

krebs:hilfe!

7
2017



ASCO 2017: Die Take Home Messages

- | | | | |
|-----|---|-------|---|
| II | Neuroonkologie
von Dr. Maja Cerkez, Dr. Anna Sophie Berghoff, OA PD Dr. Markus Hutterer und Assoz.-Prof. PD Dr. Matthias Preusser | XI | Sarkome und gastrointestinale Stromatumore
von Univ.-Doz. Dr. Thomas Kühr |
| IV | Radioonkologie
von Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander De Vries | XIV | Lebermetastasen
von Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaczirek |
| V | Mammakarzinom
von OA Dr. Gabriel Rinnerthaler | XIV | Hauttumore
von Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller |
| VII | Lungenkarzinom
von OA Dr. Maximilian J. Hochmair | XVII | Nierenzellkarzinom
von Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger |
| X | Oberer GI-Trakt
von PD Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu und Assoz.-Prof. PD Dr. Matthias Preusser | XVIII | Blasenkrebs
von Dr. Irene Resch und Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat |
| XI | Kolorektalkarzinom
von Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser | XXII | Prostatakarzinom
von Prim. PD Dr. Anton Ponholzer |
| | | XXIII | Ovarialkarzinom
von Ass.-Prof. PD Dr. Christoph Grimm |

Neuroonkologie-News

Von Dr. Maja Cerkez und OA PD Dr. Markus Hutterer

Antiangiogenese, Chemo- und Radiotherapie

Aus unserer Sicht ist die randomisierte Phase-II-Studie **TAVAREC** (*van den Bent MJ et al., Abstract 2009*) die wichtigste der präsentierten Therapiestudien für Gliome. In dieser Untersuchung wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab (BEV) plus Temozolomid (TMZ) vs. einer TMZ-Monotherapie bei Patienten mit einem ersten Rezidiv eines Glioms WHO-Grad II/III ohne 1p19q-Kodeletion (Astrozytom, n=155) nach einer Strahlentherapie untersucht. Es war kein Gesamtüberlebens(OS)-Vorteil nachweisbar; das Zwölf-Monate-OS lag bei 55 vs. 61 Prozent in der Kombinations- vs. Monotherapiegruppe. Zudem war der Nachweis einer IDH-Mutation nicht mit einem besseren BEV-Ansprechen assoziiert.

Wirsching et al. stellten die randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie **ARTE** vor, in der Patienten über 65 Jahre mit einem neudiagnostizierten Glioblastom (nGBM) mit einer hypofraktionierten Strahlentherapie (RAD) + BEV (n=50) vs. einer hypofraktionierten RAD alleine (n=25) behandelt wurden (*Wirsching HG et al., Abstract 2014*). Das mediane progressionsfreie

Überleben (PFS) war durch BEV signifikant verlängert (7,6 vs. 4,8 Monate p=0,003), dies spiegelte sich jedoch nicht im medianen OS wider (12,1 vs. 12,2 Monate; p=0,8).

In diesem Zusammenhang ist eine **retrospektive Studie** von Gleeson et al. zu erwähnen, in der rezidierte Glioblastome (rGBM) mit BEV in der Standarddosierung (10mg/kg zweiwöchentlich oder 15mg/kg dreiwöchentlich) und BEV in reduzierter Dosis (5mg/kg KG w2 oder 7,5mg/kg KG w3) behandelt wurden (*Gleeson JP et al., Abstract e13515*). Beide Dosierungen führten – unabhängig vom MGMT-Methylierungsstatus – zu einem vergleichbaren medianen OS (5,2 vs. 5,6 Monate, p=0,74).

Immuntherapie

In den letzten Jahren wurden große Hoffnungen in immunologische Therapien bei Gliomen gesetzt. Auch für diese Behandlungsstrategie konnten leider nur negative Studienergebnisse präsentiert werden:

In einer retrospektiven Untersuchung von Reiss et al. wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei therapierefraktären hoch-

Die wichtigsten Gli(obl)astom-Studien

Studie	Therapie	Ergebnis	Indikation	Abstract
Phase I	ABT-414 ± TMZ	CR, PR, SD: 52% 6-Monate-PFS: 26% OS: 8,5 Monate	Glioblastom WHO-Grad IV (EGFR- amplifiziert; MGMT-methyliert)	<i>Lassman AB et al., Abstract 2003</i>
Phase I	Cannabinoid + TMZ vs. Placebo + TMZ	6-Mo-PFS: 42 vs. 33% OS: >365 vs. 369 Tage 1-Jahres-OS: 83 vs. 44% (p=0,0415)	Glioblastom WHO-Grad IV	<i>Twelves C et al., Abstract 2046</i>
Phase I	BAL101553 (Tumor-Checkpoint-Kontrolltherapie)	nur Studiendesign vorgestellt	Gliom WHO-Grad II–III (IDH-wt), Glioblastom WHO IV	<i>Garces AH et al., Abstract TPS2601</i>
Phase II (TAVAREC EORTC)	TMZ vs. TMZ/Bevacizumab	12-Mo-OS: 61 vs. 55%, (p=0,69)	Gliom WHO-Grad II–III, 1p/19q-wt	<i>van Den Bent MJ et al., Abstract 2009</i>
Phase III	Peptid-Vakzine vs. BSC	OS, Subgruppe mit ECOG-PS 0-2: 10,4 vs. 6,8 Mo (p=0,03)	Glioblastom WHO-Grad IV (nur HLA-A24-pos.)	<i>Terasaki M et al., Abstract 2000</i>
Phase III (STELLAR)	Eflornithin + Lomustin vs. Lomustin	nur Studiendesign vorgestellt	Gliom WHO-Grad II–III (IDH-wt)	<i>Levin VA et al., Abstract TPS2081</i>
retrospektiv	Pembrolizumab + Bevacizumab + TMZ	PFS: 42 Tage OS: 121 Tage	Gliom WHO-Grad II–III, 1p19q-wt, Glioblastom WHO-Grad IV	<i>Reiss S et al., Abstract 2033</i>
retrospektiv	Nivolumab	PR, CR: 0/16 SD: 9/16 PFS: 2 Mo OS: 3,5 Mo	Glioblastom WHO-Grad IV	<i>Chamberlain MC et al., Abstract e13538</i>
Keine Angabe	Dendritische Zelltherapie (Vorthherapie: Stupp-Protokoll)	3-Jahres-OS ab Primärdiagnose: 46%	Glioblastom WHO-Grad IV	<i>Nesselhut J et al., Abstract e13531</i>

BSC=best supportive care, CR=komplette Remission, Mo=Monate, OS=Gesamtüberleben, PR=partielle Remission, PFS=progressionsfreies Überleben, PS=Performance Status, SD=Stabilisierung, TMZ=Temozolomid, wt=Wildtyp,

gradigen Gliomen WHO-Grad III/IV (n=25, davon 13 GBM-Patienten) untersucht (Reiss S et al., Abstract 2033). Das mediane PFS lag bei 42 Tagen und das mediane OS nur bei 121 Tagen. Auch der PD-L1-Inhibitor Nivolumab konnte in einer Studie von Chamberlain et al. keine Wirksamkeit bei 16 rGBM Patienten nach einer BEV-Therapie zeigen. Das PFS betrug zwei Mona-

Take Home Messages

Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind nach wie vor eine Herausforderung im klinischen Alltag, und zwar aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten, der hohen Symptomlast und der begrenzten Lebenserwartung. Die am ASCO vorgestellten Studien konzentrierten sich daher vor allem auf systemische Therapiemöglichkeiten.

In spezifischen Hirnmetastasen-Studien konnte gezeigt werden, dass die **Kombination aus MEK- (Trametinib) und BRAF-Inhibition (Dabrafenib)** ähnliche intra- (78%) und extrakranielle Ansprechraten (79%) bei Patienten mit metastasiertem Melanom zur Folge hat (Davies MA et al., Abstract 9506). Ähnliche Ergebnisse zeigten Phase-II-Studien zur Kombination von **Ipilimumab und Nivolumab** bei PatientInnen mit asymptomatischen zerebralen Melanommetastasen (intrakranielle Ansprechrate: 55%; extrakranielle Ansprechrate 53%; Tawbi HA-H et al., Abstract 9507).

Weitere erfolgreiche intrakranielle Ansprechraten konnten für **AZD3759** (Ahn M-J et al., Abstract 2006), einen EGFR-Inhibitor, oder **Osimertinib** (Mok T et al., Abstract 9005), einen T790M-EGFR-Inhibitor, bei PatientInnen mit Hirnmetastasen eines EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gezeigt werden, sowie für die Kombination von Neratinib, einem EGFR-/HER2-Inhibitor, und Capecitabin bei PatientInnen mit Hirnmetastasen eines HER2-positiven Mammakarzinoms (Freedman RA et al., Abstract 1005).

Die CamBMT1-Studie zeigte zusätzlich zur Effizienz des EGFR-Inhibitors **Afatinib in Kombination mit Radiotherapie** bei PatientInnen mit EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und Hirnmetastasen die intratumorale Medikamentenkonzentration in Rahmen einer sogenannten Window-of-Opportunity-Studie (Baird RD et al., Abstract 2008). **Zusammenfassend wurden einige Studien gezeigt, die den Stellenwert der systemischen Therapie vor allem bei PatientInnen mit asymptomatischen Hirnmetastasen weiter unterstreichen.**



Dr. Anna Sophie Berghoff
Assoz.-Prof. PD Dr. Matthias Preusser
Universitätsklinik für Innere Medizin I
CCC Wien

te, das OS 3,5 Monate, im MRT war kein Ansprechen zu verzeichnen (Chamberlain MC et al., Abstract e13538).

Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass es sich hier jeweils um retrospektive Analysen mit Therapievorsuchen auf Compassionate-Use-Basis und um Patienten nach mehrfachen Vorbehandlungen, inklusive BEV, handelte. Die Ergebnisse der prospektiven multizentrischen Phase-III-Studie CheckMate-498 (GBM, MGMT nicht methyliert; RAD/TMZ vs. RAD/TMZ + Nivolumab) werden bald erwartet.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Ein möglicherweise vielversprechender Therapieansatz ist ABT-414, ein Konjugat aus einem monoklonalen Antikörper gegen EGFR (Wildtyp, vIII-Mutante) und einem Mikrotubulus-Toxin. Lassman et al. präsentierten die Ergebnisse einer **Phase-I-Studie** von 126 rGBM-Patienten mit EGFR-Amplifikation, die mit ABT-414 + TMZ (d1-5 c28) behandelt wurden (Lassman AB et al., Abstract 2003). Ein klinischer Benefit (komplettes und partielles Ansprechen, Stabilisierung) konnte bei 52 Prozent der Patienten erreicht werden, das Sechs-Monate-PFS lag bei 26 Prozent und das mediane OS bei 8,5 Monaten. Als relevante Nebenwirkungen sind ophthalmologische Komplikationen wie Keratitis zu nennen, die jedoch reversibel waren. Aufgrund dieser ermutigenden Daten warten wir nun auf die Ergebnisse der multizentrischen Phase-III-Studien INTELLANCE 1 (nGBM) und 2 (rGBM).

Resektion und postoperative Strategie

Hinsichtlich niedriggradiger Gliome WHO-Grad II präsentierten Brown et al. eine **Metaanalyse von 29 Studien**, wo eine gute Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und dem PFS/OS gezeigt werden konnte, wenngleich auch keine Phase-I/II- bzw. prospektive Studien auswertbar waren (Brown TJ et al., Abstract 2025).

Bezüglich der postoperativen Behandlung von Oligodendrogliomen WHO-Grad II (IDH-Mutation, 1p19q-Codeletion) präsentierten Franceschi et al. eine retrospektive Studie, in der eine Wait-and-see-Strategie mit einer Strahlentherapie (RAD), Chemotherapie (CT) bzw. kombinierten RAD/CT verglichen wurde (Franceschi E et al., Abstract 2017). Eine postoperative Therapie führte grundsätzlich zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (46,3 vs. 79,5 Monate, p=0,001). Eine Stratifizierung nach der Behandlung zeigte jedoch, dass das mediane PFS durch eine RAD/CT (120,2 Monate) deutlich länger war als bei einer RAD (103,6 Monate) oder CT alleine (50,8 Monate). Leider wurden keine Angaben hinsichtlich der Art der CT und des medianen OS gemacht. <



Dr. Maja Cerkez
OA PD Dr. Markus Hutterer
Arbeitsgruppe Neuroonkologie
Klinik für Neurologie 1, Kepler
Universitätsklinikum Linz

Vier aus 600 Abstracts zur Radioonkologie

Von Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander De Vries

Bei der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurden fast 600 Abstracts vorgestellt, die in einem Zusammenhang mit der Radioonkologie standen. In diesem Rahmen möchte ich mich auf drei Teilgebiete beschränken, die für mich direkte klinische Relevanz haben.

Endometriumkarzinom

Die lang erwarteten Ergebnisse der PORTEC-3- und der GOG-Studien zum Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim primär operierten Endometriumkarzinom wurden nun vorgestellt. Die **PORTEC-3-Studie** inkludierte Patientinnen mit einem primär operierten Endometriumkarzinom,

- entweder in Stadium I Grad 3 und Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
- und/oder nachgewiesene Lymphgefäßinvasion (LVSI+)
- oder Stadium II–III
- oder histologisch seröses oder klarzelliges Karzinom Stadium I–III (*de Boer SM et al., Abstract 5502*).

Verglichen wurde eine alleinige perkutane Bestrahlung (RT-Arm) mit einer Kombination aus Bestrahlung und zwei Gaben Cisplatin ($50\text{mg}/\text{m}^2$) in Woche 1 und 4, inklusive adjuvanter Chemotherapie (RT/CT-Arm) über zwölf Wochen (viermal Carboplatin $\text{AUC}5$ + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$). Primäre Endpunkte waren das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und das fünf-Jahres-Therapieversagenfreie Überleben (FFS). Über 650 Patientinnen wurden eingeschlossen, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 60,2 Monate.

In der Gesamtgruppe zeigte sich im Vergleich RT vs. RT/CT bezüglich OS und FFS kein eindeutiger Unterschied (5-Jahres-OS 77 vs. 82%; $p=0,18$; 5-Jahres-FFS 69 vs. 76%; $p=0,078$). In der Subgruppenanalyse war für das Stadium III ein eindeutiger Vorteil zugunsten RT/CT im Hinblick auf das FFS (69 vs. 58%; $p=0,032$) festzustellen, während der Unterschied im OS nicht eindeutig ausfiel (79 vs. 70%; $p=0,114$). Faktoren, die sich gemäß Multivarianzanalyse eindeutig auf das FFS auswirken, sind Therapieart, Stadium III, Alter, Histologie, Grad 3 und LVSI.

Matei et al. verglichen eine **adjuvante kombinierte Radiochemotherapie (RCT, Cisplatin $50\text{mg}/\text{m}^2$, Tag 1 und 29) gefolgt von vier Zyklen Carboplatin $\text{AUC}6$ plus Paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$, RCT-Arm) mit einer alleinigen Chemotherapie (sechs Zyklen Carboplatin $\text{AUC}6$ plus Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$, CT-Arm; (*Matei D et al., Abstract 5505*)). Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). In die Studie wurden über 800 Patientinnen eingeschlossen, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Im RFS zeigte sich kein Vorteil zugunsten der RCT. Vergleicht man die Rezidivrate, so zeigt die RCT einen Vorteil bezüglich lokoregionärer Kontrolle, während sich im Vergleich der Fernmetastasierung ein Unterschied zugunsten der CT ergab. Angesichts der kurzen Nachbeobachtungszeit gibt es noch keine endgültige Auswertung für das OS.**

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann gefolgert werden, dass Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Stadium III eine kombinierte RCT erhalten sollten.

Aus meiner Sicht sollte bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit zwei oder mehr Risikofaktoren (Histologie, LVSI, Grad 3, Alter) zumindest eine kombinierte RCT angedacht werden, auch wenn die PORTEC-3-Studie keinen eindeutigen Vorteil aufzeigen konnte.

Ob Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung die „wichtigere“ Rolle in der Therapieentscheidung spielt, ist immer noch Inhalt vieler Diskussionen. Das Ziel sollte sein, beide zu verhindern, da beide auf das RFS einen zumindest ähnlichen, wenn nicht gleichen Einfluss zu haben scheinen. Bezüglich Lokalrezidiv sollte man, wie es sich bei anderen Entitäten gezeigt hat, nicht vergessen, dass die Nachbeobachtungszeit deutlich länger als 3,5 Jahre sein muss. In der Diskussion wurde darauf hingewiesen, dass weitere Studien die Verhinderung beider Rezidive als Ziel haben sollten.

