



Höhepunkte des amerikanischen Krebskongresses 2016

Collective Wisdom: The Future of Patient-Centered Care and Research hieß das Motto des 52. jährlichen Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO), an dem vom 03.06. bis 07.06.2016 in Chicago mehr als 35.000 Teilnehmer aus der ganzen Welt teilnahmen.

Brustkrebs

Zehn Jahre Hormontherapie – reduziertes Risiko eines Rückfalls ohne Einbußen der Lebensqualität

In der randomisierten Phase-3-Studie MA.17R konnte gezeigt werden, dass postmenopausale Frauen mit frühem rezeptorpositivem Brustkrebs von einer Ausdehnung der Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol von 5 auf 10 Jahre profitieren [1]. Nach 5 Jahren Aromatasehemmer und einer beliebigen Dauer einer noch davor durchgeführten Tamoxifen-Therapie hatten die Frauen, die weitere 5 Jahre Letrozol bekamen, ein 34 % geringeres Risiko für einen Rückfall als diejenigen, die Placebo bekommen hatten. In die Studie waren 1918 Frauen mit frühem Brustkrebs aufgenommen worden, nach vorherigen Therapien aus Tamoxifen und 4,5–6 Jahren Letrozol randomisiert worden und entweder weitere 5 Jahre mit Letrozol oder Placebo behandelt worden. Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Insgesamt kam es in der Nachbeobachtungszeit zu 165 Vorfällen, nämlich zu 67 unter Letrozol und zu 98 unter Placebo. Dabei handelte es sich bei 42 vs. 53 um Fernmetastasen, bei 19 vs. 30 um Rückfall in der gleichen Brust, bei 13 vs. 31 um Rückfall in der kontralateralen Brust und bei 28 vs. 37

um Knochenmetastasen (jeweils Letrozol vs. Placebo). Nach 5 Jahren lebten noch 95 % in der Letrozol- und 91 % in der Placebo-Gruppe krankheitsfrei (HR 0,66, $p = 0,01$; **Abb. 1**). Die Rate des Gesamtüberlebens (OS) nach 5 Jahren unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (93 % vs. 94 %, Letrozol vs. Placebo, HR 0,97, $p = 0,83$).

Von den 1918 Frauen, die in die Studie eingeschlossen worden waren, waren 1428 Frauen, die an einer Erfassung der Lebensqualität teilgenommen hatten, auswertbar. Mithilfe des Fragebogens SF-36, der verschiedene Aspekte aus den Bereichen körperliche und psychische Gesundheit abfragt und auch die postmenopausale Situation berücksichtigt, waren die Frauen einmal pro Jahr während der Studienteilnahme befragt worden [2]. In den Hauptzielen des SF-36, der körperlichen und mentalen Gesundheit und weiteren 8 QOL-Domänen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings berichteten die Frauen aus dem Letrozolarm über schlimmere vasomotorische Symptome (nach 12 Monaten: $p = 0,02$, nach 36 Monaten: $p = 0,03$) und stärkere Beeinträchtigung des Sexuallebens (12 Monate: $p = 0,01$, 36 Monate $p = 0,01$). Über die gesamten 5 Jahre gesehen besserten sich aber beide Symptome in beiden Gruppen.

Hirntumoren

Längeres Leben mit Chemoradiation für ältere Patienten mit Glioblastom

Obwohl Glioblastome besonders häufig bei älteren Patienten auftreten, gibt es

keine validierten Leitlinien für diese Patienten, und sie werden in der Praxis sehr unterschiedlich behandelt. Eine während der Plenarsitzung der ASCO vorgestellte randomisierte klinische Studie liefert nun erstmals Evidenz dafür, dass eine Chemotherapie plus verkürzte Bestrahlung das Leben für die Patienten verlängert, ohne deren Lebensqualität zu beeinträchtigen [3]. In die Studie wurden 562 neu mit Glioblastom diagnostizierte Patienten aufgenommen, die 65 Jahre oder älter waren. Das mediane Alter der Patienten betrug 73 Jahre, zwei Drittel waren älter als 70 Jahre. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder eine Behandlung mit hypofraktionierter Bestrahlung (40 Gy in 15 Fraktionen innerhalb von 3 Wochen) mit gleichzeitiger adjuvanter Temozolomid-Therapie (RT + TMZ) oder nur Bestrahlung in der gleichen Dosierung. Es zeigte sich, dass die Chemoradiation gegenüber der alleinigen Bestrahlung signifikant das OS verlängert (Median 9,3 Monate vs. 7,6 Monate, HR 0,67, 95%-KI 0,56–0,80, $p < 0,0001$).

