



R. Greil, Salzburg

ASCO 2007

Neue Daten aus Chicago

Das diesjährige 43. Jährliche Meeting der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie war durch eine Reihe von durchaus praxisrelevanten und auch exemplarisch paradigmatischen Präsentationen geprägt. Diese seien im Nachfolgenden kurz skizziert.

Malignome des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs

In der EXTREME-Studie an 442 lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Karzinomen des Hals-Nasen-Ohren Bereiches oder Patienten im Relaps, für die eine Lokaltherapie nicht in Frage kam, konnten Vermoiken et al durch die Hinzugabe von Cetuximab zu einer Standardbehandlung mit 5-FU und Cisplatin (oder ersatzweise Carboplatin) eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erreichen. Der Überlebensvorteil von 3,3 Monaten (7,4 versus 10,1 Monate) entspricht einer Erhöhung der Überlebenszeit um 45% und stellt den ersten derartigen Behandlungsfortschritt beim HNO-Karzinom seit 25 Jahren dar.

Unterstützt wird die Studie durch Ergebnisse einer spanischen Phase-II-Studie (Hitt et al, #6012), in der die Kombination von Cetuximab mit wöchentlichem Paclitaxel eine Krankheitsstabilisierungsrate von 80% bzw. eine Remissionsrate von 71% erreichen konnte.

In Zusammenschau mit den bereits in der Vergangenheit berichteten Erfolgen einer Cetuximab-induzierten Radiosensibilisierung versus einer alleinigen Radiotherapie (Bonner, *New Engl J Med*, 354:567-57, 2006) wird hiermit neben der praktischen Behandlungsrelevanz erneut die Bedeutung des EGFR-Moleküls als zentrales Target der molekularen Behandlung der HNO-Tumoren unterstrichen. Laufende Studien mit Hemmern

der EGFR-assozierten Tyrosinkinasen erhalten damit weitere Bedeutung für die Entwicklung neuer und/oder extendierter Behandlungskonzepte.

Bronchuskarzinom

Bei Bronchialkarzinomen kommt der EORTC 08993-22993-Studie (Slotman, #4, *J Clin Oncology*, 2007) zur Rolle der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung bei Extensive Disease und irgendeiner Art von Ansprechen auf vorangegangene 4-6 Zyklen Chemotherapie möglicherweise die größte Bedeutung mit Änderungspotenzial für die geübte Praxis zu. Von den 276 Patienten hatten 76% eine residuelle Erkrankung im Thorax und 71% residuelle Massen der Fernmetastasen. Patienten mit prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung hatten am Ende eines Jahres nur 14 versus 40% symptomatische Hirnmetastasen. Zudem wurde eine Verdoppelung der Einjahresüberlebensrate von 13 auf 27% ($p=0,0033$) beobachtet. Angesichts der Bedeutung symptomatischer Gehirnmetastasen für die Morbidität und Lebensqualität der Betroffenen und Ihrer Angehörigen sowie des beobachteten Überlebensbenefits wird die Ganzhirnprophylaxe erstmals auch bei Patienten mit Extensive Disease in das Standardbehandlungsszenario aufgenommen werden müssen.

In Analogie zur Studie von Sandler et al, (*New Engl J Med*, 355, 2542-2550, 2006) berichteten Manegold et al, (#LBA7514, *J Clin Oncology*, 2007), dass bei über

1.000 Patienten einer dreiarmligen randomisierten Phase-III-Studie unter einer Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabine bei Zusatz von Bevacizumab mit entweder 7,5mg/kg oder 15mg/kg eine deutlich höhere Responderate (34% und 30% versus 20%) und eine deutlich bessere PFS-Zeit erreicht werden konnten. Auch wenn noch keine ausreichenden Daten zum Überleben vorliegen, bestätigt die Studie die Robustheit des zusätzlichen Gewinns einer Bevacizumab-Behandlung zur Chemotherapie unabhängig von der Art des Chemotherapieregimes. Es wurden keine unerwarteten Toxizitätsexzesse berichtet.

Mammakarzinom

Ergebnispräsentationen am ASCO 2007 bestätigten zum einen die bereits bei den vorjährigen Meetings berichteten Resultate der adjuvanten Trastuzumab-Behandlung bei Patienten mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom mit einem signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben von 12,8% und einem absoluten Überlebensvorteil von 3,2% nach 4 Jahren (kombinierte Auswertung von NCCTG N9831 und NSABP B-31, Perez et al, 512, *J Clin Oncol*, 2007). Eine interessante Bestätigung für die Rolle von Trastuzumab in der Neoadjuvanzsituation resultiert aus der randomisierten NOAH-Studie (Gianni et al, #512), in der ein Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate, ins-

besondere auch bei inflammatorischem Karzinom erreichen konnte (43 vs 23%), sodass nunmehr zwei randomisierte Studien zum Sachverhalt vorliegen. Der Nebenwirkungspreis an Kardiotoxizität, der von den Frauen zu bezahlen ist, trägt dabei laut einer Metaanalyse aus >11.000 Patientinnen in 5 randomisierten Studien ein 5,6-fach erhöhtes Risiko für chronisches Herzversagen im Stadium III, IV, was allerdings nur einer absoluten Differenz von 1,49% entspricht (Cuppone, #543, J Clin Oncology 2007).