Kopf-Hals-Tumore

Bernier und Cooper publizierten 2014 Ergebnisse zu postoperativer alleiniger Strahlentherapie vs. kombinierter RCT. Seitdem ist der Vorteil einer kombinierten RCT mit einer Cisplatin-gabe von $100\text{mg}/\text{m}^2$ an den Tagen 1, 22 und 43 nachgewiesener Standard. Auch in den NCCN-Guidelines wird nur diese Dosierung empfohlen. In der Klinik fanden trotz Datenlage andere Dosierungen (30, 40, 60, $75\text{mg}/\text{m}^2$) Anwendung. Begründet wurden diese Dosierungen mit geringerer Toxizität. Diskutiert wurde auch, ob die Einzeldosierung oder die kumulative Dosis wichtiger sei. 2015 zeigte eine Metaanalyse, dass die kumulative Dosis ($>200\text{mg}/\text{m}^2$) unabhängig von der Einzeldosierung eindeutig mit dem OS assoziiert ist (*Strojan P et al., Head Neck 2016; 38Suppl 1: E2151–8*).

Aktuell wurden nun die Ergebnisse einer Phase-III-Studie zu diesem Thema vorgestellt (*Noronha V et al., Abstract 6007*). Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Pharynx oder Larynx oder positiven Lymphknoten im Halsbereich ohne bekanntes Primum in den Stadien III oder IV ohne Hinweis auf Fernmetastasen wurden in die Studie aufgenommen. Die Bestrahlung erfolgte entweder postoperativ oder definitiv. Verglichen wurde eine **kombinierte RCT mit dreiwöchentlicher Gabe von Cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ (Arm A) gegenüber wöchentlicher Gabe von Cisplatin $30\text{mg}/\text{m}^2$ (Arm B)**. Bei insgesamt 300 Patienten wurde untersucht, ob die wöchentliche Gabe bezüglich lokoregionärer Kontrolle nicht unterlegen ist. Sekundäre Parameter waren das progressionsfreie Überleben (PFS), das OS und die Toxizität. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 20 Monate. Die lokoregionäre Rezidivrate betrug 24,67 vs. 38,67 Prozent ($p=0,014$) und spricht damit eindeutig für die dreiwöchentliche Gabe. Die vorläufigen Ergebnisse zum erkrankungsfreien Überle-

ben (DFS), PFS und OS unterschieden sich nicht signifikant, wobei die Unterschiede teilweise groß waren und die endgültigen Ergebnisse nach ausreichender Nachbeobachtungszeit abzuwarten sind. Es zeigten sich eindeutige Vorteile zugunsten der wöchentlichen Gabe in Hinblick auf Grad-3-Toxizitäten (84,6 vs. 71,6%; $p=0,006$), Anzahl der Hospitalisierungen (45,6 vs. 32,4; $p<0,001$) und des Gebrauchs von Wachstumsfaktoren (26,8 vs. 3,4; $p<0,001$).

Für die klinische Routine bedeuten diese Ergebnisse, dass die Cisplatingabe von $100\text{mg}/\text{m}^2$ einer wöchentlichen Gabe von $30\text{mg}/\text{m}^2$ bezüglich der lokalen Kontrolle überlegen ist und weiterhin als Empfehlung gelten sollte.

Weiters sind verschiedene Überlegungen zur Dosierung zu beachten. Der Anteil von postoperativ therapierten Patienten war in beiden Armen größer als 90 Prozent. Um eine Aussage über die lokoregionäre Kontrolle machen zu können, müssen die operativen Ergebnisse zum Resektionsstatus nachgereicht werden. Ohne diese Information ist eine Aussage fast nicht möglich.

Prof. Vanita Noronha, Mumbai, verwies bezüglich der lokoregionären Kontrolle auf den Vergleich jener Patienten, die eine kumulative Dosis über $200\text{mg}/\text{m}^2$ erhielten. Das waren in Arm A 143 und in Arm B 87 Patienten. Nimmt man die Daten von

Strojan als Grundlage, so haben 40 Prozent der Patienten im Arm B diese Dosis nicht erhalten. Die Wahl der Dosierung fiel deshalb auf $30\text{mg}/\text{m}^2$, da eine Dosierung mit $40\text{mg}/\text{m}^2$ als zu toxisch betrachtet wurde. Zitiert wurde dazu die Phase-III-Studie von Tsan et al. (*Tsan DL et al., Radiat Oncol 2012; 7: 215*). Darin zeigt sich, dass bei $40\text{mg}/\text{m}^2$ der Anteil an Grad-4-Toxizitäten höher war, aber insgesamt bei dreiwöchentlicher Gabe die Gesamtttoxizitäten im Ausmaß von Grad 2/3 deutlich höher waren. Über die Gabe von $30\text{mg}/\text{m}^2$ liegen keine Daten vor, über $40\text{mg}/\text{m}^2$ schon.

Die Akuttoxizitäten sind mit der wöchentlichen Gabe deutlich höher, die Langzeittoxizitäten (Nierenfunktion, Ototoxizität) bleiben abzuwarten.

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Prof. Michael Pfreundschuh, Deutschland, präsentierte die aktuelle Interimsanalyse der **OPTIMAL>60-Studie** (*Abstract 7506*). Darin eingeschlossen waren Patienten im Alter von über 60 Jahren mit einem CD20-positiven DLBCL, einem internationalen prognostischen Index (IPI) von 2–4 oder 1 und Bulk. Die Frage war, ob Patienten mit einem Bulk, der nach einer Behandlung mit sechsmal R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) oder CHLIP-14 (liposomales anstatt konventionelles Vincristin) PET-negativ wurde, Nachteile durch das Weglassen einer Radiotherapie gegenüber einer Gruppe mit PET-positiven Bulks und zusätzlicher Radiotherapie haben. Im Vergleich PET-negativ ohne Strahlentherapie vs. PET-positiv plus Strahlentherapie konnte in Hinblick auf PFS und OS kein Unterschied gefunden werden. Dies bedeutet in der klinischen Routine, dass bei Patienten über 60 Jahren, bei denen ein Bulk beim DLBCL nach sechsmal R-CHOP oder CHLIP-14 nicht mehr im PET gespeichert hat, auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann.<

Take Home Messages

- Patientinnen mit **Endometriumkarzinom** im Stadium III sollten eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten. Bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit zwei oder mehr Risikofaktoren sollte zumindest eine kombinierte RCT angedacht werden.
- Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen **Kopf-Hals-Tumoren**, die eine Chemoradiotherapie erhalten, ist die dreiwöchentliche Cisplatingabe ($100\text{mg}/\text{m}^2$) weiterhin Standard.
- Bei Patienten über 60 Jahre mit einem DLBCL, bei denen ein Bulk nach sechsmal R-CHOP oder CHLIP-14 nicht mehr im PET sichtbar ist, kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander De Vries
Abteilung für Strahlentherapie
Landeskrankenhaus Feldkirch

Take Home Messages zu Brustkrebs

Von OA Dr. Gabriel Rinnerthaler

Adjuvante Therapie

HER2-Doppelblockade bei HER2-Positivität: Im Rahmen der **APHINITY-/ABCSG-39-Studie** wurden Patientinnen mit einem operablen HER2-positiven Mammakarzinom mit Pertuzumab versus Placebo, jeweils in Kombination mit einer adjuvanten Standardchemo- und einer einjährigen Trastuzumab-Therapie, behandelt. Als primärer Endpunkt war das invasive-erkrankungsfreie Überleben (iDFS) definiert. Durch die HER2-Doppelblockade konnte das Risiko eines invasiven Rezidivs statistisch signifikant um 19 Prozent in der Gesamtgruppe und um 23 Prozent in der Kohorte der Patientinnen mit Lymphknoten-positiver

Erkrankung gesenkt werden (*Minckwitz G et al., Abstract LBA500; Minckwitz G et al., NEJM 2017*). Die absolute Differenz im Drei-Jahres-iDFS bei Patientinnen mit Lymphknoten-positiver Erkrankung lag bei großteils günstigem Erkrankungsverlauf der Kontrollgruppe unter zwei Prozent (92 vs. 90,2%).

Stellenwert von Anthrazyklinen in der Adjuvanz bei HER2-negativem Mammakarzinom: In der Phase-III-Studie **PlanB** wurde bei Patientinnen mit einem operierten, HER2-negativen Karzinom, einem hohen klinischen Risiko und einem genomisch intermediär bis hohem Risiko ein Anthrazyklin-hältiges (4x Epirubicin/Cyclophosphamid gefolgt von 4x Docetaxel) mit einem An-

thrazyklin-freien (6x Docetaxel/Cyclophosphamid) adjuvanten Schema verglichen (*Harbeck N et al., Abstract 504*). In dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen den beiden Therapien in Bezug auf das erkrankungsfreie Überleben gezeigt werden. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zur kürzlich publizierten kombinierten Analyse dreier Phase-III-Studien (*Blum JL et al., JCO 2017*) in welcher eine Anthrazyklin-hältige Therapie einer Anthrazyklin-freien Therapie überlegen war.

Therapie im metastasierten Stadium

Therapieoption bei erblichem Brustkrebs: Im Rahmen der **OlympiAD-Studie** wurde bei Frauen mit einer vorbehandelten HER2-negativen Brustkrebserkrankung und nachgewiesener BRCA-1- oder BRCA-2-Keimbahnmutation die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Olaparib als Monosubstanz mit einer Standardchemotherapie (Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin) verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden während der Plenarsitzung präsentiert (*Robson M et al., Abstract LBA4; Robson M et al., NEJM 2017*). Olaparib zeigte ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS 7 vs. 4,2 Monate; HR 0,58; $p < 0,001$), eine höhere Ansprechrate (60 vs. 29%) und ein moderateres Toxizitätsprofil (Nebenwirkungen \geq Grad 3: 37 vs. 51%) verglichen zur Standardchemotherapie. Olaparib ist somit der erste PARP-Inhibitor, der in einer Phase-III-Studie einer aktiven Vergleichsbehandlung überlegen war. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaparib als adjuvante Therapie bei Patientinnen mit BRCA-1/2-Keimbahnmutation und einer HER2-negativen Hochrisiko-Brustkrebserkrankung wird derzeit im Rahmen der OlympiA/ABCSG-41 Studie evaluiert. CDK4/6 Inhibitoren bei Hormonrezeptor positiver und HER2-negativer Erkrankung: In der **MONARCH-2-Studie** wurde der

Take Home Messages

- APHINITY bestätigt die Wirksamkeit einer HER2-Doppelblockade beim HER2-positiven Mammakarzinom. Im Gegensatz zu den Studienteilnehmerinnen werden in Österreich HER2-positive Patientinnen großteils neoadjuvant mit Pertuzumab behandelt. Ob eine adjuvante Therapie mit Pertuzumab bei bereits neoadjuvantischem Einsatz sinnvoll ist, bleibt eine offene Frage.
- Die Ergebnisse der PlanB-Studie stehen im Gegensatz einer kürzlich publizierten kombinierten Analyse dreier Phase-III-Studien. Anthrazyklin-freie Protokolle sollten weiterhin Patientinnen mit Kontraindikationen bzw. Frauen mit einem erhöhten kardialen Risiko vorbehalten sein.
- Olaparib stellt, sobald klinisch verfügbar, eine zielgerichtete Therapieoption für Frauen mit einem metastasierten Brustkrebs und BRCA-Keimbahnmutation dar.
- Drei CDK4/6-Inhibitoren – Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib – zeigten einen klinisch relevanten PFS-Benefit. Den optimalen Einsatz dieser Substanzen in Bezug auf Therapielinie, -sequenz und endokrinen Kombinationspartner gilt es noch zu definieren.

CDK-4/6-Inhibitor Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant bei endokrin vorbehandelten metastasierten Patientinnen mit einem HR+/HER2-negativen Mammakarzinom verglichen (*Sledge G et al., Abstract 1000; Sledge G et al., JCO 2017*). Durch die Zugabe des CDK-4/6-Inhibitors kam es zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 9,3 auf 16,4 Monate (HR 0,55; 95% CI 0,45-0,68). Das Toxizitätsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich von Palbociclib und Ribociclib mit im Vordergrund stehender teils hochgradiger Diarrhö. Es ist zu hoffen, dass durch ein proaktives Diarrhö-Management höhergrade Diarrhöen deutlich reduziert werden können.

Das längste Follow-up zum OS (median 64,7 Monate) mit einem CDK-4/6-Inhibitor weist die Erstlinienstudie **PALOMA-1** auf. Die nun präsentierte, finale Auswertung ergab einen numerischen, aber keinen signifikanten OS-Vorteil für Palbociclib/Letrozol vs. Placebo/Letrozol (37,5 vs. 34,5 Monate; HR 0,897; $p = 0,281$; *Finn RS et al., Abstract 1001*). Aufgrund der kleinen Patientenzahl war die Studie nicht darauf gepowert, einen OS-Unterschied nachzuweisen, sodass in dieser Frage die Ergebnisse der PALOMA-2 sowie MONALEESA-2 Studien abzuwarten sind. Das als Poster vorgestellte Update der **MONALEESA-2-Studie** zeigt bei nun erreichtem medianem PFS im explorativen Arm eine signifikante PFS-Verlängerung von 16 auf 25,3 Monate (HR 0,568; $p < 0,001$) mit Ribociclib/Letrozol vs. Letrozol in der Erstlinie. Das mediane OS wurde im Ribociclib-Arm noch nicht erreicht (*Hortobagyi GN et al., Abstract 1038*). <

Video: Mammakarzinom-Highlights

OA Dr. Gabriel Rinnerthaler, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg, kommentiert die neuen Daten zum Mammakarzinom im Video-Inter-

view mit der krebs:hilfe! Scannen Sie das mit mo AR⁺ gekennzeichnete Bild mit dem Augmented-Reality(AR)-Scanner, um das Video ansehen zu können.



So funktioniert es:

1. Laden Sie die neue **medONLINE Augmented Reality App** (AR⁺) für iOS und Android aus dem App Store oder Google Play Store. Weitere Infos unter: <https://medonline.at/app/>
2. Aktivieren Sie den AR-Scanner
3. Scannen Sie den gekennzeichneten Inhalt
4. Sofort können Sie bequem weiterführende, interaktive Inhalte ansehen

Darüber hinaus steht Ihnen mit der App das gesamte Angebot von medonline.at (Kongressvideos, DFP-Kurse, Fachartikel, Medizinische Services etc.) zur Verfügung!



OA Dr. Gabriel Rinnerthaler
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Salzburg

Von ALEX bis OAK: Die wichtigsten Lungenkrebs-Studien

Von OA Dr. Maximilian Hochmair

Praxisverändernd war beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) die ALEX-Studie, in der sich Alectinib als besser (Hirn-)wirksam und verträglich als der bisherige Standard erwies. Zu den Highlights zählte auch Atezolizumab, das – über die Progression hinaus eingesetzt – bei knapp 50 Prozent wieder eine Stabilisierung erzielte.

ALK-Inhibition

Die Ergebnisse der **ALEX-Studie** beim ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) sind als extrem gut zu bewerten und legen einen neuen Erstlinienstandard fest (*Shaw AT et al., Abstract LBA9008*). Bei insgesamt 303 nicht vorbehandelten Patienten konnte das Progressionsrisiko mit Alectinib im Vergleich zu Crizotinib um 53 Prozent verringert werden (progressionsfreies Überleben, PFS: NR vs. 11,1 Monate, HR 0,47; $p < 0,0001$; unabhängiger Review: 25,7 vs. 10,4 Monate; HR 0,5, $p < 0,0001$). Insbesondere der unter Crizotinib häufige Progress ins ZNS war mit Alectinib nicht zu beobachten. Die Inzidenz von Hirnmetastasen nach zwölf Wochen belief sich auf neun vs. 41 Prozent unter Crizotinib. Die Prävalenz von Hirnmetastasen war in beiden Gruppen ausgeglichen. Alle vordefinierten Subgruppen profitierten hinsichtlich des PFS deutlicher von Alectinib. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde nicht erreicht, ein Trend für einen Vorteil mit Alectinib zeichnet sich ab (HR 0,76). Auch in puncto Verträglichkeit schnitt Alectinib besser ab, mit schweren Nebenwirkungen bei 41 vs. 50 Prozent.

