

9th Swiss PostASCO

News aus Chicago (Teil 1)

Der diesjährige Swiss PostASCO stiess auf reges Interesse und hat sich zwischenzeitlich zu einem festen Programmpunkt im Kalender der Schweizer Onkologen entwickelt. Im Anschluss wird der erste Teil der Tagungsvorträge kurz zusammengefasst wiedergegeben.

Sarkom

Die Highlights der Sarkomtherapie vom diesjährigen ASCO präsentierte **Dr. med. Christian Rothermundt**, St. Gallen, seinen Schweizer Zuhörern



Dr. med. Christian Rothermundt,
St. Gallen

Keine Änderung der Erstlinien-Standardtherapie

Die GeDDiS-Studie zeigte nach 24 Wochen bei 46.1% der mit Doxorubicin therapierten Patienten kein Fortschreiten der Krankheit im Vergleich zu 46% der mit Gemcitabin+Docetaxel therapierten Patienten. Das OS ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen (HR 1.07; $p=0.67$). Dagegen war die Kombinationstherapie aus Gemcitabin+Docetaxel mit einer höheren Rate an Therapieabbrüchen infolge toxischer Nebenwirkungen (NW) und niedrigerer Dosierung und Dosisverzögerungen verbunden. Doxorubicin sollte folglich die Erstlinien-Standardtherapie für metastasierte/lokal fortgeschrittene Weichteilsarkome bleiben (abstract 10500).

Olaratumab - vielversprechender neuer Wirkstoffe in der Erprobung

Die PFS-Werte der Kombinationstherapie aus Olaratumab + Doxorubicin waren den Doxorubicin-Monotherapie-Werten überlegen (HR 0.67). Die Kombinationstherapie zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des mOS von 10.3 Monaten ($p=0.0004$). Das Toxizitätsprofil ist handhabbar, besonders die kardiovaskuläre Sicherheit stellt kein Problem dar. Die FDA erteilte Olaratumab die Breakthrough Bezeichnung (abstract 10501). Phase-III-Studien sind in Bern und St. Gallen geplant.

Verschiedene Therapieoptionen in den späteren Therapielinien

- Erste Phase-III-Studie zeigte OS-Vorteil für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin bei intermediate und high-grade LMS und ADI (HR 0.768). Die NW entsprachen dem bekannten NW-Profil der beiden Wirkstoffe (abstract LBA 10502).
- Für rezidivierende/refraktäre Leiomyosarkome oder Liposarkome zeigte Trabectedin keine Verbesserungen des OS. Dagegen führte Trabectedin zu klinisch relevanten Verbesserungen der PFS im Vergleich zu Dacarbazin (mPFS 4.2 vs. 1.5 Monate). Die Zeit bis zur nachfolgenden Krebstherapie war verlängert und eine grössere Anzahl an Patienten erreichte eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung (abstract 10503). (disease control)

Soll Imatinib lebenslang bei Hochrisiko-GIST-Patienten gegeben werden?

Hochrisiko-GIST-Patienten weisen längere RFS und OS auf, wenn sie statt einem drei Jahre mit Imatinib behandelt werden. Adjuvantes Imatinib wird mittelmässig gut vertragen. 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 90% erscheinen in der Hochrisiko-GIST-Patientengruppe erreichbar zu sein. Studien sind im Gange zu 3 vs. 6 Jahren adjuvanter Therapie mit Imatinib (ImadGist) und zu 3 vs. 5 Jahre (SSGXXII) (abstract 10537).

Melanom

Die weiteren guten Fortschritte in der Melanomtherapie wurden von **PD Dr. med. Roger von Moos**, Chur, dargelegt.



PD Dr. med. Roger von Moos, Chur

Zielgerichtete Therapie bei BRAF V600 mutiertem Melanom

„Vermutlich spricht nichts mehr für eine Monotherapie mit BRAFi, jedoch ist die „finanzielle Toxizität“ einer Kombinationstherapie nicht zu vernachlässigen. Bei der Entscheidung, welche Kombination die geeignetste ist, müssen die NW und die Möglichkeiten des Patienten, die Therapie einzuhalten, berücksichtigt werden.“

