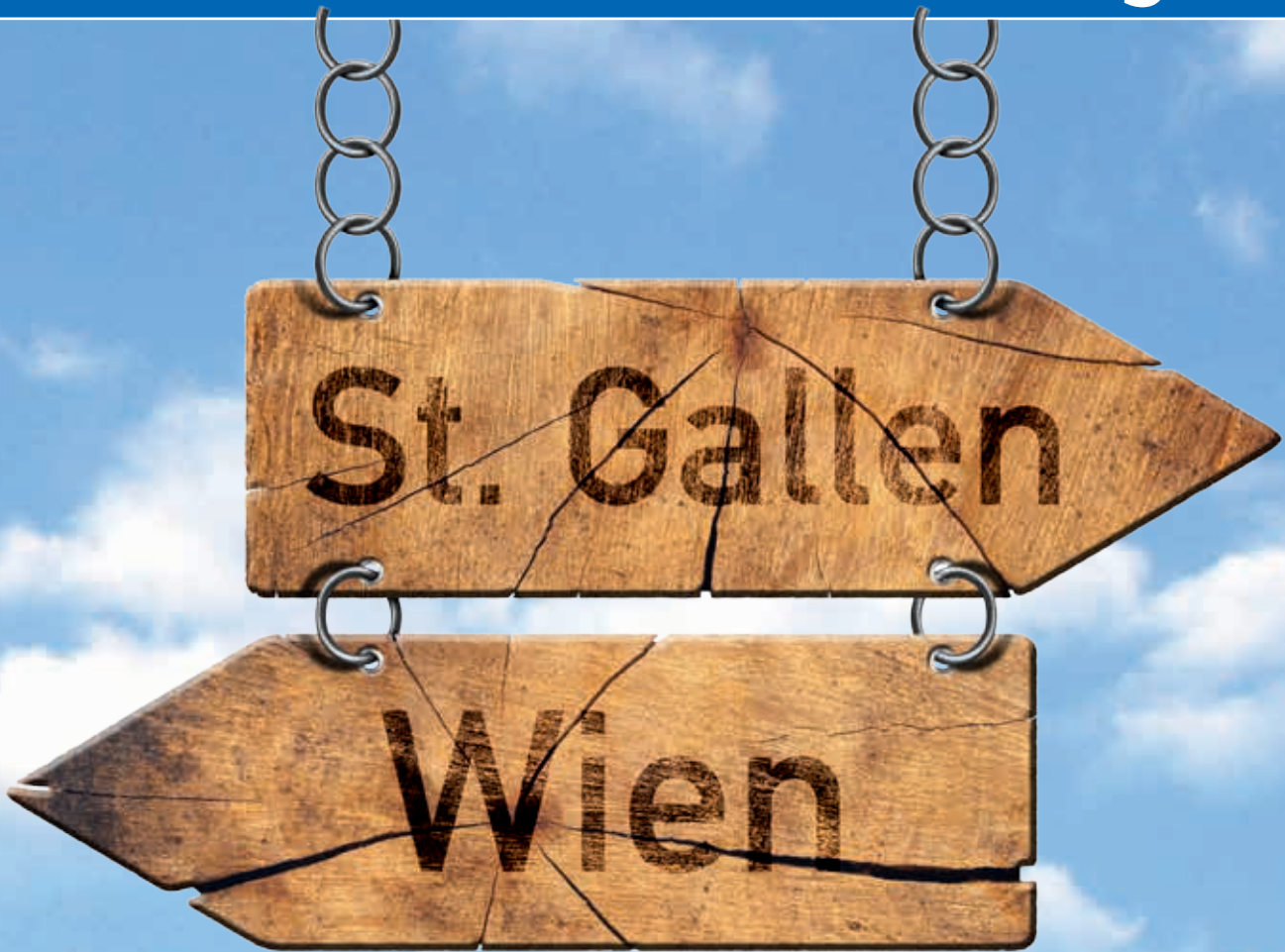


LEADING OPINIONS

Hämatologie
& Onkologie

2015/2

© iStockPhoto.com



**14. St. Gallen
Breast Cancer
Conference
erstmalig in Wien**
(ab Seite 42)

oncotype DX[®]

Breast Cancer Assay

KASSENZULÄSSIG

Der **EINZIGE** multigene Test mit validierter Fähigkeit zur Vorhersage des Nutzens einer Chemotherapie^{1,2} sowie des Rezidivrisikos innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnosestellung^{3,4}

Besuchen Sie uns unter www.oncotypeDX.com

- Geeignet für neu diagnostizierte Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, invasivem Brustkrebs im Frühstadium nodal-negativ oder mit 1 – 3 positiven Lymphknoten^{3,4}
- 10 Jahre erwiesene Erfahrung mit über 500 000 durchgeführten Tests weltweit⁵

Für Informationen zur Bestellung des Oncotype DX[®] Brustkrebstests oder zum Erhalt von Boxen für den Probentransport wenden Sie sich bitte an Kundenservice Europa in Genf: +41 22 715 2900 europesupport@genomichealth.com

Referenzen

1. Paik S et al. Gene expression and benefit from chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734; 2. Albain KS et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 55-65; 3. Paik S et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-2826; 4. Dowsett M et al. Prediction risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a transATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1829-1834; 5. Genomic Health. Genomic Health Announces Presentation of First Prospective Outcomes Study of Oncotype DX[®] Breast Cancer Test. Abrufbar unter: http://files.shareholder.com/downloads/GHDX/3178120850x0x798931/16A961DB-5A6F-44E6-9782-F49ADA071B26/GHDX_News_2014_12_10_General.pdf.

Dieses Inserat dient der Information von Ärzten über den klinischen Nutzen des Oncotype DX Brustkrebstests und ist nicht für Patientinnen vorgesehen. Genomic Health, Oncotype DX und Recurrence Score sind eingetragene Warenzeichen der Genomic Health, Inc. © 2015 Genomic Health, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

oncotype DX[®]

Breast Cancer Assay

BEI LEBENSWICHTIGEN
ENTSCHEIDUNGEN

Genomic Health[®]

14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015, Vienna/Austria – erstmals in der Metropole Wien!



H.-J. Senn, St. Gallen

Zweijährlich, im März der sogenannten ungeraden Jahre, versammelt sich die fachliche Elite der forschungsorientierten Brustkrebswelt zusammen mit 3500–4000 Brustkrebs behandelnden Fachärzten aus aller Welt zur zwischenzeitlich gut etablierten St. Gallen International Breast Cancer Conference. Zum ersten Mal nach über 30 Jahren fand dieses international stark beachtete Ereignis aus lokal unlösbaren, logistischen Gründen nicht im dafür zu eng gewordenen St. Gallen statt, sondern im postimperialen Wien mit seinen dafür idealen Hotel- und Transportmöglichkeiten – abgesehen von den kürzlich noch dazugestossenen, erschwerenden Wechselkursproblemen zwischen der Schweiz und der Eurozone.