Zu betonen ist, dass die Erstlinientherapie mit Alectinib auch gegenüber eines sequenziellen Einsatzes von initialem Crizotinib (ca. elf Monate) gefolgt von Alectinib (ca. acht Monate) klar überlegen ist. Nachdem der Anteil von Nicht-Asiaten 54 Prozent der Studienpopulation ausmachte, sind die ALEX-Daten auch für Europa höchst relevant. Entscheidend ist zudem, dass Alectinib in der europäischen Dosierung von 600mg zweimal täglich eingesetzt wurde, während in der J-ALEX-Studie 300mg verwendet wurden.

EGFR-Inhibition

Bei EGFR-positivem NSCLC erzielte der Zweitgenerations-TKI Dacomitinib in der **ARCHER-Studie** einen PFS-Vorteil vs. Gefitinib bei unvorbehandelten Patienten ohne Hirnmetastasen (14,7 vs. 9,2 Monate, HR 0,59, $p < 0,000$; *Mok T et al., Abstract LBA9007*). Allerdings bestand die Studienpopulation zu 75 Prozent aus Asiaten, und in der Subgruppe der Nicht-Asiaten konnte der PFS-Vorteil nicht klar gezeigt werden (HR 0,89). Zudem kam es unter Dacomitinib zu erhöhter Toxizität, sodass der Wirkstoff angesichts der bisherigen Daten und verfügbaren TKIs für den Einsatz bei europäischen Patienten nicht interessant scheint.

Ethisch fragwürdig ist das Studiendesign einer Arbeit, die Docetaxel/Bevacizumab mit Osimertinib in der Drittlinie bei T790M-

mutiertem NSCLC verglich (*Nie K et al., Abstract 9017*). Das PFS lag bei 2,95 vs. 10,2 Monaten (HR 0,23).

Thress et al. zeigten, dass die Clearance von EGFR-Mutationen in zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) nach sechs Wochen Osimertinib-Therapie mit verbessertem Ansprechen und PFS einhergeht (*Thress KS et al., Abstract 9018*). Diese Daten bestätigen die Erfahrungen an unserer Abteilung, wo einige Projekte auf

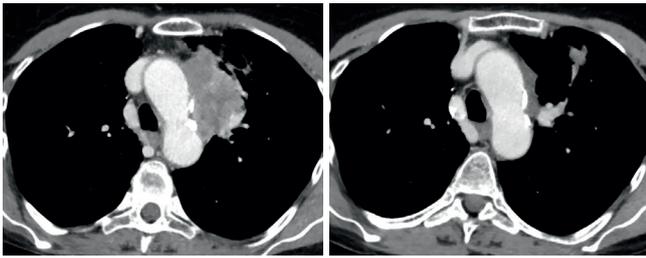
Neues zur Mesotheliom-Therapie

Die Kombination aus Nintedanib/Pemetrexed/Cisplatin vs. Pemetrexed/Cisplatin erzielte beim Mesotheliom einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS; 9,4 vs. 5,7 Monate; HR 0,54; $p = 0,01$), so die Ergebnisse der **LUME-Meso-Studie** (*Nowak AK et al., Abstract 8506*). Obwohl sich der Unterschied nicht signifikant im Gesamtüberleben (OS) manifestierte, ist die PFS-Verlängerung als klinisch relevant einzustufen, da diese Tumore oft in umliegende Strukturen wie die Thoraxwand infiltrieren und starke Schmerzen verursachen. Auch das objektive Ansprechen wurde deutlich gesteigert (57 vs. 44%). Die erhöhte Wirksamkeit ging allerdings zu Lasten der Verträglichkeit, insbesondere Neutropenie, Anämie und Durchfall waren im Nintedanib-Arm häufiger. Bei fitten Patienten kann damit aber gut umgegangen werden. Die Phase-III-Studie zu dieser Kombination läuft.

Der Einsatz von Immuntherapie als Zweit- bzw. Drittlinie beim Mesotheliom erwies sich in der laufenden Phase-II-Studie **MAPS-2** bei 125 Patienten als effektiv (*Scherpereel A et al., Abstract LBA8507*). Erste Ergebnisse zeigen eine Erkrankungskontrollrate nach zwölf Wochen von 44 bzw. 50 Prozent bei Patienten, die Nivolumab alleine bzw. in Kombination mit Ipilimumab erhielten. Nach einem medianen Follow-up von 10,4 Monaten betrug das PFS 4 vs. 5,6 Monate. Das OS wurde im Kombinationsarm nicht erreicht und belief sich auf 10,4 Monate im Nivolumab-Arm.

Die sehr gute Wirksamkeit ging auf Kosten der Verträglichkeit. Nebenwirkungen waren im Kombinationsarm fast doppelt so häufig (10 vs. 18%). Es kam zu zwei Todesfällen, einer Enzephalitis und einer Hepatitis. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Schilddrüsenprobleme, Kolitis und Hautausschlag.

Die Effektivität von Checkpoint-Inhibitoren beim Mesotheliom wurde bereits in früheren Studien mit Avelumab, Nivolumab und Pembrolizumab beobachtet und bestätigte sich in der vorliegenden Auswertung erneut.



Vor (links) und nach Therapie mit Pembrolizumab und Carboplatin-Pemetrexed bei einem PD-L1-negativen Patienten.

die weitere Evaluierung der ctDNA als Marker beim fortgeschrittenen NSCLC ausgerichtet sind.

MET-Inhibition

Bei 18 Patienten mit einer **MET-Mutation in Exon 14** konnte Crizotinib eine sehr hohe Rate an partiellen Remissionen (8/18) und Stabilisierungen (9/18) erzielen und ist somit eine vielversprechende Option (Awad MM et al., Abstract 8511). Immuntherapie scheint dagegen nicht für diese Patientengruppe geeignet zu sein, so die Conclusio einer weiteren Auswertung mit 15 behandelten Patienten (Sabari JK et al., Abstract 8512). Insgesamt sind etwa zwei bis drei Prozent der Lungenkrebspatienten von einer MET-Mutation in Exon 14 betroffen, darunter vorwiegend jene mit einem sarkomatoiden Lungenkarzinom.

Immuntherapie in der Erstlinie

Die **KEYNOTE-21-Studie** demonstrierte beim ESMO 2016 einen Vorteil von Pemetrexed/Carboplatin (PC) in Kombination mit Pembrolizumab vs. PC alleine bei therapienaiven Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC, unabhängig von der PD-L1-Expression. Die nun präsentierte Auswertung bestätigte dieses Ergebnis und zeigte ein um 50 Prozent verringertes Progressionsrisiko mit der Dreifachkombination. Nach 21 Monaten wurde das mediane PFS unter PC-Pembrolizumab nicht erreicht (NR vs. 8,9 Monate; HR 0,5; $p=0,0038$; Papadimitrakopoulou V et al., Abstract 9094). Die Gesamtansprechrate (ORR) war fast verdoppelt (56,7 vs. 30,2; $p=0,0016$), das mediane OS wurde nicht erreicht und zeigt einen Trend für die Dreifachkombination (HR 0,69, $p=0,13$).

Bei hohem Prozentsatz an PD-L1-positiven Zellen (Tumor Proportion Score, TPS $\geq 50\%$) sprachen mit einer ORR von 80 vs. 41 Prozent die meisten Tumore in der Kombinations- vs. PC-Gruppe an. Aber auch Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (TPS $< 1\%$) erreichten eine ORR von 62 vs. 13 Prozent (siehe Patientenbeispiel unten). Dahingegen lag die ORR bei Patienten mit mittlerem TPS (1–49%) nur bei 26 vs. 39 Prozent und damit in der PC-Gruppe sogar höher. Eine mögliche Erklärung für das hohe Ansprechen auch bei PD-L1-Negativität ist, dass aufgrund der Chemotherapie mehr Tumorantigen an das Immunsystem präsentiert wird und eine Immuntherapie somit höhere Wirkung entfalten kann. Schwierig zu interpretieren sind die Subgruppenresultate bei einem TPS von 1–49 Prozent, die aufgrund kleiner Patientenzahlen noch zu unreif sind, um eindeutige Rückschlüsse ziehen zu können. Umso überraschender erscheint – auch im Hinblick auf fehlende OS-Daten –, dass die Zulassung der Kombination unabhängig vom PD-L1-Status durch die FDA

bereits im Vorfeld des ASCO erfolgte. Die Kombination der Chemo- und Immuntherapie bringt wie erwartet höhere Toxizität mit sich, sodass die Erhebung der Lebensqualität dringend notwendig wäre. Ergebnisse der **KEYNOTE-189-Studie** (NCT02578680), die dasselbe Schema überprüft, werden demnächst präsentiert.

Die für die Erstlinienzulassung von Pembrolizumab bei PD-L1-positiven Patienten (TPS $\geq 50\%$) relevante Studie, **KEYNOTE-024**, zeigte bekanntlich ein überlegenes PFS und OS gegenüber einer Platin-Zweierkombination. Brahmer et al. präsentierten nun das PFS2, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur objektiven Tumorprogression im Rahmen der zweiten Therapielinie. Patienten, die zuerst eine Immuntherapie und dann eine Chemotherapie erhielten, profitierten weiterhin, was sich in einem PFS2 von 18,3 vs. 8,4 Monaten niederschlug (HR 0,54; $p<0,001$; Brahmer JR et al., Abstract 9000). Diese Sequenz dürfte somit bei den PDL1-positiven (TPS $> 50\%$) Patienten gegenüber einer initialen Chemotherapie gefolgt von einer Immuntherapie überlegen sein.

Ein herausragender Erfolg sind die nun vorgestellten Drei-Jahres-OS-Raten der **KEYNOTE-001-Studie** mit Pembrolizumab. 26,4 Prozent der unvorbehandelten und 19 Prozent der vorbehandelten Patienten waren nach einem Follow-up von drei Jahren am Leben (Leighl NB et al., Abstract 9011).

Immuntherapie in der Zweit- und Drittlinie

Zu den praxisrelevanten Präsentationen beim diesjährigen ASCO zählte auch das Update der Phase-III-Studie OAK, die Do-

Video: Lungenkarzinom-Highlights

OA Dr. Maximilian Hochmair, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital Wien, kommentiert die neuen Daten zum



Lungenkarzinom, im Video-Interview mit der krebs:hilfe! Scannen Sie das mit mo AR⁺ gekennzeichnete Bild mit dem Augmented-Reality(AR)-Scanner, um das Video ansehen zu können.

So funktioniert es:

1. Laden Sie die neue **medONLINE Augmented Reality App** (AR⁺) für iOS und Android aus dem App Store oder Google Play Store. Weitere Infos unter: <https://medonline.at/app/>
2. Aktivieren Sie den AR-Scanner
3. Scannen Sie den gekennzeichneten Inhalt
4. Sofort können Sie bequem weiterführende, interaktive Inhalte ansehen

Darüber hinaus steht Ihnen mit der App das gesamte Angebot von medonline.at (Kongressvideos, DFP-Kurse, Fachartikel, Medizinische Services etc.) zur Verfügung!

cetaxel (n=425) vs. Atezolizumab (n=425) nach ein bis zwei Chemotherapielinien (inklusive platinbasiertes Schema) verglichen. Bereits beim ESMO war ein OS-Vorteil für Atezolizumab gezeigt worden, der sich auch auf PD-L1-negative Patienten erstreckte. Gandara et al. analysierten 168 Patienten mit unterschiedlicher PD-L1-Expression, die Atezolizumab über eine RECIST-v1.1-Progression hinaus erhielten, solange keine klinische Verschlechterung eintrat (Gandara DR et al., Abstract 9001). Bei 49 Prozent kam es mit Atezolizumab wieder zu einer Stabilisierung, sieben Prozent zeigten sogar ein erneutes Ansprechen. Darüber hinaus lebten Patienten, die Atezolizumab weiter bekamen länger als jene die eine andere Chemotherapie erhalten hatten oder die Therapie abbrachen. Die Behandlung über eine Progression hinaus war zudem nicht mit einem erhöhten Sicherheitsrisiko assoziiert.

Basierend auf diesen Daten, kann Atezolizumab somit nach einem Progress fortgesetzt werden, solange keine klinische Symptomatik auftritt. Follow-up-Untersuchungen sollten nach vier bis sechs Wochen durchgeführt werden.

Ein ähnlicher Effekt war bereits in der POPLAR-Studie mit Atezolizumab nachgewiesen worden, in der Patienten einen OS-Benefit erzielten, wenn sie über die Progression hinaus behandelt wurden. Als Kritikpunkt der vorliegenden OAK-Auswertung ist anzuführen, dass die Entscheidung für oder gegen eine Therapie über die Progression hinaus durch den Prüfarzt getroffen wurde und somit keiner Randomisierung unterlag bzw. keinen objektiven Vergleich zwischen den Gruppen ermöglicht.

Durch Kombination des oralen IDO-Inhibitors Epacadostat mit Pembrolizumab In der **KEYNOTE-037**- bzw. **ECHO-202-Phase I/II-Studie** (n=58) konnten nach platinhaltiger

Take Home Messages

- Alectinib ist beim ALK-positiven NSCLC der neue Erstlinienstandard, mit überlegener (ZNS)-Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Crizotinib.
- Dacomitinib zeigte bei Nicht-Asiaten keinen klaren Vorteil gegenüber Gefitinib.
- Crizotinib scheint bei MET-Mutationen sehr gut geeignet zu sein, Immuntherapie eher nicht.
- Patienten, die in der Erstlinie eine Immun-, dann eine Chemotherapie bei NSCLC mit PDL1-Expression >50% erhielten, profitierten nach der Progression weiterhin.
- Atezolizumab über eine Progression hinaus bringt einen Benefit bei nicht symptomatischen Patienten, die mit ein bis zwei Chemotherapielinien vorbehandelt waren.
- Epacadostat plus Pembrolizumab erzielte nach platinhaltiger Erstlinienchemotherapie beachtliches Ansprechen unabhängig vom PD-L1-Status.
- Patienten, die unter Nivolumab immunmedierte Nebenwirkungen hatten, erzielten ein längeres Gesamtüberleben als jene, bei denen dies nicht der Fall war.
- Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung sollte beim NSCLC im Stadium III nicht durchgeführt werden.

Erstlinienchemotherapie eine beachtliche ORR (39%) und Erkrankungskontrollrate (64%) erzielt werden, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status (Gangadhar TC et al., Abstract 9014). Im Vergleich zu Monotherapie Studien mit Pembrolizumab war die Toxizität durch die Kombination nicht erhöht. Die Ergebnisse der auch in Österreich geplante Phase-III-Studie werden mit Spannung erwartet. Eine ähnlich hohe Ansprechrate wurde durch Pembrolizumab in der Erstlinie, allerdings ausschließlich bei PD-L1-positiven Patienten, erzielt, was die hohe Wirksamkeit der hier eingesetzten Kombination noch unterstreicht. Gleichzeitig ist unklar, ob die Ansprechrate der richtige Parameter für die Wirksamkeit der Immuntherapie ist. Eine Phase-III-Studie mit Epacadostat/Pembrolizumab als Erstlinientherapie ist geplant.

In der **KEYNOTE-010-Studie** wurde Docetaxel vs. Pembrolizumab bei PD-L1-positivem NSCLC (TPS $\geq 1\%$), unabhängig von der Histologie, in der Zweitlinie geprüft. Die nun präsentierte Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit kleineren Tumoren, gutem Performance-Status, nicht-plattenepithelialer Histologie, einem LDH-Wert im Normbereich, TPS ≥ 50 Prozent, EGFR-Wildtyp-Tumoren und asiatische Patienten ein längeres OS aufweisen (Herbst RS et al., Abstract 9090). Diese Subgruppenanalyse bestätigt Beobachtungen im klinischen Alltag, die bereits in die Entscheidungsfindung einfließen.

Eine weitere klinisch relevante Auswertung zeigte, dass Patienten, die unter Nivolumab immunmedierte Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAE) erfuhren, ein längeres OS erzielten als jene, bei denen dies nicht der Fall war (13,2 vs. 82 Monate; Owen DH et al., Abstract 9080).

Patienten mit irAEs, die bei Beschwerdefreiheit erneut mit einer zuvor bereits eingesetzten Immuntherapie behandelt wurden, hatten nachfolgend dieselbe (26%), eine neue (23%) oder keine irAE (51%; Santini FC et al., Abstract 9012). Dieses Ergebnis ist sehr interessant und entspricht nicht unserer Erwartung, dass eine bestimmte Nebenwirkung bei einem Patienten bei neuerlicher Behandlung wieder auftritt.

Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Die beim kleinzelligen Lungenkarzinom standardmäßig eingesetzte prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation, PCI) sollte beim NSCLC nicht durchgeführt werden. PCI verringerte in einer aktuellen Studie mit NSCLC-Patienten im Stadium III zwar das Auftreten von symptomatischen Hirnmetastasen im Vergleich zur Beobachtungsgruppe (4/86 vs. 25/88, $p < 0,001$), änderte aber nichts am OS und führte bei 31 Patienten ohne Hirnmetastasen zu neurologischen Symptomen (Groen HJM et al., Abstract 8502). <



OA Dr. Maximilian Hochmair
1. Interne Lungenabteilung
Otto-Wagner-Spital Wien



Drei neue Upper-GI-Studien

Von PD Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu und Assoz.-Prof. PD Dr. Matthias Preusser

(Chemo-)Immuntherapie

Der erste Teil der Keynote-059-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem Magenkrebs untersucht, wurde im Rahmen einer Session vorgestellt (*Fuchs CS et al., Abstract 4003*). In diese Phase-II-Studie waren 259 Patienten mit rezidivierten oder metastasierten Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts (GI) eingeschlossen, die zwei oder mehr Therapielinien bekommen hatten. Bei einer Gesamtansprechrate (ORR) von 11,2 Prozent war die ORR bei Patienten mit PD-L1-Expression höher als bei PD-L1-negativen Patienten. Darüber hinaus zeigte sich in der Drittlinie eine höhere ORR als in der Viertlinie. PD-L1-positive Patienten in der Drittlinie profitierten sogar noch stärker (ORR 21,3%). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Pembrolizumab in dieser stark vorbehandelten Patientengruppe gute Wirksamkeit und ein überschaubares Nebenwirkungsprofil zeigte.

Der zweite Teil der Keynote-059-Studie wurde im Rahmen einer Posterdiskussion vorgestellt (*Bang YJ et al., Abstract 4012*). Untersucht wurde Pembrolizumab in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU)/Cisplatin in der Erstlinientherapie von fortgeschrittenen Tumoren des oberen GI. Die ORR lag bei 60 Prozent, bei der Subgruppe mit PD-L1-positiven Tumoren sogar bei 69 Prozent. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 6,6, das mediane Gesamtüberleben (OS) 13,8 Monate. Das Nebenwirkungsprofil war überschaubar.

Perioperative Chemotherapie

In einer weiteren Präsentation wurde eine Studie mit zwei perioperativen Chemotherapieregimen zur Behandlung resektabler Tumore des oberen GI mit insgesamt 716 Patienten vorgestellt (**FLOT4-AIO**, *Al-Batran S-E et al., Abstract 4004*). Verglichen wurde das Taxan-basierte FLOT-Schema (5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin/Docetaxel) vs. dem Anthrazyklin-basierten ECF/ECX-Regime (Epirubicin/Cisplatin/ 5-FU oder Capecitabin). Eingeschlossene Patienten wurden entweder für drei prä- und postoperative Zyklen ECF/ECX oder für vier prä- und postoperative Zyklen von zweiwöchentlichem FLOT randomisiert. Das PFS betrug 30 Monate in der FLOT-Gruppe vs. 18 Monate in der ECF/ECX-Gruppe, mit einem medianen OS von 50 vs. 35 Monaten. Perioperative Komplikationen wurden bei 30 Prozent der FLOT-Patienten beobachtet gegenüber 50 Prozent in der ECF/ECX-Gruppe.

Immuntherapie bei refraktären Patienten

Die dritte wichtige Präsentation: die **CheckMate-032-Studie** (*Janjigian YY et al., Abstract 4014*). In dieser randomisierten Phase-I/II-Studie wurde Nivolumab mit oder ohne Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren des oberen GI untersucht, die refraktär gegenüber Chemo- oder Strahlentherapie waren. Die Randomisierung erfolgte in drei Arme: N3 (Nivolumab 3mg/kg), N1I3 (Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg) oder N3I1 (Nivolumab 3mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg). Die ORR war bei N1I3-Patienten mit 24 Prozent am höchsten. Auch in dieser Studie hatten Patienten mit PD-L1-Expression eine höhere ORR (40%) gegenüber PD-L1-negativen Patienten. Des Weiteren erreichten Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren innerhalb der N1I3-Gruppe ein höheres OS. Die Autoren kommentierten, dass Nivolumab plus Ipilimumab ein dauerhaftes Ansprechen mit Langzeit-OS bei stark vorbehandelten Patienten mit oberen GI-Tumoren aus einer westlichen Patientengruppe induziert. Ein ähnlicher Effekt unter Nivolumab wurde vor Kurzem auch in einer asiatischen Patientengruppe dargestellt (ONO-4538-Studie). <



PD Dr. Aysegül Ilhan-Mutlu
Assoz.-Prof. PD Dr. Matthias Preusser
Universitätsklinik für Innere
Medizin I, CCC Wien

Take Home Messages

- Die aktuellen Ergebnisse mit Pembrolizumab zeigen die Wirksamkeit der Immuntherapie bei Tumoren des oberen GI. Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studien werden zeigen, ob sich die Immuntherapie sich als Standardtherapie in dieser Indikation etablieren wird.
- FLOT zeigt in der perioperativen Therapie resektabler Tumore höhere Wirksamkeit bei weniger Komplikationen und vergleichbarer Verträglichkeit. Diese Ergebnisse könnten das Standardvorgehen beeinflussen.
- Nivolumab plus Ipilimumab kann bei stark vorbehandelten Patienten mit oberen GI-Tumoren ein dauerhaftes Ansprechen mit Langzeit-Überlebensvorteil bewirken.

Kolorektalkarzinom: Wann drei Monate Adjuvanz genug sind

Von Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser

Am diesjährigen ASCO-Kongress stand das kolorektale Karzinom im Mittelpunkt des Interesses. Die Ergebnisse der „International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy“ (IDEA)-Studie schafften es sogar in die Plenarsitzung und werden zu einer Änderung internationaler Guidelines führen (*Shi Q et al., Abstract LBA 1*).

Adjuvante Therapie: IDEA-Studie

Die Effektivität der oxaliplatinbasierten adjuvanten Therapie steht außer Frage. Die Komplettierung der geplanten Therapie ist vor allem durch kumulative oxaliplatininduzierte Neurotoxizität (bis zu 12% Grad-3-Ereignisse nach sechs Monaten) häufig nicht möglich. Vor knapp zehn Jahren gründeten international prominente Onkologen und Statistiker daher das IDEA-Consortium.

Studiendesign

Sie stellten sich die Aufgabe, die Nichtunterlegenheit einer verkürzten adjuvanten Therapie über drei Monate gegenüber dem bisherigen Standard zu beweisen und damit Toxizität und medizinische Ressourcen einzusparen. Weltweit wurden sechs prospektiv randomisierte Phase-III-Studien initiiert, die sechs gegen drei Monate verglichen. Vorab wurde festgelegt, die Resultate gepoolt zu analysieren, um eine ausreichende Patientenzahl zu erreichen. Ein Verlust beim erkrankungsfreien Überleben (DFS) von maximal zwölf Prozent wurde als akzeptabel angesehen, daraus ergab sich für den Beweis der Nichtunterlegenheit eine Obergrenze der Hazard Ratio von 1,12. Gemeinsam war den Protokollen das DFS als primärer Endpunkt. Eingeschlossen werden konnten Stadium-III- und High-risk-Stadium-II-Patienten. Die Wahl des Therapieregimes – FOLFOX (Leucovorin, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin) oder CAPOX (Capecitabin, Oxaliplatin) – war den Investigatoren freigestellt.

Am ASCO wurden erstmals die mit großer Spannung erwarteten Resultate aus TOSCA, IDEA France und SCOT vorgestellt und die gepoolte Analyse aller sechs Studien präsentiert (*Shi Q et al., Abstract LBA 1*).

Ergebnisse

Die IDEA-France-Ergebnisse wurden von Prof. Thierry Andre, Frankreich, vorgestellt (*Andre T et al., Abstract 3500*). 90 Prozent der insgesamt 2.000 eingeschlossenen Patienten erhielten FOLFOX. Inkludiert waren zu 75 bzw. 25 Prozent N1- bzw. N2-Karzinome, 70 Prozent T3- und 18 Prozent T4-Tumore. Etwa 62 Prozent entsprachen dem vordefinierten Low-risk-Stadium (T1-3, N1). Mit einem medianen Follow-up von 4,3 Jahren beträgt das DFS der Gesamtpopulation 72 vs. 76 Prozent (HR 1,24, $p=0,011$) für den Standardarm. Die verkürzte Therapie ist der sechsmonatigen Behandlung unterlegen. Der Unterschied bei

Take Home Messages

Sarkom

In der Therapie von fortgeschrittenen **Sarkomen** bleibt eine Chemotherapie optional, wobei Aldoxorubicin angesichts neuer Daten eine zukünftige Standardoption darstellt. Der Wirkstoff zeigte bei 433 Patienten mit rezidiertem/refraktärem **Weichteilsarkom** (STS) gegenüber einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes (Pazopanib, Gemcitabin/Docetaxel, Dacarbacin, Doxorubicin oder Ifosfamid) keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Überleben (4,1 vs. 2,96 Monate, $p=0,08$) und erwies sich bei **Lipo-/Leiomysosarkomen** signifikant überlegen (*Chawla SP et al., Abstract 11000*).

Pazopanib (Zweitlinie), Trabectedin (Zweit- und Drittlinie) und Eribulin (Zweitlinie) sind weitere Standardoptionen. Neue Daten zu VEGFR-Inhibitoren erweitern das Armamentarium für seltene Entitäten. So zeigte Regorafenib beim **Ewing-Sarkom** Wirksamkeit, die es – im Hinblick auf „Standard of care“ – weiter zu evaluieren gilt (*Attia S et al., Abstract 11005*). Bei fortgeschrittenen, malignen/dedifferenzierten, **solitären fibrösen Tumoren** erwies sich die Behandlung mit Pazopanib in einer Phase-II-Studie als erfolgreich (*Martin-Broto J et al., Abstract 11003*). Cediranib führte bei Patienten mit **alveolärem Weichteilsarkom** zu einer Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte (*Judson IR et al., Abstract 11004*).

Univ.-Doz. Dr. Thomas Kühr, MPMH

Abteilung für Innere Medizin IV
Klinikum Wels-Grieskirchen

den Low-risk-Patienten ist geringer (DFS 81 vs. 83%), High-risk-Patienten (T4 bzw. N2) hingegen erfahren durch eine dreimonatige Therapie einen relevanten Verlust im DFS (58 vs. 66%).

Dr. Alberto Sobrero, Italien, präsentierte die **TOSCA-Studie** (*Sobrero A et al., Abstract 3501*). Von 3.800 rekrutierten Patienten sind 35 Prozent Lymphknoten-negativ, 42 Prozent sind einem low-risk-Stadium III zuzuordnen, 22 Prozent weisen high-risk-Kriterien auf (T4, N2). Das Drei-Jahres-DFS der Gesamtpopulation beträgt 81,1 vs. 83 Prozent zugunsten der Sechs-Monate-Therapie (HR 1,14; 95% CI 0,99–1,32). Die Obergrenze der HR von 1,12 wurde überschritten, damit konnte die Nichtunterlegenheit nicht bewiesen werden. Überraschend waren die Ergebnisse für das Stadium II. Das Drei-Jahres-DFS war mit 85,5 Prozent für verkürzte Therapie gegenüber 91,2 Prozent (HR 1,41) signifikant schlechter, während Patienten mit Stadium-III-Tumoren ein identes Ergebnis für drei bzw. sechs Monate zeigte (DFS 78,8 vs. 78,9%). Auffallend ist, dass drei bzw. sechs Mona-

te CAPOX gleiche Resultate zeigt (DFS 82%). FOLFOX über drei Monate hingegen schneidet auch in dieser Studie schlechter ab (80,4 vs. 83,3%). Am ASCO wurde diskutiert, dass die kontinuierliche orale Fluoruracil-Gabe effektiver sein und die höhere Oxaliplatinosis im ersten Behandlungsmonat eine Rolle spielen könnte (260mg/m² mit CAPOX gegenüber 170mg/m² mit FOLFOX).

Die **SCOT-Studie** mit 6.000 Patienten, die größte der IDEA-Studien, erreichte als einzige das primäre Studienziel, den Nachweis der Nichtunterlegenheit einer verkürzten Therapiedauer (*Iverson T et al., Abstract 3502*). Das Drei-Jahre-DFS der Gesamtpopulation betrug 76,7 gegenüber 77,1 Prozent (HR 1,006; 95% CI 0,909–1,114). Hervorzuheben ist, dass zwei Drittel der Patienten CAPOX mit identer Effektivität unabhängig von der Dauer erhielten (DFS 76%). Wiederum war verkürztes FOLFOX signifikant schlechter (DFS 76,4 vs. 79,2%). In der Subgruppe der Low-risk-Stadien sind drei bzw. sechs Monate Therapie gleich effektiv. Bei High-risk-Stadien konnte die Nichtunterlegenheit der verkürzten Therapie nicht bewiesen werden, der absolute Verlust an DFS ist vor allem bei FOLFOX deutlich höher.

Gepoolte Analyse

In der Plenarsitzung wurden die gepoolten **IDEA**-Daten von 12.800 Patienten präsentiert (*Shi Q et al., Abstract LBA 1*). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 96 Prozent der DFS-Ereignisse erreicht. Am häufigsten waren T3-Tumore (66%), während 21 Prozent ein T4-Stadium aufwiesen. 72 bzw. 28 Prozent der Patienten hatten ein N1- bzw. N2-Stadium, das Verhältnis von FOLFOX zu CAPOX betrug 60 zu 40. Mehr als 90 Prozent der Patienten, die in den verkürzten Therapiearm randomisiert waren, erhielten die komplette Therapie. Demgegenüber war die Compliance im Sechs-Monate-Arm deutlich geringer, knapp 70 Prozent erhielten die Plandosis von Oxaliplatin, etwa 80 Prozent die Plandosis 5-Fluoruracil bzw. Capecitabin. Statistisch signifikant und klinisch hochrelevant ist die geringere Toxizität bei kürzerer Therapiedauer. Nach drei Monaten FOLFOX bzw. CAPOX hatten 17 bzw. 15 Prozent eine Polyneuropathie \geq Grad 2, nach

Take Home Messages

GIST

Die Ergebnisse des ASCO 2017 ändern aktuell nichts am derzeitigen Therapiestandard bei metastasierten **gastrointestinalen Stromatumoren** (GIST). Mit **Blu-285** zeichnet sich aber eine Ergänzung zur Therapiesequenz Imatinib \rightarrow Sunitinib \rightarrow Regorafenib ab. Es handelt sich dabei um einen selektiven, hochpotenten cKIT/PDGFR-Inhibitor, der in einer Phase-I-Studie hohe Aktivität bei PDGFR-alpha-D842-mutierten, fortgeschrittenen GISTs zeigte (*Heinrich MC et al., Abstract 11011*). 100 bzw. 60 Prozent dieser Patienten erreichten mit Blu-285 eine partielle Remission (PR) nach Choi- bzw. RECIST-1.1-Kriterien. Auch in der Gruppe der stark vorbehandelten cKIT-mutierten GISTs konnte relevante Anti-Tumoraktivität erzielt werden (PR 32 bzw. 8% nach Choi bzw. RECIST-1.1, Stabilisierung 24 bzw. 48%). Bei 18 Patienten (25%) kam es zu Grad-3/4-Toxizitäten.



Univ.-Doz. Dr. Thomas Kühn, PMPH
Abteilung für Innere Medizin IV
Klinikum Wels-Grieskirchen

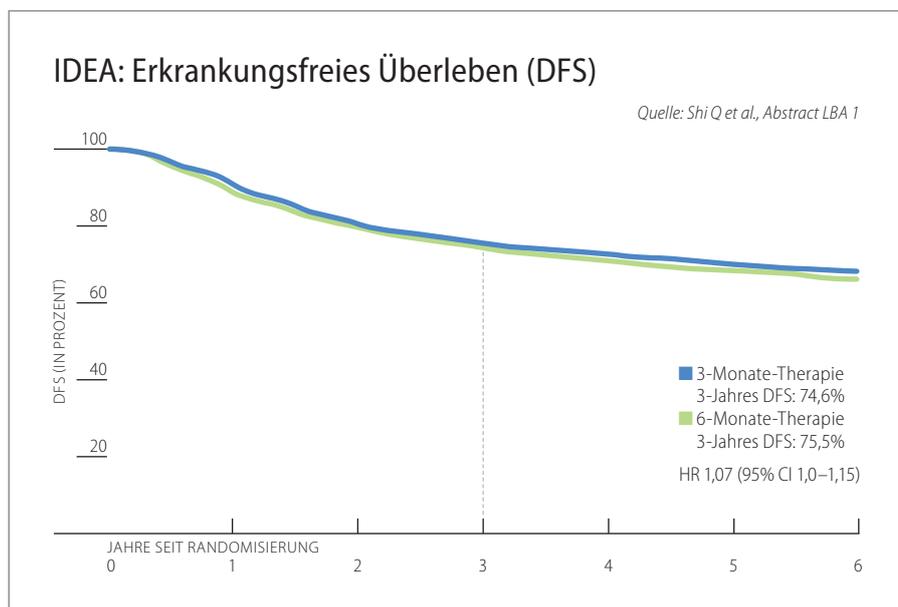
sechs Monaten war der Prozentsatz fast dreimal so hoch (48 bzw. 45 Prozent).