- Die Abschluss-Daten der COMBI-d-Studie zeigten für die Kombination von Dabrafenib+Trametinib ein verbessertes mOS (25.1 vs. 18.7 Monate; HR 0.71; $p=0.011$) und eine Senkung des Risikos für Tod um 29%. Die 2-Jahresüberlebensrate lag bei über 50%. Auch die PFS-Werte waren verbessert mit einer HR von 0.67 ($p<0.001$). Gleichzeitig waren die toxischen NW handhabbar ohne Auftreten neuer oder unerwarteter unerwünschter Ereignisse während des zusätzlichen 17-monatigen Follow-ups (abstract 9011).
- Übersicht zu kommenden BRAAFi+MEKi Kombinationen: coBRIM-Studie: Die Wirksamkeitsdaten der Kombinationstherapie Vemurafenib+Cobimetinib mit einem Follow-up von 14.2 Monaten bestätigten klar und eindeutig den Vorteil der Kombinationstherapie mit mPFS von meist 12 Monaten (12.25 vs. 7.2 Monate für Placebo+Vemurafenib; HR 0.58). Die ORR betrug 69.6% vs. 50%. Das gleichzeitige Auftreten einer baseline RAS/RAF/RTK Mutation (ca. 11% der BRAF V5600 mutierten Melanom Patienten) scheint das Ansprechen auf die Kombinationstherapie zu verhindern (abstract 9006). Die abschliessenden OS-Daten dieser Studie werden Ende 2015 erwartet.

Immun-Checkpoints

- Die CA209-067-Studie zeigte: Nivolumab Monotherapie ist besser als Ipilimumab Monotherapie (HR 0.57; $p<0.00001$), Nivolumab+Ipilimumab Kombinationstherapie ist besser als Ipilimumab Monotherapie (HR 0.42; $p<0.00001$) und

Nivolumab+Ipilimumab Kombinationstherapie ist wahrscheinlich besser als Nivolumab Monotherapie (HR 0.76) (Discussion Melanoma by Michael Atkins).

- ▶ Langzeitdaten für Pembrolizumab zeigten keinen klaren Unterschied zwischen Nivolumab und Pembrolizumab bezüglich Wirksamkeit oder Toxizität. Daher wird die Wahl der Therapie auf anderen Faktoren wie Therapieschema, Marketing, Kosten, Erfahrungswerten (bei anderen Krebsarten, wirksame Kombinationen) und Zuverlässigkeit von Biomarkern beruhen.
- ▶ Gemäss den ersten PFS-Daten für Ipilimumab + Nivolumab Kombinationen aus den Checkmate 069- und Checkmate 067-Studien sollten nach Meinung des Referenten nicht alle Patienten mit der Kombinationstherapie behandelt werden. Auch benötigen Patienten mit einer hohen PD-L1 Expressionsrate die Kombinationstherapie nur, wenn eine hohe RR benötigt wird. Vermutlich wird Ipilimumab nicht in der Monotherapie benötigt. Die Therapiesequenz ist noch unklar (abstracts LBA1 und 9004).

Ist CLND bei SN positiven Patienten notwendig?

Gemäss unseren Erfahrungen kann vollständige Lymphadenektomie bei Melanom-Patienten mit Mikrometastasen nicht empfohlen werden. Die vollständige Lymphadenektomie führte nicht zu verbesserter Kontrolle von Fernmetastasen, verbessertem Fernmetastasen-freiem Überleben, verbessertem Rezidiv-freiem Überleben oder verbessertem Melanom-spezifischem Überleben.

Aufgrund der nur relativen Indikation muss nach Meinung des Referenten der Wert der CLND mit dem Patienten diskutiert werden. Falls eine zweite Phase-III-Studie die Ergebnisse bestätigt, könnte, keine CLND durchzuführen, die Standardtherapie werden. SLN ist eine wichtige Indikation einer adjuvanten Interferontherapie (abstract LBA9002).

Urogenitale Tumoren

Die aktuellen Ergebnisse zu **Prostatakarzinom** und **Nierenzellkarzinom**, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, hat Dr. med. Richard Cathomas, Chur, auf Seite 55 dieser Ausgabe von info@onkologie zusammengestellt.