Ungeachtet dieses geografischen Standortwechsels blieben jedoch die Kongressziele unverändert: Diese Konferenz ist weiterhin der periodischen, eingehenden Standortbestimmung der jeweils optimalen, kurativ intendierten Erstbehandlung der frühen, lokalisierten Brustkrebserkrankung verpflichtet und wird dafür auch in Zukunft zweijährlich im jeweils abschliessenden „Consensus Meeting“ international praktikable Richtlinien erarbeiten und umgehend in der Zeitschrift „Annals of Oncology“ veröffentlichen. Dafür bleibt als Autorschaft wie immer bisher ein ausgewähltes, internationales Expertengremium zuständig, dessen Unabhängigkeit von politischen und ökonomischen Pressionen wir auch weiterhin im Rahmen des Möglichen vonseiten der Organisation (d.h. der Stiftung St. Gallen Oncology Conferences) zu wahren versuchen.

Die aktuelle Ausgabe dieser Zeitschrift enthält zwei kondensierte, redaktionelle Beiträge, welche einige wichtige Highlights der St. Gallen Brustkrebskonferenz 2015 in Wien redaktionell beleuchten: Im Highlightbericht werden die Präsentationen einiger wichtiger therapeutischer Neuigkeiten für eine breite (fach) ärztliche Leserschaft zusammengefasst und ein weiterer Artikel zur Konsensus-Sitzung vermittelt einen ers-

ten Überblick über die fachliche Stossrichtung des St. Gallen Breast Cancer Treatment Consensus 2015, welcher praktisch zeitgleich mit der vorliegenden Publikation einiger Kongressberichte in dieser Zeitschrift auf der Website des ESMO-Journals „Annals of Oncology“ aufgeschaltet und in dessen Augustausgabe veröffentlicht wird.

Darüber hinaus äussern sich in der vorliegenden Ausgabe von *Leading Opinions Hämatologie & Onkologie* einige international bekannte Brustkrebspezialisten zu grundsätzlichen Fragen der zukünftigen Datenrekutierung aus klinischen Studien und zu speziellen Problemen des therapeutischen Fortschritts der optimalen chirurgischen, adjuvanten und strahlentherapeutischen Therapie des operierten Mammakarzinoms: Prof. Dr. med. Michael Gnant von der Univ.-Klinik für Chirurgie in Wien nimmt Stellung zum interessanten Thema „Targeting bone microenvironment“. Dr. med. Clifford Hudis aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City befasst sich mit der Zukunftsstrategie und der Aussagekraft grosser randomisierter Therapiestudien.

Wir hoffen, mit diesen zusammenfassenden Kongressbeiträgen einer breiteren ärztlichen Leserschaft einen sinnvollen Einblick in die kontinuierlichen, wenn auch nur langsamen Fortschritte der kurativ orientierten Brustkrebserstbehandlung geben zu können.

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn

Foundation St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Wiss. Leiter Tumor- und Brust-Zentrum ZeTuP,
St. Gallen/Schweiz



PERJETA® STRENGTHEN HER PROTECTION¹

Perjeta® (pertuzumab) ist in Kombination mit Herceptin® (trastuzumab) und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, nicht resezierbarem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.²



PERJETA®
pertuzumab
strengthen HER2 suppression¹

Referenzen: 1. Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2), 109-119. 2. Fachinformation Perjeta erhältlich unter www.swissmedicinfo.ch.

Perjeta® (Pertuzumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper) **Indikation:** Perjeta ist in Kombination mit Herceptin und Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasierendem oder lokal rezidivierendem nicht resezierbarem Brustkrebs indiziert, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. **Dosierung:** Initialdosis 840 mg verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten; nachfolgende Dosierung 420 mg alle 3 Wochen über 30 - 60 Minuten. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Perjeta in der Dreifachkombination bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unakzeptabler Toxizität fortzuführen. Bei Beendigung der Behandlung mit Docetaxel kann die Behandlung mit Perjeta und Herceptin fortgesetzt werden. **Administration:** Die benötigte Menge Perjeta Konzentrat (14 ml) in einer 250 ml 0,9% Natriumchlorid-Lösung verdünnen. Glucoselösung (5%) nicht zur Verdünnung von Perjeta verwenden, da es sich in solchen Lösungen als instabil erwiesen hat. Perjeta nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder verdünnen. **Kontraindikationen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Interaktionen:** Keine Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen von Perjeta und den gleichzeitig verabreichten zytotoxischen Wirkstoffen Herceptin, Docetaxel, Gemcitabin, Erlotinib bzw. Capecitabine. **Warnhinweise:** Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, ist der Handelsname Perjeta in der Patientenakte klar zu vermerken. Unter Behandlung mit Perjeta wurden Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Eine engmaschige Überwachung des Patienten wird empfohlen. Bei vorgängiger Behandlung mit Anthrazyklinen oder Radiotherapie im Brustbereich besteht ein höheres Risiko für eine Abnahme der LVEF. LVEF daher vor Beginn einer Behandlung mit Perjeta und in regelmässigen Abständen (z. B. alle drei Monate) während der Behandlung bestimmen. Perjeta während Schwangerschaft und Stillzeit nicht anwenden. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste unerwünschte Wirkungen (>50%): Diarrhöe, Alopezie und Neutropenie. Häufigste unerwünschte Wirkungen vom Grad 3-4 (>10%): Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie. Weitere relevante selektierte Nebenwirkungen: Anämie, periphere Neuropathie, Linksventrikuläre Dysfunktion einschliesslich symptomatischer systolischer Dysfunktion, Übelkeit, Erbrechen, Rash, Erschöpfung, Asthenie, Fieber, vermindertes Appetit, Dyspnoe, Stomatitis, Alopezie, Pruritus, Myalgie und Arthralgie. Packung: Packung mit 1 Durchstechflasche zu 14 ml (30 mg/ml), Liste A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Stand Dezember 2013.

Verstärkte Berichterstattung zur Sicherheit bei potentiell Perjeta-exponierten Schwangerschaften: • Perjeta sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Es liegen keine Studien zur Anwendung von Perjeta bei schwangeren Frauen vor und die Sicherheit einer Anwendung von Perjeta während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht nachgewiesen. • Bestimmen Sie vor Beginn der Behandlung mit Perjeta den Schwangerschaftsstatus der Patientin. Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Perjeta und für sechs Monate nach der letzten Gabe von Perjeta eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. • Patientinnen, die während der Behandlung mit Perjeta oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Gabe von Perjeta schwanger werden, müssen engmaschig auf die Entwicklung eines Oligohydramnions überwacht werden. • Falls Perjeta während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit Perjeta oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Gabe von Perjeta schwanger wird, ist die Exposition an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. • Während einer Schwangerschaft mit Exposition durch Perjeta und während des ersten Lebensjahres des Säuglings wird um Bereitstellung weiterer Informationen gebeten. Diese helfen Roche dabei, die Sicherheit von Perjeta besser zu verstehen und Gesundheitsbehörden, Gesundheitsdienstleistern und Patienten angemessene Informationen bereitzustellen.