Statistisch konnte die Nichtunterlegenheit der verkürzten Therapie nicht bewiesen werden. Die absolute Differenz zugunsten sechsmonatiger Behandlung im Drei-Jahre-DFS beträgt allerdings nur 0,9 Prozent (74,6 vs. 75,5%; HR 1,07; 95% CI 1,00–1,15), die Kaplan-Meier-Kurven sind nahezu deckungsgleich (siehe Abbildung). Die Subgruppenanalysen erlauben Interpretationen, die für den klinischen Alltag relevant sein werden.

Die HRs für drei vs. sechs Monate betragen 1,01 (95% CI 0,90–1,12) für Low-risk- und 1,12 (95% CI 1,03–1,23) für High-risk-Karzinome. Die Quintessenz scheint zu sein, dass drei Monate einer oxaliplatinbasierten Therapie nur geringfügig weniger effektiv sind als sechs Monate. Das Regime spielt eine Rolle, drei Monate FOLFOX schneiden schlechter ab als sechs Monate (DFS 73,6 vs. 76%). CAPOX zeigt auch in der gepoolten Analyse idente Effektivität unabhängig von der Therapiedauer.

Diskussion

Die Autoren betonten die substanziell geringere Toxizität sowie die exzellente Compliance bei verkürzter Therapiedauer, ohne dass ein klinisch relevanter Effektivitätsverlust in Kauf genommen werden musste. Da die Zuordnung zum



Take Home Messages

Kolorektalkarzinom

- Bei Low-risk-Stadium-III-Patienten wird eine auf drei Monate verkürzte Adjuvanttherapie neuer Standard werden.
- Die Behandlung des mCRCs wird sich zunehmend an prognostischen und prädiktiven molekularen Markern orientieren.
- Irinotecan/Cetuximab +/- Vemurafenib verlängerte numerisch das Überleben bei vorbehandelten RAS-Wildtyp- und BRAFV600E-mutierten Patienten.
- Basierend auf den KEYNOTE-Studien wurde Pembrolizumab von der FDA für MSI-H und MMR-defiziente solide Tumore zugelassen.

Therapieregime nicht randomisiert erfolgte, kann ein relevanter Bias nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse für CAPOX sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Als Caveat bleibt, dass das DFS zwar einen validierten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben (OS) darstellt, die Robustheit der Resultate aber erst durch Langzeit-OS-Daten bestätigt werden kann.

Ein IDEA-Konsensus wurde formuliert, der die risikobasierte Wahl der adjuvanten Therapie empfiehlt. Für Patienten mit Low-risk-Stadium III scheinen drei Monate ausreichend.

Patienten mit T4-/N2-Status oder anderen Risikofaktoren profitieren möglicherweise von einer sechsmonatigen Therapie. Es wird empfohlen, dass auch bei diesen Patienten Toleranz, Patientenpräferenz, Regime sowie individuelles Risiko Berücksichtigung finden sollten.

Metastasiertes Stadium

BRAF-Inhibition auf dem Prüfstand

Acht Prozent aller metastasierten Kolorektalkarzinome (mCRC) weisen eine BRAF-Mutation auf, die mit aggressiver Biologie, limitiertem Ansprechen auf Standardtherapie und kurzem OS (11 vs. 40 Monate bei BRAF-Wildtyp) assoziiert ist. Die Mutation resultiert in einer kontinuierlichen Aktivierung des MAPK-Signalweges. Präklinisch zeigt sich eine Effektivität durch Kombination der Anti-EGFR-Blockade mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib.

In der randomisierten Phase-II-Studie **SWOG S1406** erhielten vorbehandelte RAS-Wildtyp- und BRAFV600E-mutierte Patienten Irinotecan/Cetuximab ± Vemurafenib (VIC). Die Studie ist positiv in Bezug auf den primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS 4 vs. 2,2 Monate). Jetzt präsentierte Prof. Scott Kopetz, Texas, ein Update, in dem das OS numerisch deutlich besser ausfiel (9,6 vs. 5,9 Monate; *Kopetz S et al., Abstract 3505*). Aufgrund der hohen Crossover-Rate (48%) und der kleinen Patientenzahl ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. VIC ist unabhängig von Mikrosatelliteninstabilität (MSI)-Status, Irinotecan-Vortherapie, PIK3CA-Mutation und Primumlokalisation wirksam. Kopetz betont, dass diese Kombination eine neue Option für BRAFV600E-mutierte Patienten darstellen sollte, und fordert eine rasche Zulassung.

Ein sehr spannender Ansatz wird mit der globalen randomisierten offenen Phase-III-Studie **BEACON** verfolgt, die im Frühjahr 2017 gestartet wurde (*Huiberts S et al., Abstract 3622*). Verglichen wird bei vorbehandelten Patienten eine Standardtherapie (Irinotecan/Anti-EGFR oder Leucovorin/5-FU/Irinotecan (FOLFIRI)/Anti-EGFR) mit einer chemotherapiefreien Dreifach- (BRAF-Inhibitor Encorafenib/ MEK-Inhibitor Binimetinib/ Anti-EGFR) oder Zweifachtherapie (Encorafenib/Anti-EGFR). Geplant ist der Einschluss von 600 Patienten weltweit in mehr als 200 Zentren, darunter auch in Österreich.

Aktuelles zur Checkpointblockade

Präsentiert wurden Updates der **KEYNOTE-164**- und **-158**-Studien, die Patienten mit MSI-H und Molecular-Mismatch-Repair (MMR)-defizienten kolorektalen bzw. nicht kolorektalen Karzinomen inkludierten (*Diaz L et al., Abstract 3071*). Die Ansprechrate mit Pembrolizumab betrug bei 61 Patienten mit mehrfach vorbehandeltem Kolonkarzinom 28 Prozent. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten sind mediane Ansprechdauer und Überlebenszeit noch nicht erreicht, 72 Prozent der Patienten sind nach einem Jahr noch am Leben. Basierend auf den KEYNOTE-Studien wurde Pembrolizumab rezent von der FDA für MSI-H und MMR-defiziente solide Tumore zugelassen. Beim kolorektalen Karzinom ist der Einsatz nach dem Progress auf Standardtherapien möglich.

Die Zukunft der Checkpointinhibitoren geht in frühere Linien. Als Poster wurde die randomisierte Phase-III-Studie **KEYNOTE 177** vorgestellt, in der nicht vorbehandelte metastasierte Patienten entweder Pembrolizumab als Monotherapie oder eine Standardchemotherapie plus Anti-EGFR oder Anti-VEGF erhalten (*Diaz L et al., Abstract TPS815*).

Noch 2017 soll eine erste Adjuvantstudie für MSI-H bzw. MMR-defizientes Stadium III initiiert werden. Die Randomisierung erfolgt in einen Standardarm mit FOLFOX oder in den experimentellen Arm mit FOLFOX plus Atezolizumab.

Selektive interne Radiotherapie

Keinen Benefit bringt die selektive interne Radiotherapie (SIRT) in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie (*Sharma RA et al., Abstract 3507*). Daten von etwa 1.100 Patienten aus mehreren randomisierten Studien (**FOXFIRE**, **SIRFLOX** und **FOXFIRE global**) wurden vorgestellt. Erwartungsgemäß verbessert SIRT das Ansprechen in der Leber (siehe Kasten zu Lebermetastasen) und das leberspezifische PFS bei allerdings höherem extrahepatalem Progressionsrisiko. Das Toxizitätsprofil mit SIRT ist ungünstig. Selbst bei dominanter Lebermetastasierung kann mit SIRT keine Verbesserung der objektiven Ansprechparameter gezeigt werden.



Ass.-Prof. Dr. Renate Schaberl-Moser
Universitätsklinik für Innere Medizin
Graz

Therapie von Lebermetastasen

Von Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaczirek

Die REsect-Studie (*Garlipp B et al., Abstract 3532*) analysierte die Daten der bereits publizierten Phase-III-Studie SIRFLOX hinsichtlich **potenzieller sekundärer Resektabilität von Lebermetastasen**. Verglichen wurde eine Standardchemotherapie mit Leucovorin/5-Fluoruracil/Oxaliplatin (FOLFOX) plus/minus Bevacizumab gegen eine zusätzliche Radioembolisation mit selektiver interner Radiotherapie (SIR) Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären (SIRT) bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen. Der primäre Endpunkt, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), konnte nicht gezeigt werden, jedoch eine deutliche Verlängerung des leberspezifischen PFS.

In der REsect-Analyse wurde nun die Bildgebung von 472 Patienten vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt des besten Ansprechens von insgesamt 15 Leberchirurgen begutachtet. Bei Therapiebeginn bestand kein Unterschied in der potenziellen Resektabilität zwischen den Gruppen. Nach der Therapie wurden jedoch nur 66 Patienten der Chemotherapiegruppe (28,95%) vs. 93 Patienten der Chemotherapie/SIRT-Gruppe (38,11%, $p < 0,0001$) als resektabel eingestuft. **Eine SIRT-Therapie kann somit zur Konversionstherapie nicht resektabler Metastasen zusätzlich zur Chemotherapie als Option in Betracht gezogen werden.**

Overman et al. analysierten zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA), um eine minimale persistierende Tumorerkrankung nach Leberresektion sowie das Auftreten eines Rezidivs vorherzusagen zu können (*Overman MJ et al., Abstract 3522*). Die Autoren untersuchten Plasmaproben von 54 Patienten, deren Lebermetastasen in

kurativer Intention operiert wurden. **Postoperativ nachweisbare ctDNA korrelierte deutlich mit dem rezidivfreien Überleben** (RFS, $p = 0,002$; HR 3,1; 95% CI 1,7–9,1). Das Zwei-Jahres-RFS betrug 0 vs. 47 Prozent. Rezidive wurden durch ctDNA median 5,1 Monate früher als radiologisch entdeckt.

Ein spezifisches molekulares Profil von Patienten mit exzellentem Langzeitüberleben wurde von Smith et al. beschrieben (*Smith JJ et al., Abstract 3581*). Patienten nach kurativer Metastasenresektion ($n = 965$) und einem Überleben von über zehn Jahren wurden gegen eine Gruppe mit einem Überleben unter zwei Jahren verglichen. Die Gruppe mit der kürzeren Überlebenszeit hatte schlechtere Risiko-Scores, komplexere Chemotherapie und öfter gleichzeitige Mutationen von KRAS und TP53 sowie eine Erhöhung von VEGF-copy-numbers.

Die beiden letzten Abstracts führen noch zu keiner Änderung im klinischen Alltag, sie sind aber sicher ein weiterer Schritt in Richtung personalisierter Therapie in der Leberchirurgie.



Univ.-Prof. Dr. Klaus Kaczirek
Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

Die Highlights bei Hauttumoren

Von Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller

Zu den Highlights des diesjährigen ASCO-Meetings zählten beim Melanom Langzeitdaten zu BRAF-/MEK-Inhibitoren sowie PD-1-Antikörpern und Ergebnisse zu neuen Kombinationstherapien. Drei Studien bei Patienten mit zerebralen Melanommetastasen werden sich aber am ehesten unmittelbar auf die tägliche Praxis auswirken.

Hirnmetastasen

In der **Combi-MB-Studie** wurden in die größte Gruppe 76 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem Melanom und Hirnmetastasen ohne lokale Vortherapie eingeschlossen und mit der Kombination Dabrafenib/Trametinib behandelt (*Davies MA et al., Abstract 9506*). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten wiesen nur eine zerebrale Metastase auf, 20 Prozent hatten drei oder mehr, und bei 89 Prozent lagen auch extrakranielle Metastasen vor. 22 Prozent hatten bereits eine Vortherapie (außer BRAF- und MEK-Inhibitoren) erhalten, bei 37 Prozent war der LDH-Wert erhöht.

Es zeigte sich eine intrakranielle und gesamte (intra- und extrakranielle) Ansprechrate von 58 Prozent, bei vier Prozent der Patienten kam es zu einer intrakraniellen kompletten Remission (CR). Die Dauer des Ansprechens betrug 6,5 Monate, das ein-Jahres-progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 19 Prozent. Das Ansprechen war auch in kleineren Gruppen bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und lokaler Vortherapie, bei V600K-, V600D- oder V600R-Mutation bzw. auch bei symptomatischen Patienten vergleichbar, jedoch zeigte sich in der symptomatischen Gruppe ein kürzeres PFS.

In der Studie **CheckMate-204** wurden 75 Patienten mit Hirnmetastasen mit der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab in der zugelassenen Dosierung behandelt (*Tawbi HA-H et al., Abstract 9507*). 79 Prozent der Patienten hatten ein bis zwei zerebrale Metastasen, bei neun wurde eine stereotaktische Bestrahlung, bei elf Prozent eine Therapie mit einem BRAF- oder mit BRAF- und MEK-Inhibitoren vor Einschluss durch-

geführt, 15 Prozent hatten eine erhöhte LDH. Es zeigte sich ein intrakranielles Ansprechen bei 53 Prozent der Patienten, 21 Prozent erreichten intrakraniell eine CR. Die mittlere Dauer des Ansprechens war noch nicht erreicht, das Sechs-Monats-PFS lag bei 67 Prozent (siehe Abbildung unten). Die Verträglichkeit war vergleichbar zu anderen Studien mit Ipilimumab und Nivolumab.

In der Investigator-gesponserten **ABC-Studie** der australischen Melanomgruppe wurden 27 bzw. 26 Patienten zu einer Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab (Arm A) oder Nivolumab (Arm B) randomisiert (Long GV et al., Abstract 9508). Zusätzlich wurden in einem explorativen Arm C 16 Patienten mit symptomatischer oder leptomeningealer Erkrankung mit Nivolumab behandelt. In den randomisierten Gruppen hatten ca. 20 Prozent der Patienten eine zerebrale Metastase, in Arm A hatten 46 und in Arm B 20 Prozent der Patienten mehr als vier zerebrale Metastasen. Bei 42 bzw. 58 Prozent war der LDH-Wert erhöht, ein Viertel der Patienten in beiden Armen hatte zuvor BRAF- und MEK-Inhibitoren erhalten.

Die intrakranielle Ansprechrate unter Nivolumab plus Ipilimumab lag bei 42 Prozent mit 15 Prozent kompletten Remissionen (CR) und unter Nivolumab alleine bei 20 Prozent mit einer CR-Rate von zwölf Prozent. Bei den mit BRAF- und MEK-Inhibitoren vorbehandelten Patienten lag die Ansprechrate in Arm A und B bei 16 Prozent. Die Gesamtansprechrate in Arm C lag bei nur sechs Prozent. Mit Ausnahme von zwei Patienten zeigte sich ein konkordantes intra- und extrakranielles Ansprechen.

Diese drei Studien zeigen, dass sowohl BRAF- und MEK-Inhibitoren als auch Ipilimumab und Nivolumab sehr gute Aktivität bei zerebralen Metastasen aufweisen. Die hohe Rate an intrakraniell komplettem Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das niedrige Ansprechen nach Progress unter vorheriger Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor zeigen jedoch deutlich, dass die Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab die wahrscheinlich sinnvollste Erstlinientherapie bei Patienten mit asymptomatischer, limitierter zerebraler Erkrankung ist.

Langzeitdaten

An Updates zu Langzeitdaten wurden Gesamtüberlebens- (OS) und PFS-Daten nach einem medianen Follow-up von 33,9 Monaten aus der **KEYNOTE-006** präsentiert. Darin wurde Pembrolizumab 10mg/kg alle zwei oder drei Wochen über maximal zwei Jahre vs. Ipilimumab 3mg/kg alle drei Wochen verglichen (Robert C et al., Abstract 9504). Die von Prof. Caroline Robert, Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif-Paris, präsentierten Ergebnisse bestätigten die bekannten Daten – es waren noch 31 Prozent der mit Pembrolizumab behandelten Patienten versus 14 Prozent der mit Ipilimumab behandelten Patienten ohne Progression.