Die neuesten Daten zum **Blasenkarzinom**, präsentiert von **Prof. Dr. med. Jörg Beyer**, Zürich, am Swiss PostASCO sind folgende:

- ▶ Perioperative Chemotherapie verbessert das Überleben

Die Evidenz dieser grössten randomisierten Studie von Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom spricht für eine perioperative Chemotherapie. Hierbei führt eine neoadjuvante Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des sekundären (PFS) Endpunkts und einer nicht signifikanten Senkung des primären Endpunkts (Risiko für Tod) um 22% gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie nach Zystektomie (abstract 4500).

▶ Immuntherapie: vielversprechende Daten
Atezolizumab wurde in einer frühen Studie der klinischen Prüfung gut toleriert und zeigte anhaltende Wirksamkeit (RR, PFS und OS). Das Tumorsprechen korrelierte mit Tumor- und Blut-basierten Biomarkern (abstract 4501).



Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Zürich

Lymphom

Eine Highlight-Auswahl vom ASCO zu Lymphom erfolgte durch **Prof. Dr. med. Christoph Renner**, Zürich.



durch Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich

CLL

- ▶ Neuer prognostischer Index für CLL-Patienten. Entsprechende Therapieempfehlungen für verschiedene CLL-Patienten-Risikogruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst (abstract 7002).
- ▶ Ist Chemotherapie in der Erstlinientherapie von CLL/SLL-Patienten überflüssig?

Die HELIOS-Studie zeigte, dass die Kombination von Bendamustin/Rituximab plus Ibrutinib das Gesamtrisiko für Tod um 37% reduzierte, obwohl die OS-Daten durch den Cross-over von 31% der Patienten des Placebo-Arms zum Ibrutinib-Arm nicht eindeutig interpretierbar waren. Möglicherweise sollte das Studienziel dahingehend überdacht werden, refraktäre/rezidivierende Erkrankungen mit Ibrutinib +/- Immunchemotherapie zu therapieren und Chemotherapie als Erstlinientherapie bei CLL/SLL aufzugeben (abstract LBA7005).

Der Referent wies darauf hin, dass „Rezidive oder das Fortschreiten der CLL-Erkrankung unter BTK-Inhibitor-Therapie sehr schnell und aggressiv verlaufen kann.“

- ▶ Erste Dreifachkombination aus anti-CD20 und Inhibitoren der BTK und PI3K bei rezidiviertem/refraktärem CLL oder B-NHL: Diese Studie zeigte gute Tolerierbarkeit bei signifikanter früher Wirksamkeit, so dass Phase-II-Folgestudien geplant sind (abstract 8501).

Aggressives (T-) Zell-Lymphom

Die Konsolidierung mit auto- oder alloSCT zeigte nach 26 Monaten Beobachtungszeit keinen signifikanten Unterschied (abstract 8507).

Hodgkin's Lymphom

In der AETHERA-Studie wies eine frühe Therapie mit dem Immunotoxin anti-CD30 (Brentuximab Vedotin) und eine A-AVD-Konsolidierungstherapie eine höhere Toxizität auf als AVD alleine (abstract 8505).

Multiples Myelom

Neue Wirkstoffe, wie Proteasom-Inhibitoren oder monoklonale Antikörper gegen Oberflächenproteine befinden sich derzeit in verschiedenen Stadien der klinischen Untersuchung.

Therapieempfehlungen für verschiedene CLL-Patienten-Risikogruppen			
TAB. 1	Risikogruppe	Risikoscore	Behandlungsempfehlung
	Niedrig	0–1	„do not touch“
	Intermediär	2–3	„Do not treat“ ausser symptomatischer Therapie
	Hoch	4–6	Treat ausser asymptotische Patienten
	Sehr hoch	7–10	Behandlung innerhalb einer Studie oder nach Möglichkeit mit nicht-zytotoxischen Arzneimitteln (keine Chemotherapie)

► Carfizomib, ein neuer Proteasom-Inhibitor, zeigte im Vergleich zu Bortezomib mit 18.7 vs. 9.4 Monaten (HR 0.53) ein signifikant längeres PFS. Dieser Vorteil war bei nicht Bortezomib vorbehandelten Patienten deutlicher als bei nicht mit Bortezomib vorbehandelten Patienten. Ferner zeigte Carfizomib sehr gute Ergebnisse für Tiefe und Dauer der Wirkung. Trotz der längeren Behandlungsdauer war die Anzahl der NW nicht erhöht. Dagegen stellt diese Therapie ein „toxic regimen“ in Bezug auf die Kosten dar. Ist eine niedrigere Dosierung ausreichend? (abstract 8509)

► Sehr beeindruckende Antworten auf KRd (sCR+MRD) mit handhabbaren NW:

KRd mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) bei neu diagnostiziertem Multiplem Myelom resultierte in höheren sCR Raten als KRd ohne ASCT und einer höheren Rate an MRD-negativer Krankheit. Die Konsolidierungstherapie scheint wichtig zu sein. Auch sind Dosierung und Kosten ein Thema (abstract 8510).