Auch das progressionsfreie Überleben wurde unter der Chemoradiation signifikant verlängert (median 5,3 Monate vs. 3,9 Monate, HR 0,50, 95%-KI 0,41–0,60, $p < 0,0001$). Besonders gut sprachen die Patienten mit MGMT-Methylierung (MGMT O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) in ihrem Tumorgewebe ($n = 165$) auf die Chemoradiation an. Bei diesen Patienten betrug das OS 13,5 bei den Patienten mit RT + TMZ vs. nur 7,7 Monate für RT-Patienten. Die Analysen der Lebensqualität, die mit den EORTC-Fragebögen QLQC30 und BN20 erfasst wurden, zeigten keine Unterschiede bei Aspekten wie physische, kognitive, emotionale und soziale Funktionstüchtigkeit. Allerdings kam es bei

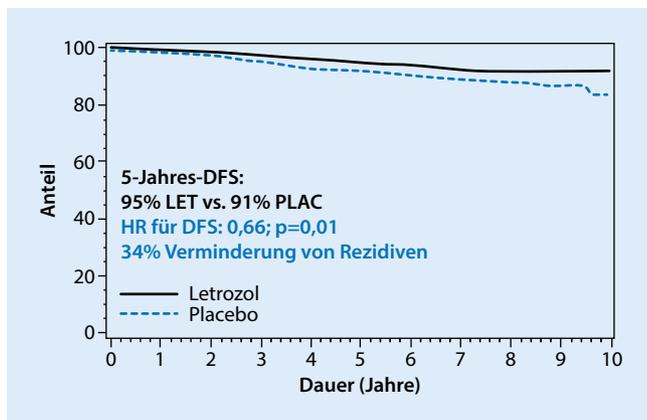


Abb. 1 ▲ Nach einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren war es für die Frauen im Letrozol-Arm zu weniger Vorfällen und einer statistisch signifikant höheren Rate an krankheitsfreiem Überleben nach 5 Jahren gekommen. DFS krankheitsfreies Überleben, LET Letrozol, PLAC Placebo. (Mit freundl. Genehmigung von P. E. Goss, ASCO 2016)

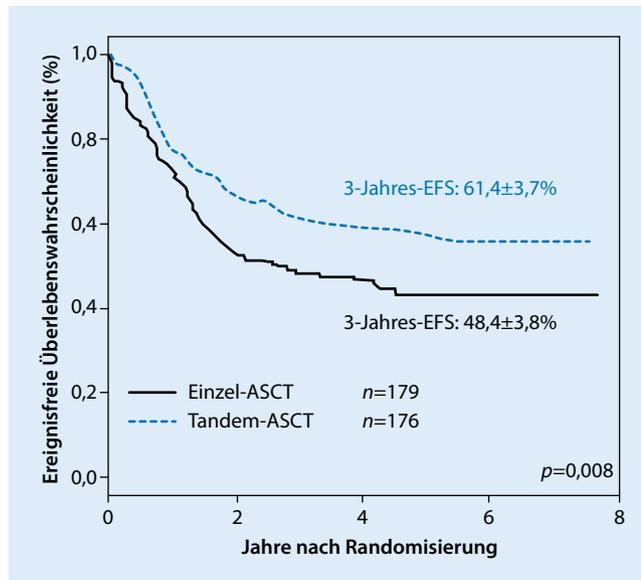


Abb. 2 ▲ Eine Tandem-Transplantation verbessert das Ereignisfreie Überleben für Kinder mit Hochrisiko-Neuroblastom. ASCT autologe Stammzelltransplantation, EFS ereignisfreies Überleben. (Mit freundl. Genehmigung von J. R. Park, ASCO 2016)

den Patienten, die TMZ erhalten hatten, zu mehr Übelkeit, Erbrechen und Konstipation als bei denen, die nur bestrahlt worden waren.