Es wurden jedoch auch Daten zu 104 Patienten präsentiert, die die volle Therapiedauer mit Pembrolizumab von zwei Jahren erreicht hatten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe lag bei 9,7 Monaten. Bei 24 Patienten mit kompletter Remission kam es zu einem Rezidiv, bei 68 Patienten welche eine partielle Remission aufwiesen, kam es zu vier Rezidiven, und bei zwölf Patienten mit stabiler Erkrankung nach zwei Jahren Therapie traten zwei Rezidive auf. Diese Daten weisen erstmals darauf hin, dass nicht nur bei Patienten nach einer kompletten Remission das Ansprechen auf eine PD-1-Therapie nach Ende der Infusionen anhalten kann, sondern dass dies auch bei einem hohen Prozentsatz der Patienten möglich ist, die nur eine lang anhaltende partielle Remission oder stabile Erkrankung erreichen.

Erstmals wurden Fünf-Jahres-Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie präsentiert, in der Dabrafenib allein gegenüber der Kombination aus Dabrafenib plus 1 oder 2mg Trametinib täglich verglichen wurde (Long GV et al., Abstract 9505). Während in der Monotherapie-Gruppe nach fünf Jahren nur noch drei Patienten ohne Progression waren, lag dieser Wert für Dabrafenib/Trametinib 2mg bei 13 Prozent. Interessanterweise waren nur vier Prozent der Patienten in diesem Arm noch unter laufender Therapie, was nahelegt, dass die Mehrheit dieser Langzeit-Responder die Therapie bereits beendet hatte. Es wurden jedoch keine detaillierten Daten dazu präsentiert, ob diese Patienten alle eine komplette Remission hatten und wann bzw. unter welchen Umständen die Therapie gestoppt wurde.

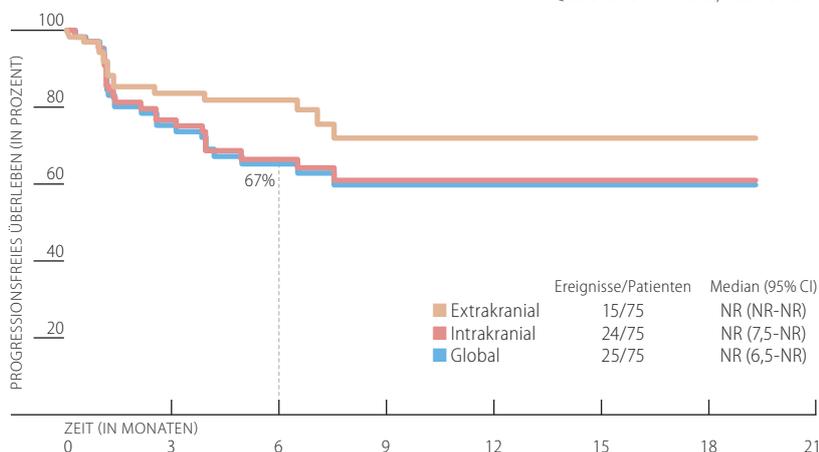
le eine komplette Remission hatten und wann bzw. unter welchen Umständen die Therapie gestoppt wurde.

Adjuvante Therapie

Die adjuvante Studie **E1609** verglich Hochdosis(HD)-Interferon vs. 3 oder 10mg/kg Ipilimumab plus vier Erhaltungsdosen im Abstand von drei Monaten (nach vier Induktionsinfusionen) in den ersten zwölf Wochen bei Patienten im Stadium III. Es zeigte sich kein Unterschied im rezidivfreien Überleben (RFS) zwischen den Ipilimumab-Armen als ein möglicher Hinweis, dass auch die weniger toxische Dosierung von 3mg/kg ausreichen könnte (Tarhini AA et al., Abstract 9500). Neben den noch fehlenden Vergleichsdaten zu HD-Interferon wurden aber auch noch keine Daten zum OS präsentiert. Ob-

CheckMate-204: PFS mit Nivolumab/Ipilimumab bei zerebral metastasiertem Melanom

Quelle: Tawbi HA-H et al., Abstract 9507



Take Home Messages

- Die Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab ist die wahrscheinlich sinnvollste Erstlinientherapie bei Patienten mit asymptomatischer, limitierter zerebraler Metastasierung.
- Die Keynote-006-Daten weisen erstmals darauf hin, dass das Ansprechen auf eine PD-1-Therapie auch bei Patienten mit partieller Remission oder Stabilisierung nach Ende der Infusionen anhalten kann.
- Spannende Ergebnisse zu neuen Kombinationstherapien lieferten der LAG-3-Antikörper BMS-986016 plus Nivolumab sowie der IDO-Inhibitor Epcadostat plus Nivolumab.
- In einer Analyse zum Basalzellkarzinom hielt bei etwa der Hälfte der Patienten nach einer CR unter Vismodegib diese auch nach Beendigung der Therapie an.

wohl in der vorangegangenen EORTC-18071-Studie der RFS-Vorteil von Ipilimumab 10mg/kg gegenüber Placebo mit einem identen Vorteil im OS assoziiert war, hat sich in der im Stadium IV durchgeführten CheckMate-169-Studie – ein Vergleich von Ipilimumab 3mg/kg vs. 10mg/kg – bei gleichem PFS ein klarer Überlebensvorteil für Ipilimumab-10mg/kg gezeigt. Neben der fehlenden Zulassung zur adjuvanten Therapie für beide Dosierungen in Europa sind daher sicher noch die Überlebensdaten für eine endgültige Interpretation notwendig.

Neue Kombinationen

Spannende Daten zu neuen Kombinationstherapien wurden unter anderem aus einer Studie zur Kombination aus Nivolumab mit dem LAG-3-Antikörper BMS-986016 (CA224-020) bei Vorbehandlung mit mindestens einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper präsentiert (*Ascierto PA et al., Abstract 9520*). Es zeigte sich bei 13 Prozent der Patienten eine partielle Remission, bei 42 Prozent eine stabile Erkrankung, wobei Patienten mit einer LAG-3-Expression von >1% ein besseres Ansprechen aufwiesen. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich dem der Monotherapie mit Nivolumab.

In einer Phase-II-Studie mit 40 nicht vorbehandelten Melanompatienten konnte mit der Kombination aus dem IDO-Inhibitor Epcadostat und Nivolumab eine Ansprechrate von 63 Prozent erreicht werden (**ECHO-204-Studie**; *Perez RP et al., Abstract 3002*). Die Verträglichkeit der Kombination war ähnlich gut wie die der PD-1-Antikörper-Monotherapie. Dies bestätigt das hervorragende Ansprechen auf diese Kombination, das bereits mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab am letzten ESMO-Meeting präsentiert wurde. <



Univ.-Prof. Dr. Christoph Höller
Universitätsklinik für Dermatologie
Wien

Non-Melanoma Skin Cancer

Plattenepithelkarzinom

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC) wurde eine Phase-I-Studie zur Therapie mit dem PD-1-Antikörper REGN2810 durchgeführt (*Papadopoulos KP et al., Abstract 9503*). Die Rationale liegt in der sehr hohen – UV-bedingten – Mutationsrate, die die Basis für die Entstehung von Neoantigenen ist, diese wiederum vom Immunsystem als fremd erkannt werden können. Es wurden zehn Patienten mit lokal fortgeschrittenem und 16 mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom mit 3mg/kg REGN2810 alle zwei Wochen für bis zu 48 Wochen behandelt. Die Ansprechrate lag nach einem medianen Follow-up von 6,9 Monaten bei 60 Prozent, in der lokal fortgeschrittenen Gruppe erzielten zwei Patienten eine komplette Remission. Das Ansprechen war bei den meisten Patienten im Beob-

achtungszeitraum anhaltend. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und dem Ansprechen. Die Verträglichkeit war ähnlich wie bei anderen PD-1-Antikörpern. Phase-II-Studien, in denen auch eine fixe Dosis von 350mg alle drei Wochen getestet wird, sind im Laufen.

Basalzellkarzinom

Von einer französischen Arbeitsgruppe wurde eine Analyse von 119 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die nach einer kompletten Remission unter Vismodegib die Therapie abgebrochen hatten, präsentiert (*Hermes F et al., Abstract 9535*). 18 dieser Patienten hatten ein Gorlin-Goltz-Syndrom. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21,9 Monaten zeigte sich bei 54 Patienten (45,4%) ein Rezidiv, wobei sich bei allen Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom

ein Rezidiv zeigte. 27 der 54 Patienten erhielten eine neuerliche Therapie mit Vismodegib, wobei zehn neuerlich eine CR und 13 eine PR erreichten. Bei 24 Patienten konnte das Rezidiv operativ behandelt werden, bei zwei Patienten wurde eine lokale Strahlentherapie durchgeführt. Die Schlussfolgerung: Eine CR unter Vismodegib hält bei etwa der Hälfte der Patienten auch nach Beendigung der Therapie an.

Merkelzellkarzinom

Als Poster wurden frühe Erstliniendaten mit dem PD-L1-Antikörper Avelumab bei metastasiertem Merkelzellkarzinom vorgestellt (*D'Angelo SP et al., Abstract 9530*). Bei 16 Patienten mit mehr als sechs Wochen Follow-up zeigte sich bei 62,5 Prozent ein Ansprechen auf die Therapie bei guter Verträglichkeit. Bei 12 Prozent der Patienten fand sich eine komplette Remission.

Highlights zum Nierenzellkarzinom

Von Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger

Zum Nierenzellkarzinom (RCC) gab es bei diesjährigen ASCO viele neue Erkenntnisse – sowohl im adjuvanten als auch im metastasierten Setting.

Adjuvante Therapie

Nach den diskrepanten Ergebnissen der Phase-III-Studien ASSURE und S-TRAC lässt die Studie **PROTECT mit Pazopanib** aufforchen (NCT01235962). Eingeschlossen waren rund 1.500 Patienten nach radikaler Resektion von lokal fortgeschrittenen Tumoren (Motzer RJ et al., Abstract 4507). Sie erhielten Pazopanib (800mg) oder Placebo für ein Jahr. Nach den ersten 403 Patienten wurde die Pazopanib-Dosierung zur besseren Verträglichkeit auf 600mg reduziert. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) mit Pazopanib 600mg (n=1.135) wurde zum primären und das DFS der 800mg-Gruppe (n=403) zum sekundären Endpunkt bestimmt. Die Studie war negativ: In der 600mg-Gruppe war der DFS-Unterschied versus Placebo nicht signifikant (HR 0,86, p=0,16). Eine interessante Beobachtung ist jedoch, dass in der ursprünglichen 800mg-Gruppe ein DFS-Benefit erkennbar war (31% Risikoreduktion; HR 0,69, p=0,02). Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Dosisgruppen vergleichbar und konsistent mit früheren Studien.

Erstlinie

Drei Studien untersuchten, **wie Sunitinib am besten eingesetzt wird**. Jonasch et al. untersuchten in einer einarmigen Studie (NCT02060370), ob kürzere Zyklen (2/1-Schema) die Verträglichkeit bei Erhalt der Wirksamkeit verbessern können (Jonasch E et al., Abstract 4513). Die Rate an Grad-3-Nebenwirkungen wie Fatigue, Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom war gegenüber historischen Studien mit dem 4/2-Schema nicht reduziert. Aber die Langzeittolerabilität war besser, und mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 19,3 Monaten war die Wirksamkeit auch viel besser als im historischen Vergleich.

Eine multizentrische Phase-II-Studie (NCT01499121) untersuchte eine **toxizitätsadaptierte Sunitinib-Dosierung** (Bjarnason GA et al., Abstract 4514). Die Patienten haben mit einer Dosis von 50mg begonnen, nach 28 Tagen Behandlung wurde eine nur siebentägige Pause durchgeführt; im Falle von Grad-2-Toxizitäten VOR dem Tag 28 wurde die Dosis beibehalten, aber der Einnahmemodus entsprechend den Bedürfnissen angepasst (Pausetage individuell). Nur falls ein Patient keine sieben Tage auf 50mg ohne Toxizitäten war, wurde die Dosis reduziert. Patienten mit minimalen Toxizitäten hatten Dosisescalationen bis hin zu 75mg. Dieses Vorgehen erwies sich als praktikabel (Ansprechrate 50 Prozent, PFS 11,9 Monate und Gesamtüberleben [OS] 35,9 Monate).

Eine kanadische Registerstudie (NCT01499121) untersuchte eine individualisierte dosisdichte Sunitinib-Dosierung (SI) versus Standard-Sunitinib (SS) versus Standard-Pazopanib (PS). Die SI-Gruppe hatte das längste OS (37,9 vs. 22,3 vs. 19,6 Monate, p-Werte für SI vs. SS und SI vs. PS jeweils <0,001; Basappa NS et al.; Abstract e16078).

Zweitlinie

Eine Auswertung der **METEOR-Studie** (NCT01865747) zeigte, dass der Vorteil für **Cabozantinib gegenüber Everolimus** bezüglich PFS und OS unabhängig vom Nephrektomie-Status (ja/nein) bestand (Tannir NM et al., Abstract 4570). Außerdem verbesserte Cabozantinib das Therapieergebnis gegenüber Everolimus unabhängig von der Altersgruppe – <65 Jahre, 65 bis 74 Jahre oder 75+ (Donskov F et al., Abstract 4578). Grad-3/4-Nebenwirkungen mit dem TKI waren bei Älteren ähnlich wie in der Gesamtpopulation, Fatigue und Hypertonie traten jedoch öfter auf. Es waren auch häufiger Dosisreduktionen erforderlich.

PD1/PD-L1-Therapie. Eine Auswertung des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) zeigte konsistente Ansprechraten auf PD1/PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitoren, die unabhängig von der Therapielinie waren. Auch das Alter der Patienten war kein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen. Insgesamt wurde im Real-World-Setting eine längere Therapiedauer festgestellt als in klinischen Studien (Yip S et al., Abstract 4580).

GETUG-AFU 26 (Nivoren; NCT03013335) ist eine prospektive Phase-II-Studie, die Nivolumab in einer breiten Patientenpopulation untersucht (Escudier BJ et al., Abstract 4563). Sie schließt auch Patienten mit vorbehandelten oder nicht vorbehandelten Hirnmetastasen ohne Steroidbedarf ein. Die Sicherheit von Nivolumab war akzeptabel. 23 Prozent der Patienten mit Hirnmetastasen hatten ein ZNS-Ansprechen, bei 48 Prozent kam es zur lokalen Progression, und bei 32 Prozent waren aufgrund einer neurologischen Verschlechterung Steroide erforderlich.

Neue Kombinationstherapien

Die Kombination des PD-L1-Antikörpers **Avelumab mit dem VEGFR-TKI Axitinib** war in der Phase-Ib-Erstlinienstudie **JAVELIN Renal 100** (NCT02493751) mit einem beherrschbaren Toxizitätsprofil verbunden (Choueiri TK et al., Abstract 4504). Die Ansprechrate betrug 58,2 Prozent, darunter 5,5 Prozent vollständige Remissionen. Patienten mit einer PD-L1-Expression >1% bzw. >5% sprachen häufiger an (ORR 65,9 bzw. 67,9%). Avelumab plus Axitinib wird jetzt in der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 in der Erstlinie versus Sunitinib geprüft.

Die Kombination von **Pembrolizumab/Pazopanib** erwies sich hingegen wegen erhöhter Hepatotoxizität in einer Phase-I/II-Studie als nicht praktikabel (Chowdhury S et al., Abstract 4506). **Epacadostat** ist ein oraler Inhibitor der Indolamin-2,3-dioxygenase 1 (IDO1), einem Tryptophan-abbauenden Enzym, das über die T-Zell-Suppression Immuntoleranz induziert. In der Phase-I/II-Studie ECHO-202/KEYNOTE 037 (NCT02178722) wurde Epacadostat bei 33 vorbehandelten Patienten mit klarzelligen RCC mit Pembrolizumab kombiniert (Lara P et al., Abstract 4515). Für Patienten mit keiner oder nur einer Vortherapie betrug die Ansprech- bzw. Krankheitskontrollrate 47 bzw. 58

Take Home Messages

- Pazopanib kommt als adjuvante Therapie des RCC nicht in Betracht, wenngleich in einer Subpopulation (800mg) ein klarer Benefit erkennbar war.
- Dosisintensive und individualisierte Sunitinib-Schemata verbessern das Ergebnis in der Erstlinie. Die Langzeitverträglichkeit ist mit dem 2/1-Schema besser als mit dem 4/2-Schema.
- Cabozantinib ist in der Zweitlinie unabhängig von Nephrektomie-Status und Alter wirksamer als Everolimus.
- Avelumab plus Axitinib ist bezüglich Nebenwirkungen beherrschbar und bewirkt bei fast 60 Prozent ein Ansprechen.
- Pembrolizumab plus Pazopanib ist wegen verstärkter Hepatotoxizität nicht praktikabel.
- Epacadostat plus Pembrolizumab ist gut tolerabel und scheint wirksam.
- Atezolizumab plus Bevacizumab ist wirksamer als Atezolizumab oder Sunitinib in der Erstlinie in Subpopulationen.