10/2014



Roche Pharma (Schweiz) AG
4153 Reinach

Tel. 061 715 43 84
www.roche-oncology.ch



APCC 1, St. Gallen ab Seite 14



A. Heidenreich, Aachen



R. Eeles, London

ASCO GU

Zukunftsweisende Bewegung in der Therapie urologischer Tumoren 8

APCC

Einsatz der verfügbaren Therapien beim metastasierten Prostatakarzinom 14



Definition der Krankheitsprogression und Indikation zur Therapieänderung 19

M. De Santis, Wien

Prostatakarzinom
Debatte zur Erstlinientherapie mit AR-gerichteten Therapien 22

Castration resistant prostate cancer (CRPC)
The role of palliative surgery 24

Increased prostate cancer risk
Germline mutations and the risk of prostate cancer 28



Malignant spinal cord compression
Early detection and treatment 30

C. Pezaro, Monash University

Konsensuskonferenz Prostatakarzinom: Expertenabstimmung zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung 33

Ovarialkarzinom

PARP-Inhibitoren
Personalisierte Therapie des Ovarialkarzinoms 37

SLC-Symposium

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Zielgerichtete Behandlungsansätze im Fokus 40

Eindrücke vom ersten SLC-Symposium 41



O. Gautschi, Luzern

St. Gallen Breast Cancer Conference

St. Gallen International Breast Cancer Conference erstmals in Wien 42

Targeting bone microenvironment 47

Are large prospective randomized trials obsolete in the future? 48

Neoadjuvante Chemotherapie: relevante Faktoren für eine optimale Operationsplanung 50



P. Dubsy, Wien

Therapieempfehlungen beim frühen Mammakarzinom aktualisiert 54

Weichteilsarkom

Systemtherapie bei Weichteilsarkomen 58



P. Reichardt, Berlin-Brandenburg

30 Jahre ABCSG

30 Jahre Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG): Österreich ist an der Spitze! 63

EBMT

Untersuchungen zum Hodgkin-Lymphom verdeutlichen Wert neuer Therapien 67

DATUM⁵
11.1997

DATUM
HEUTE

HEUTE stellt MabThera für Patienten mit FL, DLBCL oder CLL in einer Vielzahl von Behandlungsschemata die Standardtherapie dar.^{1,2} **SO** erfolgversprechend die 1. Zulassungsstudie von MabThera beim FL auch war, wusste man 1997 noch nicht, dass MabThera Jahre später aufgrund seiner Wirksamkeit und guten Verträglichkeit eine **ZUVERLÄSSIGE** Therapieoption auch in Indikationen **WIE** DLBCL und CLL darstellen würde.^{1,2,3} **DAMALS** bis heute kontinuierlich weiterentwickelt hat...^{1,2,4}

Mit dem Einsatz von MabThera begann eine neue Ära der Behandlung maligner Lymphome, in der sich nicht nur MabThera von

Referenzen: 1 Keating GM: Rituximab A Review of its Use in Chronic Lymphocytic Leukaemia, Low-Grade or Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Drugs* 2010; 70 (11): 1445-1476 2 Winter MC/Hancock BW: Ten years of rituximab in NHL. *Expert Opin. Drug Saf.* (2009) 8(2):223-235 3 McLaughlin P et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-33 4 Mian M et al.: A Success Story: How a Single Targeted-Therapy Molecule Impacted on Treatment and Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *ANTICANCER RESEARCH* 34: 2559-2564 (2014) 5 <https://www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00236/index.html?lang=de> (Gentechnik und Arzneimittel, Zugelassene Arzneimittel mit gentechnologisch hergestellten Wirkstoffen, accessed on 14.01.2015)

MabThera® (Rituximab): Monoklonaler chimärer Antikörper gegen das Antigen CD20. **Ind.:** Monotherapie bei Patienten mit CD20 positivem **follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (FL)** (Stadien III-IV), bei Rezidiv nach oder Nichtansprechen auf Chemotherapie. Behandlung von vorgängig unbehandelten Patienten mit CD20 positivem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (Stadien III-IV) mit hohem Tumorlast in Kombination mit CVP oder CHOP. Bei Ansprechen auf die Therapie kann eine Erhaltungstherapie mit Rituximab Monotherapie über 2 Jahre verabreicht werden. Erhaltungstherapie von Patienten mit CD20 positivem rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (Stadien III-IV), die auf eine Induktionstherapie mit CHOP mit oder ohne Rituximab angesprochen haben. Behandlung von Patienten mit einem CD20 positiven **diffusen grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL)** in Kombination mit Standard-CHOP (8 Zyklen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). Behandlung von Patienten mit therapiebedürftiger **chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)** in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (RFC). Patienten mit Vortherapie von Fludarabin sollten über eine Dauer von mindestens 6 Monaten angesprochen haben. **D:** MabThera® bei DLBCL und foll. NHL 375 mg/m² Körperoberfläche, bei CLL 500 mg/m² in den Zyklen 2-6 und 375 mg/m² im Zyklus 1, als i.v. Infusion, Infusionslösung darf nicht als i.v. Injektion oder Bolusinjektion appliziert werden. Ein schmerzlinderndes Mittel und ein Antihistaminikum 60 Minuten vor Infusionsbeginn wird empfohlen. **KI:** bekannte Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Arzneimittels oder gegen Maus-Proteine. Aktive Infektionen. **VM:** Bei vorbestehender respiratorischer Insuffizienz, Herzkrankungen, Allergien, Neutrophilenzahlen < 1,5 × 10⁹ / l und / oder Thrombozytenzahlen < 75 × 10⁹ / l, bei > 25'000 malignen Zellen pro mm³, Schwangerschaftskategorie C. Voruntersuchung auf Hepatitis B bei allen Patienten vor der Behandlung empfohlen. **IA:** Keine Daten. **UAW:** Infusionsbedingte Symptome (Fieber und Frösteln / Schüttelfrost, Übelkeit, Urticaria, Müdigkeit, Kopfschmerzen), Bronchospasmus / Dyspnoe, Zungen- und Halsschwellung (Angioödem), reversible Hypotonie oder Arrhythmie, einzelne Fälle von bullösen Hautreaktionen, Neuropathien. **P:** 2 Amp. MabThera® zu 100 mg / 10 ml und 1 Amp. zu 500 mg / 50 ml Infus.konzentrat. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den Fachinformationen unter www.swissmedicinfo.ch, insbesondere zur Indikation rheumatoide Arthritis (RA). Stand September 2013.