Verbesserte Resultate durch Chemotherapie bei seltenen Hirntumoren

Bis zu zwei Drittel aller oligodendroglialen Tumoren zeigen einen kombinierten Verlust der Allele auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q), welcher wahrscheinlich auf eine Translokation zurückzuführen ist. Anaplastische Oligodendrogliome, bei denen solch ein kombinierter 1p/19q-Verlust vorliegt, sprechen besser auf eine Chemotherapie an.

Inwieweit Patienten mit einem anaplastischen Gliom und ohne diesen Doppelverlust von 1p/19q trotzdem von TMZ profitieren, sollte in der CATNON-Studie überprüft werden [4]. Zwischen 2007 und August 2015 wurden in diese Studie 748 Patienten mit neu diagnostizierten WHO-Grad-III-Gliomen und ohne 1p/19q-Verlust aufgenommen und randomisiert. In der vierarmigen Studie erhielten alle Patienten eine Radiotherapie aus 59,4 Gy in 33 Fraktionen, der

Arm 1 ansonsten keine weitere Therapie. Im Arm 2 erhielten die Patienten zusätzlich zur Bestrahlung eine simultane Therapie aus täglich 75 mg/m² TMZ, im Arm 3 während der Bestrahlung keine CT, dafür aber danach für 12 Monate adjuvant TMZ. Und im Arm 4 erhielten die Patienten sowohl während der Bestrahlung die TMZ-Therapie als auch zusätzlich danach für 12 Monate adjuvant TMZ. Das OS war erster Studienendpunkt. Nach dem Auftreten von 41 % Vorfällen war eine Interimsanalyse geplant und wurde durchgeführt. Sie zeigte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos für die Patienten, die 12 Monate adjuvant TMZ erhalten hatten (Arme 3 und 4; HR 0,645; 95 %-KI 0,450–0,26; $p = 0,0014$). In Bezug auf das progressionsfreie Überleben wurde ebenfalls das Risiko für eine Progression durch die adjuvante Therapie signifikant gesenkt (HR 0,586; 95 %-KI 0,472–0,727; $p < 0,0001$). Nach einem noch längeren Follow-up soll in einer weiteren Analyse gezeigt werden, ob auch die TMZ-Therapie während der Bestrahlung nützlich war.

Tandem-Transplantation für Kinder mit Hochrisiko-Neuroblastom

Bislang leben weniger als 20 % der Kinder mit Hochrisiko-Neuroblastomen länger als 5 Jahre nach der Diagnose. Eine vom NCI initiierte Studie untersuchte nun den Nutzen einer zweiten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) innerhalb von 6–8 Wochen nach der ersten. In die Phase-3-Studie wurden 652 Patienten mit neu diagnostizierten Hochrisiko-Neuroblastomen aufgenommen [5]. Alle erhielten zunächst eine Induktionstherapie, bestehend aus 6 Zyklen Chemotherapie. Nach den ersten beiden Zyklen aus hochdosiertem Cyclophosphamid/Topotecan (TC) erfolgte die Stammzellernte. Nach Vollendung der 6 Induktionszyklen wurden die Patienten randomisiert und erhielten dann entweder nur einmalig eine ASCT mit Carboplatin/Etoposid/Melphalan (CEM) oder eine Tandem-ASCT mit Thiotepa/Cyclophosphamid vor der ersten ASCT, gefolgt von einer modifizierten CEM vor der zweiten ASCT (TC:CEM). In der Tandem-ASCT-Gruppe erhielten die Patienten zwei Transplantationen innerhalb von 6–8 Wochen. Endpunkt der Studie war das vorfallfreie Dreijahresüberleben (EFS).