Prozent. Die Kombination wurde gut toleriert, und es ist eine bestätigende Phase-III-Studie geplant.

Im Tumormikroenvironment spielt VEGF auch eine Rolle in der Immunregulation, denn es induziert die Proliferation von immunsuppressiven T_{reg}-Zellen. Dies ist die Rationale für die Phase-II-Studie **IMmotion150**, die die Kombination des **PD-L1-Antikörpers Atezolizumab mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab** versus Atezolizumab oder Sunitinib bei neu diagnostizierten Patienten untersucht (*Atkins MB et al., Abstract 4505*). Im Kombinationsarm betrug das PFS 11,7 Monate, mit Sunitinib 8,4 und mit Atezolizumab 6,1 Monate. Bei einer PD-L1-Expression >1% (54% der Patienten) war der PFS-Medianwert für die Kombination höher: 14,7 vs. 7,8 vs. 5,5 Monate. Biomarkeranalysen zeigen, dass die T-Effektor^{high}/Myeloid-Inflammation^{high}-Subpopulation besonders von zusätzlichem Bevacizumab profitiert. <



Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien

Zehn Highlights zum Urothelkarzinom

Von Dr. Irene Resch und Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Aus der Vielzahl an Präsentationen haben wir zehn Studien herausgegriffen und nachfolgend beschrieben, die wir für praxisrelevant halten – aktuell oder in naher Zukunft.

Nicht muskelinvasives Urothelkarzinom (NMIBC)

Bacillus-Calmette-Guérin(BCG)-Stamm Moreau

Für das nicht muskelinvasive Setting des Blasenkarzinoms stehen nicht viele Therapieoptionen zur Verfügung. Bacillus-Calmette-Guérin(BCG)-Instillationen sind nach wie vor Standardtherapie für diese Patientenpopulation. In diesem Zusammenhang stellt die BCG-Knappheit der letzten Jahre eine ernste Herausforderung in der Therapie hochgradiger nicht-muskelinvasiver Blasenkarzinome dar. Aktuell gibt es acht BCG-Stämme weltweit: Japan, Moreau, Russia, Connaught, Danish, Glaxo, Phipps und Tice.

Die Wirkung des Moreau-Stammes als adjuvante intravesikale Instillation wurde im Rahmen einer retrospektiven Single-Institution-Studie bei 336 Patienten mit NMIBC und mittlerem und hohem Risiko getestet (*Chade DC et al., Abstract 4539*). Endpunkte waren die Zeitpunkte bis zum ersten Rezidiv bzw. der Progression zum muskelinvasiven Stadium. Nach einer erfolgten BCG-Induktionstherapie präsentierten sich 25,9 Prozent mit einem Rezidiv und 9,8 Prozent mit Progression. Das Fünf-Jahresrezidivfreie-Überleben lag bei 69,8 Prozent und das progressionsfreie (PFS) bei 86,2 Prozent (95% CI 69,9–93,2). Basierend auf diesen Daten wurde BCG-Moreau als sicher und effektiv im Vergleich zu anderen Stämmen angesehen.

Marker: Purified-Protein-Derivate(PPD)-Hautreaktion

70 Prozent aller Blasenkarzinome präsentieren sich bei Erstdiagnose im nicht muskelinvasiven Stadium (NMIBC). Eine in der Therapie problematische Gruppe in diesem Patientengut sind die hochgradigen Urothelkarzinome, die ein hohes Progressionsrisiko aufweisen. Gerade für diese Patienten gibt es nur wenige Therapieoptionen. Die BCG-Instillationstherapie bleibt nach wie vor die Standardtherapie. Verlässliche Prädiktoren, die das Ansprechen auf eine BCG-Therapie belegen, gibt es bisher jedoch nicht. Würden verlässliche Prädiktoren zur Verfügung stehen, könnte das bei Therapieversagern die Entscheidung zur frühen Zystektomie unterstützen.

Im Rahmen dieser Studie einer Gruppe aus Tokio wurde die Anwendung des Purified-Protein-Derivat(PPD)-Hauttestes als Prädiktor für das Ansprechen auf BCG untersucht (*Kikuchi E et al., Abstract 4545*). Sie untersuchten die PPD-Hautreaktion bei 288 Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkarzinom vor der Initiierung der BCG-Therapie.

Die PPD-Hautreaktion wurde in drei Gruppen unterteilt:

- positive Reaktion (Induration),
- gering positive Reaktion (fehlende Induration, jedoch Erythem ab 10mm),
- negative Reaktion (keine Induration, Erythem <10mm).

66 (22,9%) der untersuchten Patienten hatten einen positiven, 149 (51,7%) einen geringen und 73 (25,3%) einen negativen PPD-Test. Patienten, die einen positiven PPD-Test aufwiesen, hatten eher ein hochgradiges Blasenkarzinom. Das Fünf-Jahresrezidivfreie-Überleben lag bei 89,41 Prozent bei PPD-positiven,

bei 65,5 Prozent bei gering positiven und bei 56,4 Prozent bei negativen. In der multivariablen Analyse war ein positiver PPD-Hauttest ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs (HR 0,213; $p < 0,001$), jedoch nicht prädiktiv für eine Progression des Tumorstadiums. Patienten mit PDD-positiver Hautreaktion hatten eher Nebenwirkungen (33%) als die gering positiven (26,8%) und die PPD-negativen (13,7%).

PPD korreliert mit dem Ansprechen auf BCG-Therapie (geringere Rezidivrate) und deutet auch auf ausgeprägtere Nebenwirkungen hin.

Zlotta et al. verwendeten einen Bluttest, um die T-Zell-Antwort gegen PPD bei Patienten unter BCG-Therapie zu messen. Sie fanden eine erhöhte Lymphoproliferation gegen das mykobakterielle Antigen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies wurde einer nicht spezifischen Aktivierung des Immunsystems zugeschrieben. Es könnte jedoch andeuten, dass Blasenkarzinom-Antigene mit mykobakteriellen Antigenen interagieren. Die Ergebnisse dieser Studie sind spannend und implizieren die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.

Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC)

Subklonale Mutationen und Überleben bei Cisplatin-Resistenz

Die neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie (NAC) vor radikaler Zystektomie bei nicht metastasiertem MIBC basiert auf einer Level-1-Evidenz. Jedoch führt die Angst vor Verzögerung einer ev. kurativen Therapie (Zystektomie) und damit die mögliche Verschlechterung des klinischen Ergebnisses für Patienten, die nicht auf NAC ansprechen, zu einer zu seltenen Anwendung der NAC. Die vorliegende multizentrische Studie untersuchte 30 Patienten mit MIBC, die eine NAC erhalten hatten (Liu D et al., Abstract 4512).

Tumorproben wurden vor und nach der NAC durch vollständige Exonsequenzierung untersucht. Es wurde versucht, Subklone zu identifizieren, sowie Mutationen und Veränderungen nach der NAC. Die intratumorale Heterogenität wurde ermittelt und mit den OS-Ergebnissen korreliert.

Ein erhöhter Anteil an subklonalen Mutationen nach NAC war assoziiert mit einem schlechteren OS (HRR 1,86; 95% CI 1,12–3,06; $p = 0,02$). Es wurde ein Score berechnet, um Subklone vor und nach NAC zu vergleichen. Die Gesamtzahl der vermuteten Subklone war direkt assoziiert mit dem OS (HRR 1,60; 95% CI 1,05–2,43; $p = 0,03$). Es gab kein Gen, das in den Postchemotherapie-Proben aufgefallen war.

Interessant war, dass therapieresistente Patienten eine Amplifikation von Genen des PD-L1/2-Pathways nach Therapie zeigten, während sich in den Proben vor der Therapie keine PD-L1/2-Genamplifikation zeigte. Daher wird angenommen, dass das Therapieversagen nach cisplatinbasierter Chemotherapie auf prätherapeutischen Änderungen basiert.

Die intratumorale Heterogenität, insbesondere in Post-Chemotherapie-Proben, ist assoziiert mit schlechterem OS und möglicherweise schlechterem Ansprechen auf NAC. Basierend auf diesen Erkenntnissen kann auch überlegt werden, ob es Sinn macht, bei Hochrisikopatienten zusätzlich zur NAC Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu verabreichen.

Cetuximab plus 5-FU und Mitomycin C mit Radiotherapie

Die Standardtherapie für Patienten mit MIBC bleibt die neoadjuvante Chemotherapie (NAC), gefolgt von der radikalen Zystektomie. Das MIBC ist eine Erkrankung, die hauptsächlich im fortgeschrittenen Alter auftritt und viele dieser Patienten sind für eine radikale Zystektomie häufig nicht geeignet. Daher wird nach sicheren Therapieansätzen gesucht, die ein organerhaltendes Procedere einbeziehen. Bereits eine vorhergehende britische Studie zeigte, dass die Zugabe von Radiosensitizern (5-Fluoruracil [5-FU] und Mitomycin C [MMC]) zur laufenden Radiotherapie die Indikation zur Salvage-Zystektomie bei MIBC signifikant reduzieren konnte. Viele dieser Patienten erhielten davor eine NAC. Primäres Outcome war das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, als möglicher Marker für krebspezifisches Überleben. In einem medianen Zeitraum von 69,9 Monaten lagen die Raten für das lokoregionäre krankheitsfreie Überleben bei 67 Prozent in der Chemoradiotherapie-Gruppe und bei 54 Prozent in der Radiotherapie-Gruppe. Das Fünf-Jahres-Überleben lag in der Chemotherapie-Gruppe bei 48 Prozent und in der Radiotherapie-Gruppe bei 35 Prozent.

In einer Phase-I/II-Studie fügten die Untersucher noch Cetuximab (Cet), einen Antikörper gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), hinzu (Hussain SA et al., Abstract 4527). Die untersuchte Kohorte von 33 Patienten hatte ein medianes Alter von 70 (46,9–85,6) und MIBC ohne Metastasierung.

Der Abschluss der Behandlung lag für RT, 5-FU und MMC bei jeweils 100 Prozent und für Cet bei 96 Prozent. Phase-II-Daten waren von 25 der 33 Patienten verfügbar. Insgesamt zwölf Patienten berichteten von zumindest einer relevanten Nebenwirkung. Dokumentierte Grad-4-Nebenwirkungen waren Dyspnoe, Vorhofflimmern, Pneumonitis, Sepsis, Thromboembolie, Neutropenie oder Palpitationen. Das PFS nach drei Monaten als primäres Ergebnis ist noch zu früh, um eine validierte Aussage zu treffen. Fünf der Untersuchten haben bereits ein Lokalrezidiv, und vier sind bereits verstorben. Die Studie scheint eine hohe primäre Ausfallrate zu haben. Die bisherigen Ergebnisse sind mit Vorsicht zu betrachten. Weitere Erhebungen sind nötig, ebenso wie ein Vergleich mit dem Standard of Care.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Blasenkarzinom

Cabazitaxel in der Zweitlinie

Im vergangenen Jahr wurden von der FDA fünf Checkpointinhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zugelassen: Atezolizumab, Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Avelumab. Jedes dieser Therapeutika bewirkt in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms eine objektive Ansprechraten von ca. 20 Prozent. Daraus resultiert, dass 80 Prozent der Patienten kein zufriedenstellendes Ansprechen aufweisen. Cabazitaxel aus der Wirkstoffgruppe der Taxane spielt bereits eine wichtige Rolle in der Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Docetaxel-Versagen. Im Rahmen der britischen Phase-II-Studie CAB B1 wurde die Wirksamkeit von Cabazitaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem metastasiertem Übergangszellkarzinom, die innerhalb von zwölf

Monaten unter platinbasierter Therapie eine Krankheitsprogression entwickelten, evaluiert (*Zarkar A et al., Abstract 4542*). Behandlungsarme waren Cabazitaxel (CAB; 25mg/m² q3 Wochen für 6 Zyklen) versus Best Supportive Care (BSC). Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST-Kriterien, sekundäre Endpunkte PFS, OS, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. In einem Zeitraum von drei Jahren wurden 20 Patienten randomisiert (1:1). Im BSC-Arm erhielten neun Patienten Paclitaxel und Radiotherapie. Nur acht der 19 Patienten, die Chemotherapie erhielten, konnten alle sechs Zyklen abschließen (3 in der CAB-Gruppe und 5 in der BSC-Gruppe). Hauptursache dafür waren Nebenwirkungen. Es gab insgesamt zehn schwerwiegende Nebenwirkungen, die eine Hospitalisierung erforderten. Das mediane OS im CAB-Arm war 5,6 Monate und 8,2 Monate in der BSC-Gruppe. Das mediane PFS lag bei 4,4 Monaten für CAB-Patienten und bei 4,1 Monaten für BSC-Patienten. Es ist wichtig zu erwähnen, dass diese Studie große Probleme in der Rekrutierung geeigneter Patienten hatte. Es werden noch mindestens 76 Patienten benötigt, um statistisch signifikante Unterschiede in der ORR belegen zu können – ein vermutlich schwieriges Unterfangen, da Patienten aus dieser Gruppe generell einen reduzierten Allgemeinzustand und schlechten Performance Status aufweisen.

Neues Antikörper-Drug-Konjugat Enfortumab Vedotin

Eine aktuell laufende Phase-I-Studie (ASG-22CE; ASG-22ME) evaluiert Sicherheit und Wirkung von Enfortumab Vedotin in einer Eskalationsdosis von 0,5 auf 1,25 mg/kg wöchentlich für drei oder vier Zyklen (*Petrylak DP et al., Abstract 106*). Herangezogen wurden die Daten von 81 Patienten mit der Diagnose metastasiertes Urothelkarzinom. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren. 46 Prozent dieser Patienten erhielten als vorhergehende Therapie Checkpoint-Inhibitoren und insgesamt 95 Prozent eine platinbasierte Chemotherapie. Eine Nectin-4-Expression konnte bei 97 Prozent der Patienten nachgewiesen werden. Als empfohlene Phase-II-Dosierung (RP2D) wurden 1,25mg/kg ermittelt. Insgesamt 71 Patienten sprachen auf die Therapie an, wobei 29 (41%) ein objektives Anspre-

chen zeigten, darunter vier Prozent komplettes Ansprechen (CR) und 37 Prozent partielles Ansprechen (PR). Eine Kontrolle der Erkrankung (CR/PR und stable disease [SD]) konnte bei 51 Patienten (72%) erreicht werden. Die mediane Ansprechdauer lag für alle Patienten bei 24 Wochen. Von jenen 32 Patienten, die davor Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatten, zeigten 44 Prozent ein objektives Ansprechen.

Bei zehn Prozent der Patienten wurden Nebenwirkungen dokumentiert, davon in erster Linie Nausea (36%), Pruritus (31%), Fatigue (30%) und Diarrhoe (28%). Die am häufigsten dokumentierten Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei fünf Prozent der Patienten auf, diese waren Harnwegsinfekte, Hypophosphatämie, Hyponatriämie und Anämie.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollen weitere Untersuchungen vorangetrieben werden, Enfortumab Vedotin sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Therapien in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms zu etablieren.

Lebensqualität mit Pembrolizumab

Pembrolizumab wurde durch die FDA für die Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinoms nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie bereits zugelassen. Die KEYNOTE-045-Studie zeigte einen medianen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (HR 0,73) für Pembrolizumab verglichen mit einer Zweitlinienchemotherapie bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

De Wit R et al. untersuchten die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in der KEYNOTE-045-Studie unter besonderem Augenmerk, ob HRQoL eine Rolle als Marker für die Wirksamkeit der Therapie spielen kann (*De Wit R et al., Abstract 4530*). Verwendet wurde der EORTC-QLQ-C30-HRQoL-Test, der elektronisch in den Zyklen 1–4, danach alle zwei Zyklen für insgesamt ein Jahr sowie 30 Tage nach Therapieende durchgeführt wurde. Insgesamt 520 Patienten wurden in die HRQoL-Auswertung inkludiert.