Verstärkende Daten für die Bedeutung der Lapatinib- oder Lapatinib/Capecitabine-Behandlung von ZNS-Metastasen HER2/neu-positiver Patientinnen mit Vorbehandlung mit Trastuzumab, Chemotherapie und ZNS-Behandlung wurden auch unter Inklusion österreichischer Patientinnen (III. Medizin Salzburg) präsentiert.

Im Hinblick auf zielgerichtete Therapien wurden vor allem beim Mammakarzinom interessante Resultate beobachtet. Nachuntersuchungen aus der NSABP B-31-Studie zeigen, dass auch Patientinnen ohne Amplifikation im FISH-Test und mit einer immunhistochemischen Reaktion ≤ 2 von einer adjuvanten Trastuzumab-Behandlung profitieren können (Paik, #511, J Clin Oncology, 2007). Diese Daten stehen in deutlichem Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen im metastasierten Setting, die technischen und/oder biologischen Grundlagen dieser wichtigen Beobachtung bleiben weiteren Untersuchungen vorbehalten. Allerdings ergab ein Update der Daten aus der Kombinationsstudie Capecitabine \pm Lapatinib bei Trastuzumab- und Chemotherapie-vorbehandelten metastasierten Patientinnen nicht nur eine nunmehrige Reduktion des Gewinns im PFS gegenüber der Erstbeschreibung (Geyer, New Engl J Med, 2006,355, 2733) von ehemals 4 auf nunmehr 2 Monate (Cameron, #1035); interessanterweise konnten Gewinne an PFS bei der Aufarbeitung der Biomarkanalysen jedoch auch für Patientinnen mit Färberesultaten von 2+ und/oder ohne FISH-Amplifikation beobachtet

werden (Cameron, #1035). Am ehesten korrelierten dabei die mRNA-Ergebnisse der HER2/neu-Expression mit der Klinik, hingegen konnte keine Beziehung zur Expression von Molekülen gezeigt werden, die im Signalweg quasi downstream gelegen sind.

Es erscheint generelle Vorsicht geboten zu sein, zu leichtfertig Schlussfolgerungen zur Notwendigkeit, Treffsicherheit und Limitation einer a priori erfolgenden Einschränkung der Patientpopulation durch prätherapeutische Targetdefinition zu ziehen. Trotz dieser interessanten Resultate muss die derzeit gültige Definition der Patientinnen aufrecht bleiben, die einer Trastuzumab-



© Ian Mc Donnell

oder Lapatinib-Therapie zugeführt werden sollen. Aufmerksamkeit für weitere Untersuchungen ist jedoch geboten, und in jedem Fall müssen molekular zielgerichtete Therapien auch in Hinkunft von adäquater translationaler Forschung begleitet werden.

Weitere Fortschritte wurden in der Bedeutung der Polymorphismenanalyse für die Vorhersage von Wirksamkeit und Toxizität erzielt. So scheinen Polymorphismen des Östrogenrezeptors und/oder des Cytochrom P450-Gens für das Auftreten von Hitzewallungen unter Tamoxifen, den Rückfall unter Tamoxifen bzw. den Gewinn aus einem präferenziellen Einsatz von Tamoxifen oder Aromatasehemmer prädiktiv (Mortimer, #500, Punglia, #502, Stearns, #501).

Gastrointestinale Tumoren

Bei den gastrointestinalen Tumoren waren die Daten der CRYSTAL-Studie mit Cetuximab plus FOLFIRI in der Erstli-

nientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms relativ enttäuschend (+8% Responderate und +0,9 Monate PFS, van Cutsem et al, #4000). Hingegen zeigen die MOSAIC-Daten nach nunmehr 6 Jahren einen Überlebensvorteil für die adjuvant mit FOLFOX behandelten Patienten im Stadium III, ohne dass dabei eine erhöhte Rate an sekundären AML zu beobachten gewesen wäre (De Gramont, #4007). Die Ergebnisse der Sorafenib-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinomen belegen zwar im Vergleich zu Placebo einen Überlebensgewinn von 2,8 Monaten, trotz Unterschieden im PFS (2,8 vs. 5,5 Monate) und in der Krankheitskontrollrate ergibt sich aber kein Unterschied in der Zeit bis zur symptomatischen Progression. So erfreulich daher der prinzipielle Beweis der Wirksamkeit ist, bleibt doch die klinische Relevanz im Einzelfall zu diskutieren (Llovet, #LBA1).

Hämatologie

Bei den hämatologischen Malignomen mögen zwei Resultate als herausragend angesehen werden. Einerseits kann

durch zwei Zyklen Konsolidierung mit Arsenitrioxid nach vorangegangener Behandlung mit ATRA, Daunorubicin und AraC ein weiterer Überlebensvorteil erzielt werden (Powell, #2), andererseits zeigte eine randomisierte Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Myelompatienten, die auf Basis einer Revlimid-Behandlung niedrigdosiertes statt hochdosiertes Dexamethason erhalten hatten (Einjahres-Überlebensgewinn für die >60-Jährigen 95 vs. 83%, Rajkumar, #LBA 8025).

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

III. Medizinische Univ. Klinik Salzburg mit

Hämatologie, internistische Onkologie,

Hämostaseologie, Infektiologie u. Rheumatologie

Labor für Immunologische und

Molekulare Krebsforschung

E-Mail: r.greil@salk.at

onk070300