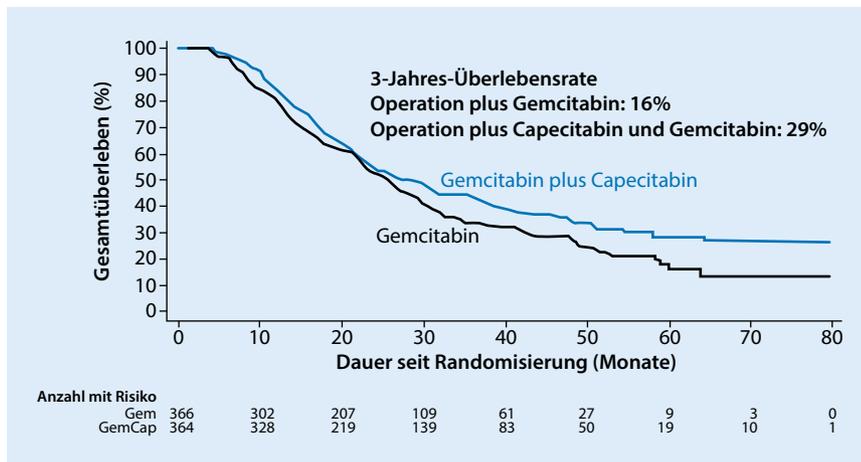


Abb. 3 ▲ Für Patienten mit Pankreaskarzinom, die nach einer Operation eine adjuvante Therapie aus Gemcitabin plus Capecitabin erhielten, wurde das Gesamtüberleben im Vergleich zu denjenigen, die adjuvant nur mit Gemcitabin behandelt wurden, signifikant verlängert. Gem Gemcitabin, Cap Capecitabin. (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. J. P. Neoptolemos, Liverpool, ASCO 2016)

Nach 3 Jahren war es in der CEM-Gruppe bei $48,8 \pm 4,0\%$ der Kinder zu keinem Ereignis gekommen vs. $61,8 \pm 4,1\%$ in der TC: CEM-Gruppe ($p = 0,0082$; ■ **Abb. 2**). Die Überlebensraten nach 3 Jahren unterschieden sich nicht signifikant ($69,0\%$ vs. $73,8\%$; $p = 0,2563$). An Nebenwirkungen kam es zu Infektionen, Schleimhautentzündungen und hepatischer Toxizität, aber diesbezüglich waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Diese Studie würde nach Ansicht der Autorin J. R. Park, Washington, den bisherigen Standard, diese Kinder zu behandeln, ändern.

Pankreaskarzinome

Längeres Überleben nach Pankreasoperation durch Chemotherapiekombination mit Capecitabin

In einer europäischen Phase-3-Studie – einer der größten jemals bei Pankreaskrebs durchgeführten – konnte gezeigt werden, dass orales Capecitabin, wenn es einer Gemcitabin-Therapie in der Adjuvant hinzugefügt wird, das Überleben der Patienten verlängert [6]. In die ESPAC-4-Studie wurden zwischen Oktober 2008 und September 2014 732 Patienten mit operablem duktalem Adenokarzinom des Pankreas in frühem Stadium rekrutiert. Zwölf Wochen nach

erfolgter Operation wurden sie randomisiert und in beiden Armen 24 Wochen lang adjuvant behandelt, entweder mit Gemcitabin (1000 mg/m^2 Tage 1, 8, 15; 6 Zyklen) oder mit Gemcitabin in der gleichen Dosierung plus Capecitabin ($1660 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$; 21 von 28 Tagen).

Im November 2015 erfolgte die Analyse des OS, dem ersten Studienendpunkt durch ein unabhängiges Komitee. Das mediane OS betrug für die Patienten im Kombinationsarm GEM/CAP 28,0 (95 %-KI 23,5–31,5) vs. 25,5 (22,7–27,9) Monate im GEM-Arm (HR 0,82; $p = 0,032$). Noch deutlicher wurde der Unterschied nach einer längeren Zeit: Die beiden Kurven beginnen nach ca. 2 Jahren, sich zu trennen, und die Fünfjahresüberlebensraten betragen 29% im Kombinationsarm, aber nur 16% im Gemcitabin-Arm (■ **Abb. 3**). Insgesamt gab es in den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Art und Schwere der Nebenwirkungen. Zu schwerer Diarrhö (14 vs. 5 Patienten), Neutropenie (38% vs. 24%), Hand-Fuß-Syndrom (7% vs. 0%) und Fatigue (16 vs. 14 Patienten) kam es allerdings etwas häufiger mit jeweils signifikanten Unterschieden im Kombinationsarm. Die Lebensqualität war trotzdem in den beiden Gruppen als vergleichbar erfasst worden. Auf der Basis dieser Studie sollte nach Ansicht der Autoren diese adjuvante Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Capecitabin der Standard für Pa-

tienten nach einer Pankreasresektion werden.