In Woche 15 hatten nicht progrediente Patienten mit Pembrolizumab verbesserte Scores, Patienten im Chemotherapiearm hingegen verschlechterte. Pembrolizumab-Patienten mit Progression zeigten kaum Verschlechterung der HRQoL. Es zeigte sich ein OS-Vorteil für Pembrolizumab und ein überlegenes HRQoL für diesen Arm, weswegen die Autoren fordern, dass Pembrolizumab Therapiestandard wird.

DDR-Alteration – Ansprechen auf PD1/PD-L1-Hemmer

Die aktuelle Einführung der Therapie mit PD/PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) hat die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms (UC) erheblich verändert. Eine Reihe verschiedener möglicher Biomarker als Prädiktoren für ein Therapieansprechen wurden bereits untersucht. Bewiesen ist, dass die Mutationslast (ML) mit dem Ansprechen auf ICI assoziiert ist. ML ist eine Variable ohne validierten Cut-off-Punkt für klinischen Benefit, und niedrige Werte schließen ein Therapieansprechen nicht aus.

DNA-Damage-Reparatur (DDR-)Defekte können zu einer genomischen Instabilität und somit zur Tumorentstehung und Krebsprogression führen. Sie werden bei Patienten mit UC häufig gefunden. DDR-Alterationen (DDRals) sind assoziiert mit

Take Home Messages

- BCG-Moreau als adjuvante intravesikale Therapie bei mittlerem und hohem Risiko ist sicher und effektiv.
- Der PPD-Hauttest korreliert mit dem Ansprechen auf BCG-Therapie (geringere Rezidivrate) und deutet auf ausgeprägtere Nebenwirkungen hin.
- Aufgrund der Ergebnisse der ASG-22CE sollen weitere Untersuchungen mit Enfortumab Vedotin sowohl als Monotherapie als auch in Kombination in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms erfolgen.
- MMR-Defizienz und Mikrosatelliteninstabilität sind mögliche Biomarker für ein Ansprechen auf Immuncheckpoint-Therapien.
- Beim Urothelkarzinom werden häufig MMR- und DDR-Keimbahnmutationen gefunden.

klinischem Benefit bei platinhaltigen Therapien im UC. DDRalt ist auch assoziiert mit höherer ML.

Teo MY et al. präsentierten eine Studie, die das Verhältnis zwischen DDRalt und dem Therapieansprechen auf PD1/PD-L1-Hemmer beim metastasierten UC beleuchtete (Teo MY et al., Abstract 4509). DDRalts wurden bei 48,1 und funktioneller DDR-Verlust (Frameshift-, Splicesite-, Nonsense- oder Hotspot-Mutationen) bei 26,9 Prozent der Patienten nachgewiesen. Das Therapieansprechen auf PD1/PD-L1-Therapien war assoziiert mit DDRalts, jedoch nicht mit Alter, Geschlecht, platinfreiem Intervall oder ML. In einem univariaten Regressionsmodell war der DDR-Status signifikant assoziiert mit der ORR ($p < 0,001$). DDRalts sind zwar assoziiert mit einer höheren ML, der Effekt der DDRalts blieb jedoch von der ML signifikant unabhängig. Dies impliziert, dass der Effekt von DDR völlig unabhängig von der Mutationslast ist.

MMR-Defizienz – Ansprechen auf Immuncheckpoint-Blockade

Die Immuncheckpoint-Blockade (ICI) bleibt eine vielversprechende Therapie für eine Vielzahl an fortgeschrittenen Krebserkrankungen. In Tumoren mit hoher Mutationslast wie UC gibt es eine Vielzahl an Neoantigenen. Bei Patienten mit hoher Mutationslast zeigten 13 Prozent eine Mismatch-Repair (MMR-) Defizienz-Signatur. Patienten mit funktionellem Verlust von MMR-Genen haben eine höhere Mutationslast und sprechen daher potenziell besser auf ICIs an.

In einer Studie der MSKCC-Gruppe wurde das Tool MSIsensor verwendet, um Mikrosatelliteninstabilität (MSI) zu definieren (Iyer G et al., Abstract 4511). Durch die Evaluation des MSI-Status ist es möglich, den MSI-Score mit der ML zu korrelieren und schließlich mit der Ansprechrate auf ICI. MSI wurde anhand folgender Cut-off-Werte eingeteilt:

- MSI high (MSI-H) Scores > 10
- MS intermediate (MSI-I) Scores von 3–10
- MSI stabil (MSS) Scores < 3

Drei Prozent der untersuchten Patienten waren MSI-H, weitere drei Prozent waren MSI-I, und die restlichen waren MSS. Es konnte eine enge Korrelation mit der ML nachgewiesen werden. Alle Patienten mit MSI-H sowie zwei der Patienten mit MSS wiesen eine hohe ML auf.

Von den MSI-H-Patienten hatten neun ein UC des oberen Harntraktes (UTUC) und neun ein Lynch-Syndrom. Von den elf MSI-I-Patienten hatten drei ein UTUC und weitere drei ein Lynch-Syndrom. Einer der Patienten mit hoher Mutationslast, aber MSS hatte ein Lynch-Syndrom. Insgesamt 108 Patienten erhielten eine ICI-Therapie. Im Gesamten zeigten die Patienten ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie. Alle fünf MSI-H-Patienten hatten ein außerordentlich gutes Ansprechen auf ICI. Jene Patienten mit Lynch-Syndrom zeigten ein CR unter ICI.

Zusammenfassend steht fest, dass MSI-Scores mit hoher ML assoziiert sind und dass beide als mögliche Biomarker für das Ansprechen auf ICI dienen können. Ein MSI > 10 (MSI-H) besitzt einen prädiktiven Wert von über 90 Prozent für MMR-D. Urothelkarzinome mit MMR-D sind assoziiert mit einer aggressiveren Penetration und höherer Rate an Keimzellmutationen. Die-

sen Patienten sollte eine genetische Testung angeboten werden, denn ICI könnte dadurch ein dauerhaftes Therapieansprechen bei UC-Patienten mit MMR-D und MSI-H bedeuten.

Genetisches Screening

Blasenkrebsprädisposition durch Keimbahnmutationen

Ungefähr 30 Prozent der Urothelkarzinome liegt eine genetische Komponente zugrunde. Es ist ein bekannter Umstand, dass eine positive Familienanamnese ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms mit sich bringt. Die Prävalenz von Keimbahnmutationen unter den Urothelkarzinomen sollte daher im Detail evaluiert werden. Eine prospektive Studie untersuchte Patienten mit UC der Harnblase, der Ureteren und des Nierenbeckens betreffend Keimbahnmutationen (Carlo I et al., Abstract 4510).

Keimbahnmutationen wurden bei 22 Prozent der Patienten gefunden. Zwanzig Prozent davon hatten lediglich eine Mutation. Die meisten Mutationen wurden in den DDR- (58%) und nicht in den MMR-Genen (31%) gefunden. Die nachgewiesenen Keimbahnmutationen wiesen eine hohe Penetranz auf (BRCA 1 & 2, MMR-Gene, TP53 und FH).

Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es eine hohe Prävalenz für Keimbahnmutationen beim UC gibt. Dabei sind MMR und DDR die häufigsten Mutationen. Elf Prozent der Patienten, bei denen eine Mutation nachgewiesen wurde, hatte ein early onset UC (jünger als 45 Jahre).

Es gibt bis dato keine Empfehlung des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) oder der NCCN-Guidelines für die Durchführung eines genetischen Screenings beim UC oder Lynchsyndrom-assoziierten malignen Neubildungen des Nierenbeckens oder Ureters. Anhand von aktuellen ACMG- und NCCN-Kriterien für genetische Testung würden ca. 50 Prozent dieser Fälle übersehen werden, weil 83 Prozent der Gene von moderater Penetration und 25 Prozent von hoher Penetration die Testkriterien erfüllen. Es soll daher zukünftig veränderte Kriterien zur genetischen Testung bei Verdacht auf Lynch-Syndrom assoziierten Tumorerkrankungen geben. <



Dr. Irene Resch
Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat
Universitätsklinik für Urologie,
Medizinische Universität und
CCC Wien



Zusätzliches Abirateron beim Hochrisiko-Prostatakarzinom

Von Prim. PD Dr. Anton Ponholzer

Von den Beiträgen am heurigen ASCO sind vor allem zwei Arbeiten von Bedeutung, die unsere klinische Arbeit beeinflussen, nämlich eine Präsentation eines STAMPEDE-Armes sowie die lange erwartete LATITUDE-Analyse.

STAMPEDE-Studie

Die STAMPEDE-Untersuchung wurde 2005 in Großbritannien gestartet und stellt die derzeit größte randomisierte Studie in dieser Indikation weltweit dar (*James ND et al., Abstract LBA5003*). Auch heuer wurde aus dieser Multiarm-Studie eine bahnbrechende Analyse präsentiert.

Es handelte sich um Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert, entweder neu diagnostiziert oder mit Rezidiv nach Lokaltherapie. In einer 1:1-Randomisierung erhielten die Studienteilnehmer entweder nur die Standardhormontherapie oder zusätzlich Abirateron (plus Prednison). Die Patienten wurden zwischen 2011 und 2014 eingebracht. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, Toxizität und Lebensqualität.

Insgesamt wurden 1.917 Patienten eingeschlossen. 52 Prozent wiesen ein metastasiertes Stadium auf, wovon 88 Prozent Knochenmetastasen hatten. Nur fünf Prozent hatten eine primäre Lokaltherapie erhalten. Im Abirateron-Arm war das OS zum Zeitpunkt der Studie um 37 Prozent besser als in der Standardgruppe (HR 0,63; 95% CI 0,52–0,76; $p < 0,001$). Darüber hinaus wurde ein skelettbezogenes Ereignis mit einer Wahrscheinlichkeit von 55 Prozent reduziert. Bezüglich des Toxizitätsprofils gab es in beiden Gruppen vergleichbar viele Grad-3/4-Ereignisse. In der Abirateron-Gruppe waren lediglich kardiovaskuläre Ereignisse mit zehn versus vier Prozent und hepatale Ereignisse mit sie-

ben versus ein Prozent signifikant häufiger. Als Ergebnis der Studie darf derzeit beim metastasierten Patienten neu zu den bisherigen Daten nicht nur eine primäre Hormonchemotherapie angeboten werden, sondern alternativ auch eine Hormontherapie plus Abirateron.

Bei den lokal fortgeschrittenen Erkrankungen ist diese Kombination grundsätzlich neu. Abgesehen von der neuen Therapieoption ist natürlich die Kostenfrage bei dieser langdauernden Gabe von Abirateron noch zu diskutieren.

LATITUDE-Studie

Ein bestätigendes Ergebnis lieferte in diesem Kontext die LATITUDE-Untersuchung (*Fizazi K et al., Abstract LBA3*). Hier wurden 1.199 Patienten mit einem neu diagnostizierten hochrisiko-, hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom 1:1 randomisiert zu Hormontherapie plus Placebo versus Hormontherapie plus Abirateron und Prednison. Die Hochrisikokonstellation lag definitionsgemäß dann vor, wenn zwei von den folgenden Faktoren bestanden: Gleason Score 8+, mehr als drei Läsio-

Take Home Messages

- Nach Publikation der Studien STAMPEDE und LATITUDE wird die zusätzliche Gabe von Abirateron plus Prednison zur antihormonellen Therapie den neuen Standard bei Hochrisikopatienten und metastasierten Patienten im hormonaiven Stadium darstellen.
- Derzeit scheint es so, dass die Hormonchemotherapie signifikant höhere Toxizitäten aufweist, während die Abirateron-Therapie signifikant höhere Kosten verursacht.

nen im Knochen-Scan oder Vorliegen von viszerale Metastasen. Die Multicenterstudie wurde in insgesamt 235 Zentren in 34 Ländern durchgeführt. Ko-primäre Endpunkte waren OS und radiologisches PFS, zu sekundären Endpunkten zählten: symptomatisches skelettbezogenes Ereignis, Notwendigkeit von Chemotherapie oder weiterführender Prostatakarzinommedikation. Die Daten wurden als Interimsanalyse nach einem durchschnittlichen Follow-up von 30,4 Monaten präsentiert. Das mediane OS war in der Abirateron-Gruppe noch nicht erreicht und um 38 Prozent gegenüber der Kontrollgruppe verbessert (HR 0,62; 95% CI 0,51–0,76; $p < 0,001$). Die OS-Rate nach drei Jahren lag in der Abirateron-Gruppe bei 66 Prozent und in der Kontrollgruppe mit der Standardmedikation bei 49 Prozent. Ebenso signifikant verbessert war das radiologische PFS (HR 0,47; 95% CI 0,39–0,55;

$p < 0,001$). Abirateron erwies sich in allen sekundären Endpunkten als signifikant überlegen verglichen zu Placebo.

Das Toxizitätsprofil im Abirateron-Arm war ähnlich zu den bisher berichteten Phase-III-Daten. Hypertonie Grad 3/4 war mit 20 versus zehn Prozent, ebenso die Hypokaliämie mit elf versus 1,2 Prozent deutlich häufiger. Zwölf Prozent der Patienten mussten aufgrund von Nebenwirkungen im Abirateron-Arm abbrechen, zehn Prozent in der Kontrollgruppe. <



Prim. PD Dr. Anton Ponholzer
Abteilung für Urologie und Andrologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Wien

Ovarialkarzinom: Vorteil für Rezidivoperation

Von Ass.-Prof. PD Dr. Christoph Grimm

Im Rahmen des ASCO 2017 gab es bezüglich des Ovarialkarzinoms zwei Highlights. Erstaunlicherweise handelte es sich bei beiden Studien nicht um medikamentöse, sondern operative Studien, die von der AGO Deutschland initiiert und geleitet wurden.

Zytoreduktion bei platinsensitivem Rezidiv

Im Rahmen der DESKTOP-III-Studie wurde untersucht, ob Frauen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines Ovarialkarzinoms von einer Rezidivoperation mit anschließender Chemotherapie profitieren (*Du Bois A et al., Abstract 5501*). Der Kontrollarm bestand aus Patientinnen, die nur eine Chemotherapie für das platinsensitive Rezidiv erhielten. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen, die den AGO-Score erfüllten, das heißt jene mit einem ECOG-Performance Status von 0, einer Komplettresektion im Rahmen der Erstoperation, Aszites $< 500\text{mL}$ und einem platinsensiblen Rezidiv. Der wichtigste sekundäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), zeigte einen deutlichen Vorteil von Operation und anschließender Chemotherapie mit einem medianen PFS von 19,6 vs. 14 Monaten bei alleiniger Chemothe-

rapie (HR 0,66; 95% CI 0,52–0,83; $p < 0,001$). Entscheidend war dabei die komplette Resektion des Tumorrezidivs. Konnte diese erreicht werden (in 72,5% der Fälle), zeigte sich ein medianer PFS-Benefit von 7,2 Monaten. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, konnte aufgrund des deutlich besser als erwarteten Outcomes noch nicht präsentiert werden. Es zeigte sich keine wesentliche Steigerung der Morbidität durch die Operation.

Primäroperation ohne systematische LNE

Die LION-Studie untersuchte prospektiv und randomisiert die Notwendigkeit einer systematischen, pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie (LNE) bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom, mit makroskopisch kompletter Resektion und klinisch negativen Lymphknoten (*Harter P et al., Abstract 5500*). Bei den Patientencharakteristika zeigte sich eine adäquate Radikalität im Rahmen der Operation. Sowohl im primären Endpunkt (Gesamtüberleben) als auch im wichtigsten sekundären Endpunkt (PFS) fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 65,5 vs. 69,2 Monaten mit und ohne systematischer, pelviner und paraaortaler LNE. Das mediane PFS betrug 25,5 Monate in beiden Gruppen. Darüber hinaus zeigten sich mehr lymphogene Komplikationen, eine höhere Re-Laparotomierate und eine höhere 60-Tage-Mortalität in der Gruppe mit systematischer, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. <

Take Home Messages

- Im Rahmen eines platinsensitiven Rezidivs eines Ovarialkarzinoms muss mit Patientinnen, die den AGO-Score erfüllen, die Möglichkeit einer Rezidivoperation diskutiert werden. Entscheidend ist dabei, dass das operierende Zentrum eine entsprechend hohe Rate an Komplettresektionen vorweisen kann.
- Eine systematische Lymphonodektomie kann bei Komplettresektion eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nicht mehr empfohlen werden



Ass.-Prof. PD Dr. Christoph Grimm
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Wien