Roche Pharma (Schweiz) AG
4153 Reinach

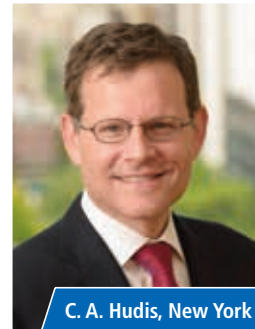
MabThera®
R i t u x i m a b



14. St. Gallen Breast Cancer Conference, Wien ab Seite 42



M. Gnant, Wien



C. A. Hudis, New York

NEJM Journal Watch



Einleitung zur Studienselektion

70

S. Aebi, Luzern

T-Zell-Lymphom



Update periphere T-Zell-Lymphome

87

F. Krasniqi, Basel

ASCO GI

Gastrointestinal Cancers Symposium 2015
Highlights aus San Francisco

75

Palliativmedizin



Supportiv oder palliativ –
Gedanken zur Terminologie

90

J. Papke, Zwickau

Mammakarzinom



Innovationen in der Onkologie
Neues in der Behandlung von Brustkrebspatientinnen

79

C. K. Baumann, Bern

News

News: Ride 4 Women

49



Adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie (PMRT)
Ein Update

84

G. Gruber, Zürich

Wissenschaftliche Beiräte

Prof. Dr. med. **G. Baerlocher**, Bern; Prof. Dr. med. **P. Beris**, Genf; Prof. Dr. med. **D. Betticher**, Freiburg; Prof. Dr. med. **S. Bodis**, Aarau; PD Dr. med. **C. Bouchardy**, Genf; Dr. med. **A. Buser**, Basel; Prof. Dr. med. **M. Castiglione-Gertsch**, Genf; Dr. med. **F. Demarmels-Biasiutti**, Bern; Prim. Prof. Dr. med. **C. Dittrich**, Wien; Prof. Dr. med. **G. Gastl**, Innsbruck; PD Dr. med. **S. Gillissen**, St. Gallen; Prof. Dr. med. **M. Hallek**, Köln; Dr. med. **D. Helbling**, Zürich; Dr. med. **U. Hess**, St. Gallen; Prof. Dr. med. **J. Huober**, Ulm; PD Dr. med. **D. Jäger**, Heidelberg; Prof. Dr. med. **A. Knuth**, Zürich; Prof. Dr. med. **G. Kornek**, Wien; PD Dr. med. **W. Korte**, St. Gallen; Prim. Prof. Dr. med. **H. P. Ludwig**, Wien; Dr. med. **R. von Moos**, St. Moritz; Prof. Dr. med. **R. Obrist**, Sion; Dr. med. **F. Otto**, St. Gallen; PD Dr. med. **H. Ozsahin**, Genf; Prof. Dr. med. **B. Pestalozzi**, Zürich; Prof. Dr. med. **P. Romero**, Lausanne; PD Dr. med. **T. Ruhstaller**, St. Gallen; Prof. Dr. med. **W. Scheithauer**, Wien; Prof. Dr. med. **H.-J. Senn**, St. Gallen; Dr. med. **D. Speiser**, Lausanne; Prim. Prof. Dr. med. **J. Thaler**, Wels; Prof. Dr. med. **B. Thürlimann**, St. Gallen; Prof. Dr. med. **A. Wodnar-Filipowicz**, Basel; Prof. Dr. med. **C. Zielinski**, Wien

Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: +43/1/876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Mag. Alice Kment. E-Mail: alice.kment@universimed.com. Redaktion: Mag. Sandra Winter-Toman, Mag. Katharina Steinbach. Projektleitung: Barbara Vogler-Hemzal. Grafik: Eva Seidl. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda, Mag. Josef Weilguni. Druck: AV + Astoria Druckzentrum GmbH, 1032 Wien. Gerichtsstand: Wien.

Bezugsbedingungen: Jahresabo CHF 60.– exkl. Versandkosten, Einzelheft CHF 12.– exkl. Versandkosten; Abonnement: Bestellung bei Universimed unter www.universimed.com. ISSN 1991-2838. Das Medium LEADING OPINIONS Hämatologie & Onkologie ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweise: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. Austria-Codex) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Einreichung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann. Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1234) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.



Highlights vom Genitourinary Cancers Symposium 2015, Orlando

Zukunftsweisende Bewegung in der Therapie urologischer Tumoren

Die Therapie urologischer Tumoren ist derzeit ein spannendes Feld, welches mit der Einordnung der Therapiesequenzen, neuer Therapien und dem Einsatz von personalisierter Medizin bzw. Präzisionstherapie mithilfe von Biomarkern beschäftigt ist. Im Folgenden einige wenige der vielen Highlights vom ASCO GU 2015, der eine qualitativ hohe Plattform für spannende Diskussionen geboten hat.

Emmanuel S. Antonarakis und Kollegen zeigten in einer kürzlich im „New England Journal of Medicine“ veröf-

fentlichten Arbeit,¹ dass mCRPC-Patienten mit der Splice-Variante 7 (V7) des Androgenrezeptors (AR) schlech-

ter auf die neuen Hormontherapien ansprechen als Patienten mit AR-V7-negativen Tumoren. Die primäre Resistenz ist erklärbar mit dem Wegfall der ligandenbindenden Domäne dieser AR-Isoform. Die Studie schloss 62 Patienten ein und die Ergebnisse geben einen deutlichen Hinweis, der in einer prospektiven Studie verifiziert werden sollte.

Beim ASCO GU präsentierten Antonarakis et al, Johns Hopkins University, Baltimore, nun eine prospektive Studie mit 37 Patienten, bei denen der AR-V7-Status der zirkulierenden Tumorzellen vor Therapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel mit dem PSA-Ansprechen, dem PSA-progressionsfreien Überleben (PFS) und dem klinischen/radiologischen

KeyPoints

- Beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom geben diverse Studien richtungsweisende Zeichen für den zukünftigen Einsatz von Biomarkern für die Patientenselektion und die Therapiekontrolle.
- Die Statingabe bei Beginn der ADT ist mit einer besseren Prognose assoziiert verglichen mit Patienten ohne Statineinnahme.
- Auch die Ergebnisse der GETUG-15-Studie unterstützen vorerst den frühen Einsatz einer Chemotherapie in Kombination mit einer ADT bei Patienten mit hoher Tumorstadium.
- Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sollten keine adjuvante Therapie mit Sorafenib oder Sunitinib erhalten.
- Höheres Körpergewicht geht mit einer erhöhten Inzidenz an Nierenzellkarzinomen einher. Patienten mit lange bestehender Adipositas haben die schlechteste Prognose.

PFS verglichen wurde.² 17 Patienten (45,9%) waren AR-V7-positiv und 20 Patienten (54,1%) AR-V7-negativ. Eine Remission auf die Taxan-Therapie wurde bei 41% der AR-V7-positiven und bei 65% der AR-V7-negativen Patienten gesehen ($p=0,194$). Das Auftreten der AR-V7-Splice-Variante korrelierte nicht mit dem Ansprechen auf die Taxan-Therapie. Der Vergleich dieser Daten versus Daten aus der vorangegangenen Studie mit AR-gerichteter Therapie zeigt, dass AR-V7-positive Patienten wahrscheinlich die Sensitivität gegenüber Taxanen beibehalten und eventuell besser von der Therapie mit Taxanen profitieren im Vergleich zur AR-gerichteten Therapie (Abb. 1). Bei AR-V7-negativen Patienten scheint die Taxan-Therapie ebenso wirksam zu sein wie die AR-gerichtete Therapie. Diesen Studienergebnissen zufolge könnte AR-V7 ein therapieelektierender Marker beim mCRPC sein, folgerten die Autoren.

Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio ist Marker nach Chemotherapie

Die Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) wurde bei vielen malignen Erkrankungen als prognostischer Faktor identifiziert, allerdings beeinflussen Prednison und Dexamethason die Aktivität der Neutrophilen und somit auch die NLR. David Chan und Kol-

legen des Royal North Shore Hospital, St. Leonards, Australien, führten eine retrospektive Analyse bei mCRPC-Patienten nach Taxan-basierter Chemotherapie durch, um die Korrelation von Prä-Dexamethason-NLR mit dem OS zu untersuchen.³ 42 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,1 Monaten betrug das mediane OS 24,1 Monate. In Bezug auf die NLR als Prognosemarker zeigte sich das OS als signifikant länger bei den 28 Patienten mit $NLR < 5$ verglichen mit den 14 Patienten mit $NLR \geq 5$ (medianes OS: 32,0 vs. 15,4 Monate; HR: 2,155; $p=0,0007$). In der multivariaten Analyse wurden die NLR ($p=0,008$) und das Alter ($p=0,048$) als unabhängige Prädiktoren für das OS identifiziert. Eine hohe NLR sei somit ein Prognosemarker für ein verkürztes Überleben bei mCRPC-Patienten, die eine Taxan-basierte Chemotherapie erhalten, schlossen die Autoren. Gegensätzliche Ergebnisse früherer Studien seien möglicherweise auf den Effekt der Steroide auf die NLR zurückzuführen.

ALP-Spiegel könnte Hinweis auf frühen Progress geben

In einer italienischen, retrospektiven Analyse, die Marco Maruzzo und

Kollegen präsentierten,⁴ wurden 265 Patienten, die in der Zweitlinie nach Docetaxel mit Abirateronacetat (AA) behandelt wurden, nach primärer Resistenz (PRES) gegenüber AA und Langzeitansprechen (LR) auf AA, definiert als PFS ≥ 12 Monate, unterschieden: 37% der Patienten wiesen PRES auf und 27% ein LR. Mit einem frühen Progress waren laut dieser Studie ein schlechter Allgemeinzustand, das Vorhandensein von Viszeralmetastasen, die Gegenwart von Schmerzen, niedrige Hämoglobin-Spiegel zu Therapiebeginn, erhöhte LDH- und ALP-Spiegel sowie ein kurzes Intervall zwischen Diagnose und AA-Therapie, nicht aber der Gleason-Score und die Zeit bis CRPC assoziiert.

Statineinnahme ist für ADT-Therapie unproblematisch

Die Einnahme von Statinen geht mit einem verringerten Risiko für einen Rückfall nach lokaler Therapie und einem geringen Risiko in Bezug auf die Prostatakarzinom mortalität einher. Lauren C. Harshman vom Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen Statinbehandlung und Tumorprogress bei neu diagnostizierten Prostatakarzinompatienten, die eine ADT begannen.⁵ In die retrospektive

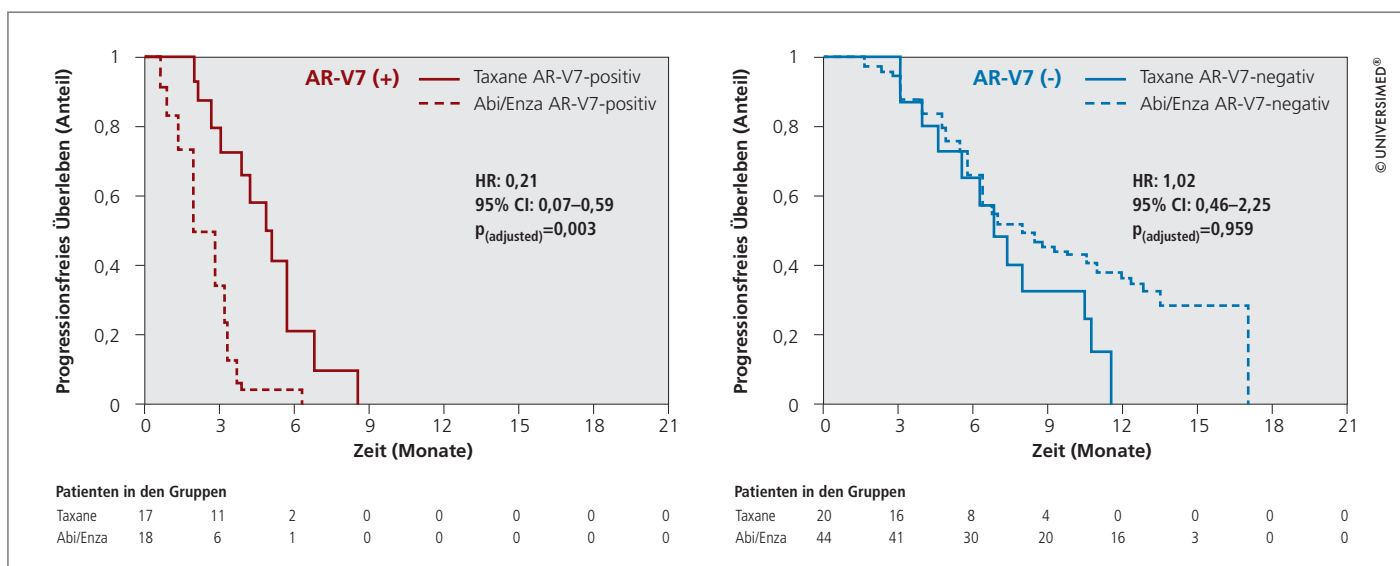


Abb. 1: Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Patienten, die mit Taxanen vs. Abi/Enza behandelt wurden (nach E.S. Antonarakis, Präsentation im Rahmen des Genitourinary Cancers Symposium)

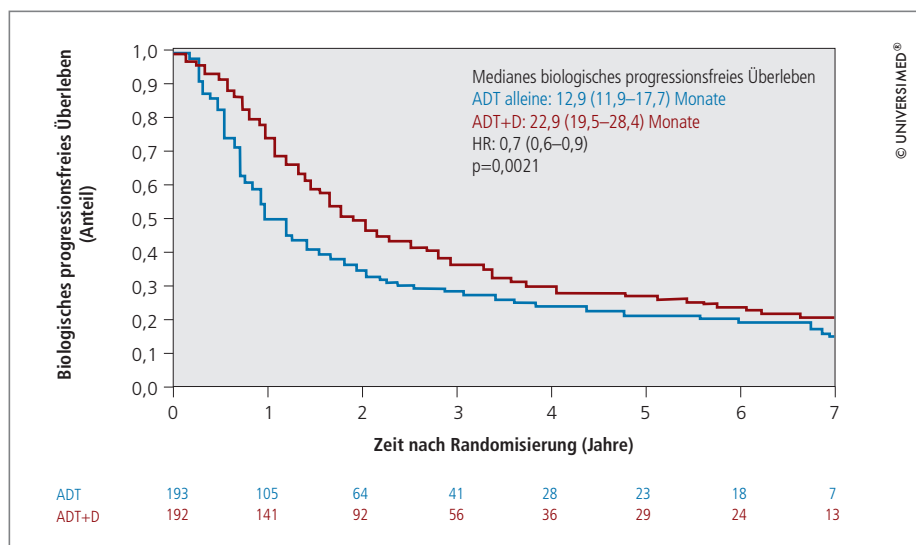


Abb. 2: GETUG-15-Studie: biologisches progressionsfreies Überleben

Analyse wurden 926 Patienten eingeschlossen, von denen 283 Patienten (31%) zur Zeit des ADT-Therapiebeginns Statine einnahmen. Es zeigte sich, dass die Statinnutzer zur Zeit der Diagnose weniger häufig im Stadium M1 (11% vs. 18%) oder N1 (5% vs. 10%) waren und häufiger eine lokale Therapie mit oder ohne ADT erhielten als Patienten, die keine Statine einnahmen. Zudem wiesen Statinnutzer weniger häufig Metastasen zu Beginn der ADT auf (53% vs. 63%). Die Zeit von der Diagnose bis zur ADT-Therapie war länger und nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren betrug die mediane Zeit bis Tumorprogress (TTP) unter ADT 27,5 versus 17,4 Monate. Dieser Vorteil blieb auch nach Adjustierung auf etablierte Prognosefaktoren statistisch signifikant. Untersuchungen zu den Mechanismen hinter diesen Beobachtungen sind geplant.