Metastasierte kolorektale Karzinome

Primäre Lokalisation als prognostischer Parameter

Eine retrospektive Analyse der CALGB/SWOG-80405-Studie konnte zeigen, dass die Lokalisation des Primärtumors innerhalb des Kolons Hinweise auf das Überleben gibt und bei der Auswahl der optimalen Therapie für den individuellen Patienten evtl. sogar helfen kann. Im der Originalstudie der CALGB/SWOG-80405-Studie waren Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Kolonkarzinom – unselektiert im Hinblick auf ihren KRAS-Zustand –, die zunächst FOLFOX oder FOLFIRI in der Erstlinientherapie bekamen, randomisiert worden und erhielten dann im Arm A zusätzlich zu der Chemotherapie (CT) Cetuximab, im Arm B CT + Cetuximab + Bevacizumab und im Arm C CT + Bevacizumab. Aufgrund neuerer Daten wurde diese Studie im Juni 2008 insofern ergänzt bzw. verändert, dass die Patienten im Hinblick auf ihren KRAS-Zustand selektiert erfasst wurden und nur noch die mit KRAS-Wildtyp (wt; Kodons 12 und 13) rekrutiert wurden. Außerdem wurde der Arm B gestoppt, da es nicht mehr sinnvoll war, zwei Biologicals gleichzeitig einzusetzen. Vor 2 Jahren während des ASCO 2014 wurden die Daten dieser Studie nach dem Amendment präsentiert und zeigten bei den Patienten mit KRAS wt (Kodons 12 und 13; $n = 1137$) weder im Hinblick auf das OS noch auf das progressionsfreie Überleben (PFS) einen signifikanten Unterschied in den beiden Armen mit Cetuximab bzw. Bevacizumab (OS 29,9 vs. 29,0 Monate; PFS 10,4 vs. 10,8 Monate; [7]). Auch bei der Analyse der Patienten mit allen KRAS-Wildtypen ($n = 526$) ergab sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das OS (32,0 vs. 31,2 Monate) und das PFS (11,4 vs. 11,3 Monate) [8]. Somit ergaben beide Analysen keinen Hinweis darauf, ob eine der beiden Therapien besser sein würde.

In einer retrospektiven Analyse dieser CALGB/SWOG-80405-Studie wurde

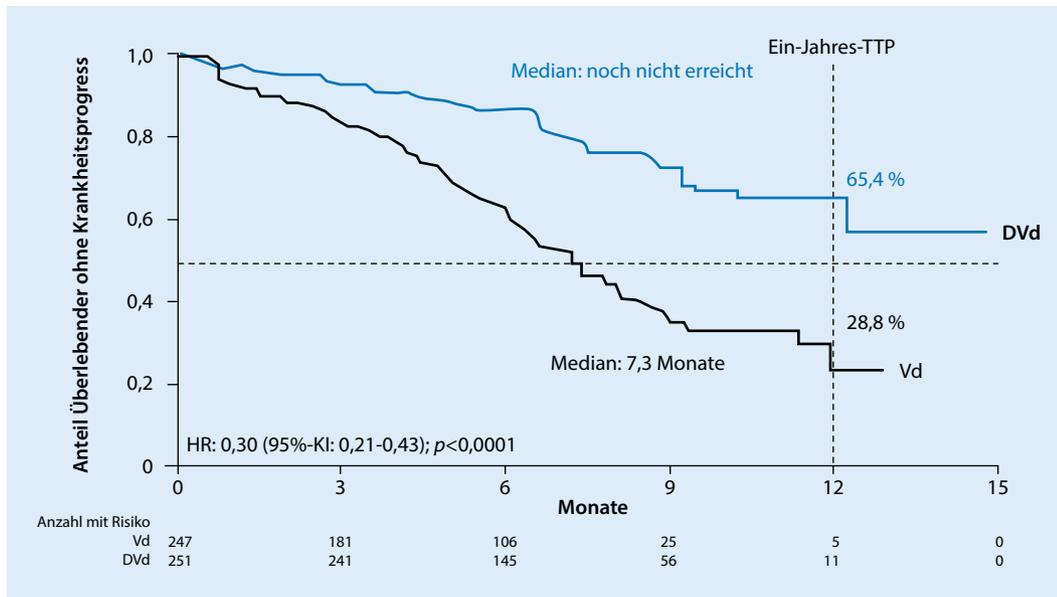


Abb. 4 ◀ Durch die Dreierkombination DVd kommt es bei Patienten mit multiplen Myelom im Vergleich zu Vd zu einer 70%igen Reduktion des Risikos zur Progression. Nach einem Jahr waren mehr als doppelt so viele Patienten im DVd-Arm noch nicht progredient (65 % vs. 28,8 %). TTP-Dauer bis zum Krankheitsprogress, V Bortezomib, d Dexamethason, DVd Bortezomib/Dexamethason plus Daratumumab. (Mit freundl. Genehmigung von A. Palumbo, Turin, ASCO 2016)