Lungenkarzinom

„Die OS ist eine akkuratere Art, den Erfolg einer Therapie zu messen, als das PFS“ bemerkte **PD Dr. med. Solange Peters**, Lausanne, zu Beginn ihrer Präsentation der Highlights zum Lungenkarzinom. „Alle anti-PD1- und anti-PD-L1-Antikörper weisen ein vergleichbares positives Sicherheitsprofil auf. Eine Ausnahme besteht eventuell für Pneumonie“.



PD Dr. med.
Solange Peters,
Lausanne

Anti PD1 und anti PD-L1 in der Zweitlinientherapie von NSCLC

► Der PD-L1 Expressionsgrad beeinflusst nur die Wirkung auf Plattenepithelkarzinome und nur bei Behandlung mit Nivolumab positiv und führt zu einer Verdopplung der OS im Vergleich zu Docetaxel oder NSCLC (abstract LBA 109).

► Abhängig von der Subgruppe verlängerte sich in der POLAR-Studie die OS im Vergleich zu Docetaxel wenig bis stark. Die Wirksamkeit bei allen Patienten betrug für Atezolizumab im Median 11.4 Monate (vs. 9.5 Monate). Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Zellen (Tumor und Tumor infiltrierende Immunzellen) mit der höchsten Expression von PD-L1 auch am besten auf Atezolizumab ansprachen (abstracts 8010 und 3015). Jedoch ist die Anwendung von PD-L1 als prädiktivem Biomarker noch mit ver-

schiedenen Schwierigkeiten verbunden: Bestimmungsmethode und Grenzwerte nicht einheitlich, Expression dynamisch, im Gewebe heterogen vorkommend, zytoplasmatisch oder membranös, Präsenz von TILs

Anti PD1 in der Zweitlinien- und späteren Anwendung bei SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom)

► Die Kombinationstherapie mit Nivolumab+Ipilimumab zeigte in der Behandlung von SCLC bessere ORR als die Monotherapie (abstract 7503).

► In der KEYNOTE-028-Studie betrug die ORR 35% bei Behandlung mit Pembrolizumab und 5% der SCLC-Patienten zeigten eine stabile Erkrankung. Dagegen waren nur 28.6% der Tumoren PD-L1 positiv (abstract 7502).

Pemetrexed

► Die PROCLAIM-Studie demonstrierte keine Überlegenheit von Pemetrexed in Bezug auf OS oder PFS. Der Pemetrexed+Cisplatin-Arm hatte dagegen signifikant weniger Therapie-induzierte NW und zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil (abstract 7506).

► In der MAPS-Studie lag das mediane PFS von Mesotheliom-Patienten mit 9.59 Monaten für den Pemetrexed+Cisplatin+Bevacizumab-Arm statistisch signifikant höher als mit 7.48 Monaten für die Gruppe ohne Bevacizumab (abstract 7500).

LUX LUNG 8

In dieser Studie war das OS von SCC-Patienten bei Behandlung mit Afatinib mit 7.9 Monaten statistisch signifikant länger als für die Behandlung mit Erlotinib (6.8 Monate). Wohingegen das PFS keine statistisch signifikante Differenz aufwies (abstract 8002).

Gute Interimsergebnisse für Dabrafenib und Trametinib bei BRAF M+ NSCLC

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib zeigte für BRAF V600E mutierte NSCLC die beste bestätigte Antwort in der Zweitlinien- und späteren Behandlungen (abstract 8006).

Abschliessend liess Dr. Peters noch wissen; „Man sollte, wie es beim ASCO 2013 gefordert wurde, zielgerichtete Therapie erst einsetzen, wenn für den betreffenden Tumor ein Biomarker bekannt ist und zur Verfügung steht“ (Top 5 list in Oncology, 2013).

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle : 9th Swiss PostASCO, 11.6.2015, Bern