Früher Einsatz der Chemotherapie bei Patienten mit hoher Tumorlast

Die Studien GETUG-15 und CHAARTED zeigen eine kontroverse Datenlage bezüglich ADT plus Docetaxel versus ADT beim mCRPC. Während die CHAARTED-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für ADT plus DOC zeigen konnte, insbesondere bei hoher Metastasenlast, war der Überlebensvorteil in der französischen GETUG-15-Studie nicht signifikant. Beim ASCO GU zeigten Gwenaëlle Gravis und Kollegen ein Update der GETUG-15 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 82,9 Monaten unter Berücksichtigung der Patientengruppe mit hoher Tumorlast.⁶ Auch in dieser aktualisierten Aus-

wertung wurde mit median 60,9 vs. 46,5 Monaten kein signifikanter Unterschied gezeigt (p=0,44). In der GETUG-15-Studie lebten Patienten mit hohem Risiko im Median unter ADT plus Docetaxel 39 Monate und unter ADT 35,1 Monate, in der CHAARTED-Studie lebten diese Patienten 49 vs. 32,2 Monate. Das biologische PSF war im Kombinationsarm der GETUG-15-Studie signifikant gegenüber der alleinigen ADT verlängert (22,9 vs. 12,9 Monate; HR: 0,7; p=0,0021) (Abb. 2). Bei Unterscheidung in Subgruppen mit geringer Metastasenlast (n=202) und hoher Metastasenlast (n=183) konnte für beide Gruppen kein Unterschied im OS bezüglich der Therapie gesehen werden (HR: 1,0 bzw. 0,8; p=0,87 bzw. 0,35). Allerdings war das kleine Patientenkollektiv statistisch auch nicht dafür geeignet, einen OS-Unterschied zu zeigen. Ein auffälliger Unterschied zwischen den Studien, der an den sich scheinbar widersprechenden Ergebnissen beteiligt sein könnte, ist der hohe Anteil an Patienten in der GETUG-15-Studie, die nach ADT-Therapie Docetaxel als Salvage-Therapie erhielten. Dies waren 80% der Patienten, wogegen in der CHAARTED-Studie 33% der Patienten nach ADT-Versagen mit Docetaxel behandelt wurden. Diskutant Eric Small empfiehlt, den Patienten mit hoher Tumorlast eine ADT plus Docetaxel anzubieten, nicht aber den Patienten mit geringer Tumorlast.

Adjuvante TKI-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ungeeignet

Nicht alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) werden durch eine Resektion geheilt. Naomi B. Haas und Kollegen untersuchten den Einsatz einer adjuvanten Therapie bei 1943 Patienten mit komplett reseziertem RCC und intermediärem bis sehr hohem Risiko.⁷ Die Patienten erhielten in der Phase-III-Studie ASSURE randomisiert Sunitinib, Sorafenib oder Placebo für bis zu einem Jahr. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Bei den Patienten handelte es sich zu zwei Dritteln um Männer, das mediane Alter betrug 56 Jahre und circa 80% der Patienten waren in einem sehr guten Allgemeinzustand. 25% der Tumoren befanden sich im AJCC-Stadium II und 65% im Stadium III. Jeweils die Hälfte der Patienten hatte ein intermediäres bis hohes bzw. ein sehr hohes Risiko für einen Tumorprogress. Um den Effekt des Therapieabbruchs aufgrund von Toxizitäten zu verringern, wurde nach Rekrutierung von 1322 Patienten die Dosierung zu Anfang reduziert und dann individuell hochtitriert. Die Ergebnisse der beim ASCO GU 2015 präsentierten Interimsanalyse zeigen keine Differenz in Bezug auf das DFS oder das Gesamtüberleben (OS) für einen der experimentel-



Inlyta[®]
axitinib tablets



**MEHR ALS NUR
EINE ZAHL...**



MONATE

MEDIANES PFS VS. 4.7 MONATE FÜR SORAFENIB¹

INLYTA[®] ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie²

Inlyta[®] (Axitinib). Indikationen: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (RCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie. Dosierung: 5 mg zweimal täglich. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit möglich. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Axitinib oder einem der Hilfsstoffe, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Gleichzeitige Anwendung von CYP-Induktoren/Inhibitoren; kardiopulmonale Ereignisse bei Patienten mit oder ohne kardiale Vorgeschichte, Hypertonie, Schilddrüsen-Funktionsstörungen, arterielle und venöse Thromboembolie, Anstieg von Hämatokrit oder Hämoglobin, Blutungen, gastrointestinale Perforation und Fistelbildung, reversibles posterores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Proteinurie, Anstieg der Leberenzyme, Beeinträchtigung der Fertilität. Interaktionen: CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren, CYP1A2-Substrate. Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangere sollten nicht mit Inlyta behandelt werden, es sei

denn, es ist klar notwendig. Stillen wird nicht empfohlen. Unerwünschte Wirkungen: Anämie, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hyperkalziämie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Schwindel, reversibles posterores Leukenzephalopathie-Syndrom, Tinnitus, Herzversagen, Hypertonie, hypertensive Krise, Hämorrhagien, venöse/arterielle embolische und thrombotische Ereignisse, Dysphonie, Husten, Atemnot, gastrointestinale Störungen einschliesslich Perforation/Fistelbildung, Anstieg Amylase, Lipase, ALT, ASP, ALP; Hand-Fuss Syndrom, Ausschlag, trockene Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Arthralgie, Gliederschmerzen, Myalgie, Proteinurie, Hämaturie, Kreatininanstieg, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Asthenie, Schleimhautentzündung u. a. Packungen: Filmtabletten 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg: 28, 56 (Blister). Abgabekategorie A. Zulassungsinhaber: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe

Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch (FI V009)

IPM 76250-049-09/14

Referenzen:

1. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378:1931-1939.
2. INLYTA[®] (Axitinib) Fachinformation www.swissmedinfo.ch



len Arme oder den Kontrollarm. Es wurden im Median 8 Zyklen Sunitinib, 8 Zyklen Sorafenib und 9 Zyklen Placebo gegeben. Durch die reduzierte Anfangsdosierung konnte die Therapieabbruchrate von 26% auf 14% gesenkt werden. Das mediane DFS betrug in den drei Studienarmen 5,8 vs. 5,8 vs. 6,0 Jahre mit einer Hazard-Ratio von 1,01 bzw. 0,98. Nach fünf Jahren waren 53,8% vs. 52,8% vs. 55,8% der Patienten krankheitsfrei. Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 76,9% vs. 80,7% vs. 78,7%. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 (immer Sunitinib/Sorafenib/Placebo) waren Bluthochdruck (16%/16%/4%), Hand-Fuss-Syndrom (15%/33%/1%), Rash (2%/15%/<1%) und Fatigue (17%/7%/3%). Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom keine adjuvante Therapie mit Sorafenib oder Sunitinib erhalten sollten.