nun untersucht, ob es in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation einen Unterschied beim OS und PFS gibt [9]. In diese Analyse gingen die Patienten mit KRAS wt der Hauptanalyse, aber auch die mit KRAS-Mutationen aus der Anfangszeit der Studie vor dem Amendment ein. Deutlich zeigte sich zunächst, dass die Patienten mit primärem Befall auf der linken Seite eine signifikant bessere Prognose hatten als diejenigen mit Primärbefall der rechten Seite (medianes OS 33,3 Monate vs. 19,4 Monate; $p < 0,0001$). Diejenigen, die Cetuximab erhalten hatten, lebten mit linksseitigem Tumor 36 Monate lang vs. 16,7 Monate mit rechtsseitigen Tumoren. Ein ähnlicher Trend zeigte sich bei den Bevacizumab-Patienten (OS 31,4 vs. 24,2 Monate – links vs. rechts). Bei der Analyse der Patienten nur mit Befall der rechten Seite ergab sich aber ein überraschendes Ergebnis: Während es bei der Gesamtanalyse der Studie 80405 keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien gegeben hatte, zeigte sich hier in der Gruppe mit der schlechteren Prognose, also dem rechtsseitigen Befall, ein deutlicher Vorteil für Bevacizumab: Diese Patienten lebten 24,2 Monate vs. diejenigen unter Cetuximab-Therapie, die nur 16,7 Monate lebten. Umgekehrt verhielt es sich bei den Patienten mit linksseitigem Primärbefall: Sie hatten mit Cetuximab ein längeres OS als diejenigen, die mit Beva-

cizumab behandelt worden waren (36 vs. 31,4 Monate). Auch in der kleinen Gruppe der Patienten mit KRAS-Mutationen ($n = 213$) lebten diejenigen mit linksseitigem Primärbefall länger als die Vergleichsgruppe (30,3 vs. 23,1 Monate).

Wenn diese Daten auf den ersten Blick auch für eine Therapie mit Bevacizumab bei rechtsseitigem Primärbefall sprechen, hielten die Autoren doch fest, dass die CALGB/SWOG-80405-Studie ursprünglich gar nicht für diese Analysen der Tumorlokalisation geplant und ausgelegt war und es deutliche Inbalancen bei den einzelnen Patientengruppen gegeben habe (z. B. Alter, Metastasenlokalisation), die auch nicht stratifiziert worden waren. Insofern sollten die Ergebnisse weiterer Studien, die besonders die unterschiedlichen Kolonseiten im Fokus haben, abgewartet werden.

Zielgerichtete Therapien

Zielgerichtete Therapien schon in Phase 1

In Metaanalysen von Phase-2- und -3-Studien konnte schon gezeigt werden, dass individualisierte Therapien zu besseren Resultaten führen. Eine Datenrecherche ergab nun erstmals, dass dieser Nutzen sich auch schon in Phase-1-Studien zeigt. Bei PubMed wurden in dieser Analyse 346 zwischen Januar 2011

und Dezember 2013 publizierte einarmige Phase-1-Studien mit insgesamt 13.203 Patienten ausgewählt und in das Datenreview aufgenommen [10]. Wichtig dabei war, dass in den Phase-1-Studien nicht nur Toxizität, sondern auch angemessene Effektivitätseindpunkte ermittelt worden waren. Dabei handelte es sich in dieser Analyse um Ansprechraten (RR) und PFS. Das OS als Endpunkt war nicht inkludiert, da davon in diesen frühen Studien selten berichtet wird. In den Behandlungsarmen, die Biomarker für eine Behandlungsselektion verwendet hatten, wurden RR ($n = 351$ Studienarme; 13.203 Patienten), PFS ($n = 45$ Arme; 1700 Patienten) und die Toxizitätsrate ($n = 351$ Arme; 13.203 Patienten) verglichen mit den Studienarmen, die keine Behandlungsselektion durchgeführt hatten. Es zeigte sich, dass der personalisierte Ansatz unabhängig von anderen Faktoren die RR verbesserte (30,6 % vs. 4,9 %, $p < 0,0001$) und auch das PFS verlängerte (5,7 vs. 2,95 Monate, $p = 0,0002$).

