durchschnitt um 2,2 kg zu, mit Placebo nur 0,14 kg ($p < 0,0001$). Ähnliches zeigte sich in der ROMANA-2-Studie. Der Appetit der Patienten nahm unter Anamorelin zu, allerdings nicht die Muskelkraft. Trotzdem, so die Experten vor Ort, sei Anamorelin eine wertvolle neue Option, um Anorexie und Kachexie bei Krebspatienten entgegenzuwirken. An Nebenwirkungen traten ab und zu Hyperglykämien und Nausea auf, die aber selten \geq Grad 3 erreichten [8].

Unterschiede in Zulassungsgeschwindigkeit und Verfügbarkeit wichtiger Krebsmedikamente

Der Zugriff auf potenziell überlebensrelevante Krebsmedikamente unterscheidet sich in verschiedenen Regionen der Welt leider wesentlich, wie zwei Studien deutlich machten. Zum einen liegt dies an der unterschiedlichen Dauer des Zulassungsverfahrens, das bei der FDA im Vergleich zur EMA durchschnittlich 6 Monate kürzer ist und 7,6 Monate kürzer als in Kanada. Der größte Unterschied wurde bei der Zulassung von Azactidin festgestellt, der zwischen FDA und Health Canada 55,8 Monate betrug. Am schnellsten lief die Zulassung von Cabazitaxel, das von der FDA 17 Tage nach dem Antrag des Herstellerunternehmens für die Behandlung des metastasierenden Prostatakarzinoms registriert wurde. In Kanada und in Europa betrug die Zulassungs-

zeit rund 11 Monate. Damit den Patienten neue, wirksame Medikamente möglichst rasch zur Verfügung stehen, müsse die Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pharmaindustrie und den Zulassungsbehörden verbessert werden, lautete das Resümee [9].

Eine weitere Untersuchung weist auf signifikante Unterschiede in Verfügbarkeit und Gebrauch von Trastuzumab zwischen Westeuropa und den Vereinigten Staaten auf der einen und Osteuropa auf der anderen Seite hin [10]. Osteuropa, so die Forscher, habe demnach nur in einer Größenordnung Trastuzumab beschafft, die unmöglich für alle Patienten, die davon profitiert hätten, ausreichend gewesen sei. Dies wurde für die schon in früheren Untersuchungen gezeigte höhere Brustkrebsmortalität in Osteuropa mit verantwortlich gemacht.

Schwangerschaft und Krebstherapie

Bei Kindern, die während der Schwangerschaft im Rahmen einer Krebsbehandlung der Mutter Chemotherapie und/oder Radiotherapie ausgesetzt waren, sind nach Aussage einiger neuer Studien zu dieser Frage keine negativen Auswirkungen auf ihre geistige Entwicklung oder die Herzfunktion zu erwarten. In einer belgischen Fall-Kontroll-Studie waren 38 Kinder mit intrauteriner Exposition gegenüber Chemotherapie mit 38 nach Gestationsalter und Geschlecht gematchten Kindern ohne entsprechende Exposition verglichen worden. Nach 2 Jahren gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der geistigen Entwicklung oder der Herzfunktion [11]. Auch für Radiotherapie während der Schwangerschaft waren in einer weiteren Studie keine Unterschiede im Hinblick auf neurophysiologische Parameter und auch keine anderen gesundheitlichen Einschränkungen bei den Kindern erkennbar [12]. Insofern, so die Experten, seien Chemotherapie und Radiotherapie während der Schwangerschaft im Hinblick auf die untersuchten Parameter wahrscheinlich als sicher anzusehen. Es bedürfe aber weiterer Studien mit größeren Kollektiven und längerem Follow-up, um dies zu erhärten.

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. Mok TS et al (2014) Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on first-line gefitinib: the phase III, randomised IMPRESS study. (Abstract LBA2_PR)
2. Besse B et al (2014) Neratinib (N) with or without temsirolimus (TEM) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) carrying HER2 somatic mutations: an international randomized phase II study. (Abstract LBA39_PR)
3. Swain S et al (2014) Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1 L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). (Abstract 3500_PR)
4. Machiels J et al (2014) Afatinib versus methotrexate (MTX) as second-line treatment for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) who progressed after platinum-based therapy: primary efficacy results of LUX-Head & Neck 1. (Abstract LBA29_PR)
5. Weber JS et al (2014) A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (IC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy. (Abstract LBA3_PR)
6. Robert C et al (2014) COMBI-v: a randomised, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (V) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K. (Abstract LBA4_PR)
7. McArthur GA et al (2014) Phase 3, double-Blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). (Abstract LBA5_PR)
8. Temel J et al (2014) Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the Phase 3 studies ROMANA 1 and 2. (Abstract 14830_PR)
9. Samuel N, Verma S (2014) Cross-comparison of cancer drug approvals among international regulatory bodies. (Abstract 10360_PR)
10. Ades Moraes F et al (2014) Are life-saving anticancer drugs reaching all patients? Patterns and discrepancies of trastuzumab use in the European Union and the USA. (Abstract 1387PD_PR)
11. Amant F et al (2014) Cancer during pregnancy: a case-control analysis of mental development and cardiac functioning of 38 children prenatally exposed to chemotherapy. (Abstract 267PD_PR)
12. Amant F et al (2014) Long-term neuropsychological and cardiac follow-up of children and adults who were antenatal exposed to radiotherapy. (Abstract LBA49_PR)

Hier steht eine Anzeige.