Adipöse Menschen entwickeln häufiger ein Nierenzellkarzinom und haben eine schlechtere Prognose

Es wird immer häufiger berichtet, dass Übergewicht ein Risikofaktor für das Entstehen einer Krebserkrankung ist. Beim Nierenzellkarzinom (RCC) wurde das „obesity paradox“ beschrieben, da adipöse Menschen scheinbar häufiger diagnostiziert werden, aber weniger häufig an ihrer Erkrankung sterben. Kathryn M. Wilson von der Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, und Kollegen untersuchten die Datenbanken zweier grosser Studien, der Nurses' Health Study (NHS) und der Health Professionals Follow-up Study (HPFS), nach Zusammenhän-

gen zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Inzidenz sowie fatalen Ereignissen beim RCC.⁸ In die NHS wurden 117 097 Frauen (im Jahr 1976) eingeschlossen, in die HPFS 48 268 Männer (1986). Die Körpergrösse und das Körpergewicht wurden bei Einschluss in das Register und anschliessend alle zwei Jahre in einem Fragebogen zusammen mit Lifestyle- und Gesundheitsfragen abgefragt. Die Auswertung der Inzidenz und fatalen Ereignisse in Bezug auf den BMI zur Zeit der Diagnose wurde anhand einer multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Analyse durchgeführt und auf Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, Alkoholkonsum, NSAR-Gebrauch, körperliche Aktivität und bei den Frauen auf Parität bereinigt. Es wurden 349 bestätigte Fälle von RCC und 103 letale Verläufe in der NHS und 226 Fälle mit 46 fatalen Ausgängen gesehen. Die Inzidenz des RCC war bei Patienten mit Adipositas zur Zeit der Diagnose signifikant erhöht (HR: 1,34) und noch einmal stärker erhöht, wenn bereits bei Einschluss in das Register eine Adipositas bestand (HR: 1,57). Auch das Risiko für einen fatalen Ausgang war in der Gruppe der adipösen Patienten bei Diagnose (HR: 1,64) und zur Baseline (HR: 1,68) signifikant erhöht. Damit unterstützen diese Ergebnisse die Annahme, dass Adipositas ein Risikofaktor für die Entwicklung des Nierenzellkarzinoms ist, und geben Hinweise darauf, dass adipöse Patienten eher an ihrer Erkrankung sterben. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Korrelation zwischen Adipositas und RCC grösser ist, je länger der Patient im adipösen Stadium ist. ■

Literatur:

- ¹ Antonarakis ES et al: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028-1038
- ² Antonarakis ES et al: AR splice variant 7 (AR-V7) and response to taxanes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO GU* 2015, Oral Session 2, Abstr. #138
- ³ Chan D et al: Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) prior to steroids as a prognostic factor in metastatic castrate refractory prostate cancer (mCRPC) patients treated with taxanes. *ASCO GU* 2015, Poster Session B, Abstr. #273
- ⁴ Maruzzo M et al: Primary resistance to abiraterone acetate (AA) after docetaxel treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a multicenter retrospective analysis. *ASCO GU* 2015, Poster Session B, Abstr. #206
- ⁵ Harshman LC et al: Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy (ADT) and time to progression (TTP) in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *ASCO GU* 2015, Poster Session A, Abstr. #148
- ⁶ Gravis G et al: Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *ASCO GU* 2015, Oral Abstract Session, Abstr. #140
- ⁷ Haas NB et al: Initial results from ASSURE (E2805). Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *ASCO GU* 2015, Oral Presentation, Abstr. #403
- ⁸ Wilson KM et al: The association between obesity and incidence of total and fatal renal cell carcinoma in two prospective cohorts. *ASCO GU* 2015, Oral Presentation, Abstr. #414

Bericht:
Dr. med. Ine Schmale

Quelle:
Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU),
26.–28. Februar 2015, Orlando

■0615◆



SUTENT[®]
capsules
sunitinib malate

advanced and/or metastatic Renal Cell Carcinoma

Prix Galien Switzerland 2007, www.prixgalien.com

Reference: Product information Sutent[®], www.swissmedicinfo.ch
Sutent[®] (sunitinib). Indications: Advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (RCC); malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant or intolerant to imatinib; unresectable, well differentiated advanced and/or metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma (pancreatic NET). Posology: RCC/GIST: 50 mg once daily for 4 weeks, followed by a 2-week off period; pancreatic NET: 37.5 mg once daily without off period. Contraindications: Hypersensitivity to sunitinib or to excipients. Warnings and precautions: Concomitant use of CYP inducers/inhibitors; NYHA > 2 (decrease of LVEF), prolonged QT interval, pre-existing cardiac disease, bradycardia, electrolyte disturbances, concomitant use of QT interval-prolonging medicinal products; comedication with anticoagulants (haemorrhage), hypertension; thyroid dysfunction; myelosuppression; thrombotic microangiopathy; arterial thromboembolic events; seizures (in case of brain metastases, RPLS); pancreatitis; hepatotoxicity; adrenal cortex insufficiency, nephrotic syndrome; hypoglycemia, adverse skin reactions (EM, SJS, TEN); impaired wound healing, osteonecrosis of the jaw in case of prior or concomitant treatment with bisphosphonates, tumour lysis syndrome (mainly in the presence of high tumour burden), necrotizing fasciitis. Interactions: CYP3A4 inhibitors, CYP3A4 inducers, p-glycoprotein inhibitors, medicinal products with pro-arrhythmic



potential. Pregnancy and Lactation: Sutent should not be used during pregnancy unless it is definitely necessary. Breast-feeding is not recommended. Undesirable effects: Severe infections, (febrile) neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lymphopenia, hypothyroidism, decreased appetite, dehydration, hypoglycemia, hyperuricemia, weight loss, insomnia, depression, dysgeusia, headache, dizziness, paraesthesia, increased tear formation, tachycardia, decrease of LVEF, heart failure, hypertension, thromboembolic events, hemorrhage, dyspnoea, epistaxis, oedema (including periorbital region and eyelids), oropharyngeal pain, pulmonary embolism, gastrointestinal disorders, glossodynia, oral pain, gastro-oesophageal reflux, dry mouth, increased lipase and amylase, pancreatitis, gastrointestinal perforation, formation of fistulae, hepatic failure, skin and hair discoloration, palmar-plantar erythrodysesthesia, alopecia, dry skin, erythema, skin exfoliation, skin blisters, lesions and reactions, pruritus, nail disorders, pain in the extremities, myalgia, arthralgia, renal failure, chromaturia, proteinuria, fatigue, mucosal inflammation, asthenia, chills, and fever, thoracic pain, amongst others. Packages: Capsules 12.5 mg, 25 mg, 50 mg; 28 (blister). Sales category A. Marketing authorisation holder: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. For detailed information, refer to product information at www.swissmedicinfo.ch. (V022)
IPM 76230-188-01/13V3

1st Advanced Prostate Cancer Consensus Conference

12.–14. März 2015, St. Gallen

Einsatz der verfügbaren Therapien beim metastasierten Prostatakarzinom

Bei der Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) in St. Gallen trafen sich renommierte Wissenschaftler aus aller Welt, um die Therapiemöglichkeiten und den Stand der Wissenschaft beim Prostatakarzinom zu bewerten. An zwei Tagen wurden die neusten Erkenntnisse beleuchtet, um am dritten Tag über relevante Fragen in der Behandlung des Prostatakarzinoms abzustimmen. Im Folgenden lesen Sie eine Zusammenstellung zur Rolle von Chemotherapie und Immuntherapie beim Prostatakarzinom sowie zum Kenntnisstand in Bezug auf Sequenz- und Kombinationstherapien.