Eine Subanalyse derjenigen Studienarme, in denen zielgerichtete Medikamente getestet worden waren ($n = 243$ Arme), ergab, dass diejenigen, die eine biomarkergesteuerte Strategie gewählt hatten, zu statistisch signifikant besseren RR führten als diejenigen, die zwar eine zielgerichtete Therapie untersucht, aber keinen Biomarker zur Patientenselektion eingesetzt hatten (31,1 % vs. 5,1 %;

$p < 0,0001$). In diesen nicht personalisierten Armen mit "targeted therapies" (zielgerichtete Therapien) kam es nur zu ähnlichen Ergebnissen wie unter Chemotherapie (RR 5,1 % vs. 4,7 %; $p = 0,63$). Die personalisierten Arme, die einen genetischen Biomarker (DNA) benutzt hatten, zeigten höhere RR als diejenigen, die nur einen Proteinmarker eingesetzt hatten (42,0 % vs. 22,4 %; $p = 0,001$). Aufgrund der Ergebnisse dieser Datenanalyse sollten Tumorbiomarker vermehrt auch schon bei der Auswahl von Patienten in Phase-I-Studien eingesetzt werden.

Zielgerichtete Therapien nur zulassungsgemäß einsetzen?

Patienten mit bestimmten genetischen Veränderungen in ihrem Tumor sprechen auch auf zielgerichtete Therapien an, die gar nicht für ihre Erkrankung zugelassen sind. Das zeigten die ersten Ergebnisse der noch laufenden *MyPathway-Studie* (NCT02091141). Diese untersuchte Therapeutika, die auf HER2-, BRAF-, Hedgehog(Hh)- oder EGFR-Signalwege gerichtet sind, bei Tumoren von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, für die diese Arzneimittel aber gar nicht zugelassen sind [11]. Ziel dieser *Basket-Studie* ist es, in 39 teilnehmenden Studienzentren 500 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu rekrutieren, für die es keine andere nützliche Therapie mehr gibt. Sie sollen aber bestimmte genetische Veränderungen aufweisen, nämlich in den Zielstrukturen HER2, BRAF, Hh oder EGFR. Patienten dieser vier Gruppen werden dann mit einer gegen diese Zielstrukturen gerichteten Therapie behandelt, die aber alle bisher nur für eine einzige Krebsindikation und eben nicht für die aktuelle Erkrankung zugelassen sind.

Mit Trastuzumab plus Pertuzumab – bisher nur zugelassen bei Brustkrebs – werden die HER2-Abnormalitäten, mit Vemurafenib – bisher nur bei Melanomen zugelassen – die BRAF-Veränderungen, mit Vismodegib – bisher nur bei Basalkarzinomzellen der Haut zugelassen – die Hh-Veränderungen und mit Erlotinib – bisher nur zugelassen bei NSCLC – die EGFR-aktivierenden Abnormalitäten

behandelt. Primärer Endpunkt der Studie sind die RR. Die Patienten erhalten jeweils die Standarddosierungen der zugelassenen Therapien. Bis zum Zeitpunkt des *Cut-off* für die während des ASCO präsentierte Zwischenanalyse waren 129 Patienten mit Veränderungen in HER2 ($n = 82$), BRAF ($n = 33$), Hh ($n = 8$) und EGFR ($n = 6$) in die Studie rekrutiert worden. Sie hatten Tumoren an 25 verschiedenen Lokalisationen und im Median vorher schon 3 (0–10) andere Therapielinien bekommen. Von den 129 Patienten kam es bei 29 (22 %) zu einem objektiven Ansprechen (1 CR, 28 PR) und bei 15 zu einer Stabilisierung der Erkrankung für >120 Tage. Keine nicht schon bekannten Therapienebenwirkungen traten auf. Besonders auffällig waren die guten RR bei HER2-Amplifikation/-Überexpression. Hier kam es bei 50 %, 63 % bzw. 100 % der Patienten mit Kolorektal-, Blasen- bzw. Leberkrebs zu einem klinischen Benefit. Auch in der Gruppe mit BRAF-Mutationen kam es zu beeindruckenden Raten von klinischem Benefit, nämlich 33 % ($n = 5$) bei NSCLC-Patienten und 75 % ($n = 3$) bei Patienten mit Ovarialkarzinom. Wenn es sich hier auch erst um frühe Ergebnisse der *MyPathway-Studie* handelt, so geben diese doch schon sehr eindeutige Hinweise auf eine gute Aktivität von HER2-gezielter Therapie bei kolorektalen Karzinomen (CRC) mit HER2-Amplifikation und evtl. auch anderen HER2-positiven Entitäten. Deshalb sollen aufgrund dieser positiven Resultate die Kohorten mit HER2-veränderten CRC, Blasen- und Leberkrebs erweitert werden.

Ein Blick in die Hämatologie

Dreierkombination verlangsamt die Progression beim multiplen Myelom (MM)

Die ersten Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigen, dass ein Hinzufügen von Daratumumab (D) zum Standardregime aus Bortezomib (V) und Dexamethason (d) für Patienten mit MM deutlich das Ergebnis verbessert. Daratumumab ist der erste monoklonale CD-38-Antikörper, der für die Behandlung von MM zugelassen ist. In die CASTOR-Studie,

deren erste Interimsanalyse während der Plenarsitzung des ASCO vorgestellt wurde, wurden 498-Patienten mit MM und ≥ 1 Vortherapien aufgenommen und 1:1 randomisiert [12]. Im Median hatten die Patienten vorher 2 (1–10) Therapielinien erhalten, am häufigsten V (66 %) und/oder ein IMiD (immunmodulierende Substanz). Im DVd-Arm erhielten sie dann 8 Zyklen Bortezomib (V)/Dexamethason (d) plus Daratumumab (16 mg/kg i. v. wöchentlich) oder im anderen Arm nur Vd. Die Patienten im DVd-Arm wurden außerdem nach den ersten 8 Zyklen wöchentlich mit einer Daratumumab-Erhaltungstherapie bis zur Progression weiter behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 7,4 Monaten war es für die Patienten im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm zu einer deutlichen Reduktion des Progressionsrisikos gekommen. Das mediane PFS war im DVd-Arm noch nicht erreicht und betrug im Vd-Arm 7,16 Monate (HR 0,39; 95%-KI 0,28–0,53; **Abb. 4**). Die Raten an partiellem Ansprechen wurden durch die Dreierkombination von 29 % auf 59 % und die an kompletten Remissionen von 9 % auf 19 % verbessert. Durch die Zugabe von Daratumumab kam es zu keinen wesentlichen Verschlechterungen der Nebenwirkungen. Die Patienten im DVd-Arm wiesen nur leicht erhöhte Raten an hämatologischer Toxizität, Infektionen und peripheren Neuropathien auf. Als nächstes ist geplant, Daratumumab auch in Kombination mit anderen in der MM-Therapie als Standard verwendeten Arzneimitteln zu testen. Und natürlich werden mit Spannung die Daten zum Gesamtüberleben der CASTOR-Studie erwartet.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Junker

Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen, Deutschland
mail@annette-junker.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Goss PE et al (2016) A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA1
2. Lemieux J et al (2016) Patient-reported outcomes from MA.17R: A randomized trial of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by Tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA506
3. Perry JR et al (2016) A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062–22061, TROG 08.02, NCT00482677). *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA2
4. van den Bent MJ et al (2016) Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA2000
5. Park JR et al (2016) A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA3
6. Neoptolemos JP et al (2016) ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA4006
7. Venook A et al (2014) CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J Clin Oncol* 32(suppl):abstr LBA3
8. Lenz H et al (2014) CALGB/SWOG 80405: PHASE III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) TRIAL OF with expanded RAS analysis untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *ESMO. Ann Oncol* 25(suppl):abstr 5010
9. Venook AP et al (2016) Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr 3504
10. Schwaederle MC et al (2016) Impact of precision medicine in refractory malignancies: A meta-analysis of 13,203 patients in phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr 11520
11. Hainsworth J et al (2016) Targeted therapy for advanced solid tumors based on molecular profiles: Early results from MyPathway, an open-label, phase IIa umbrella basket study. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA11511
12. Palumbo A et al (2016) Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. *J Clin Oncol* 34(suppl):abstr LBA4