Prof. Dr. med. Eric J. Small, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, beurteilte die Rolle der Chemotherapie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) anhand der Fragewörter „welche?“, „wann?“ und „wem?“.

Welche Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms?

Docetaxel ist derzeit die Chemotherapie der Wahl. Allerdings träten unter der Behandlung Resistenzen auf, so

dass das mediane Gesamtüberleben nur zirka 18 Monate betrage, sagte Small. Der Versuch, das Überleben mit zusätzlicher Gabe von weiteren Wirksubstanzen zu verlängern, schlug fehl, wie multiple negative Phase-III-Studien belegen. Gründe für den aus-

KeyPoints

- Docetaxel (75mg/m², q3w) ist die Standardchemotherapie beim mCRPC. Der zeitliche Einsatz soll personalisiert erfolgen, allerdings spricht das Nebenwirkungsprofil dafür, die Chemotherapie nach den neuen AR-gerichteten Therapien einzusetzen. Insbesondere für Patienten mit aggressiver Erkrankung, z.B. bei Nachweis von Viszeralmetastasen, ist der Einsatz einer Chemotherapie zu berücksichtigen.
- In der Immuntherapie wurde bisher nur für die Vakzine Sipuleucel-T ein Überlebensvorteil gezeigt. Von der CTLA-4-Blockade profitieren möglicherweise Patienten ohne Viszeralmetastasierung. Die PD-1-Checkpoint-Blockade hat bisher keine Wirksamkeit beim Prostatakarzinom in vivo gezeigt.
- Bisher ist keine optimale Therapiesequenz erkennbar. Die vorgeschlagenen Therapiealgorithmen erleichtern die Therapieentscheidung im klinischen Alltag, treffen aber nicht die präzisen Bedürfnisse der Patienten.

bleibenden Erfolg sind nicht bekannt. Zu vermuten wäre, dass geringe Verbesserungen schwer zu messen seien und es möglicherweise eine „Obergrenze“ der Wirksamkeit einer Chemotherapie gebe, die bereits erreicht sei.

In einer Studie mit 361 Patienten wurde untersucht, ob die Gabe von Docetaxel optimiert werden kann, wenn die Therapie anstatt in einem 3-wöchentlichen (75mg/m², q3w) in einem 2-wöchentlichen (50mg/m², q2w) Schedule gegeben wird.¹ Alle Patienten erhielten täglich 10mg Prednisolon. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF – „time to treatment failure“). Es zeigten sich ein TTF-Unterschied von 4,9 versus 5,6 Monaten bei 3- versus 2-wöchentlicher Gabe sowie das Auftreten von febriler Neutropenie bei 14% versus 4% der Patienten. G-CSF wurde nicht routinemässig eingesetzt und die Studie war nicht auf das Überleben gepowert, was die Studie schwäche, bemerkte Small. Da nicht gezeigt werden konnte, dass die 2-wöchentliche Gabe mit dem 3-wöchentlichen Schedule äquivalent sei, bliebe es bei der 3-wöchentlichen Gabe als Standard. Ob Docetaxel durch Cabazitaxel ersetzt werden könne, müsse durch vergleichende Studien gezeigt werden. Derzeit sei Cabazitaxel eine angemessene Zweitlinientherapie, durch die im Vergleich zu Mitoxantron eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von median 12,7 auf 15,1

Monate erreicht wurde (HR: 0,70; p<0,0001).² Man müsse sich aber auch des Risikos dieser Therapie bewusst sein, erinnerte Small, da 4,9% der Patienten in der TROPIC-Studie an den Toxizitäten der Therapie verstarben und 7,5% eine Sepsis erlitten. Grundsätzlich sei die zusätzliche Gabe von Wirksubstanzen zu Docetaxel ausserhalb von klinischen Studien nicht zu befürworten.

Wann ist der beste Zeitpunkt für den Einsatz der Chemotherapie?

Ob es einen besten Zeitpunkt für den Einsatz von Docetaxel gibt, konnte die TAX-327-Studie nicht beantworten. In der Subgruppenanalyse wurden keine Hinweise auf einen besseren Therapieerfolg für eine bestimmte Altersgruppe, das Auftreten von Schmerzen oder einen Unterschied im Karnofsky-PS gesehen.³ Auch die Frage, ob bis zum Einsetzen von Symptomen gewartet oder bereits die asymptomatische Erkrankung behandelt werden soll, sei offen, so Small. Die Chemotherapie mit Docetaxel habe in beiden Fällen Effektivität gezeigt. Der Nutzen einer Therapie müsse immer in einer Balance mit den Nebenwirkungen gesehen werden, sagte Small, und die Therapie müsse daher personalisiert ausgewählt sein. Für die Mehrheit der Patienten sei die Chemotherapie eindeutig toxischer als Abirateron oder Enzalutamid. Daher halte Small es für angebracht, die Chemotherapie auf einen Zeitpunkt

nach Abirateron oder Enzalutamid zu verlegen – zumindest so lange, bis randomisierte Daten die Sequenz andersherum belegen. Es gebe allerdings keine zwingenden Daten, die Chemotherapie bis zum Auftreten von Symptomen zurückzuhalten.

Welcher CRPC-Patient soll eine Chemotherapie erhalten?

Es gebe bisher noch keine Evidenz für den Einsatz einer Chemotherapie bei Patienten mit nicht metastasiertem CRPC, erklärte Small. Ab dem Nachweis von Metastasen habe sich die Chemotherapie bei Patienten sowohl mit asymptomatischer als auch mit symptomatischer Erkrankung als sinnvoll erwiesen. Eine Behandlung mit Chemotherapie solle insbesondere bei mCRPC-Patienten mit aggressiver Erkrankung in Betracht gezogen werden. In einer Metaanalyse von fünf Phase-III-Studien wurde das mediane Gesamtüberleben in Bezug auf die Lokalisation der Metastasen ausgewertet.⁴ Bei alleiniger Lymphknotenmetastasierung überlebten die Patienten im Median 27 Monate, bei Knochenmetastasierung 20 Monate und bei Viszeralmetastasierung nur 14 Monate. Die Unterteilung der viszeralen Metastasen auf Lunge und Leber zeigte wiederum einen signifikanten Unterschied von 12 versus 17 Monaten medianer Überlebenszeit (HR: 1,4; p<0,001) (Abb. 1). Möglicherweise sei Carboplatin in Kombination mit Docetaxel bei ag-

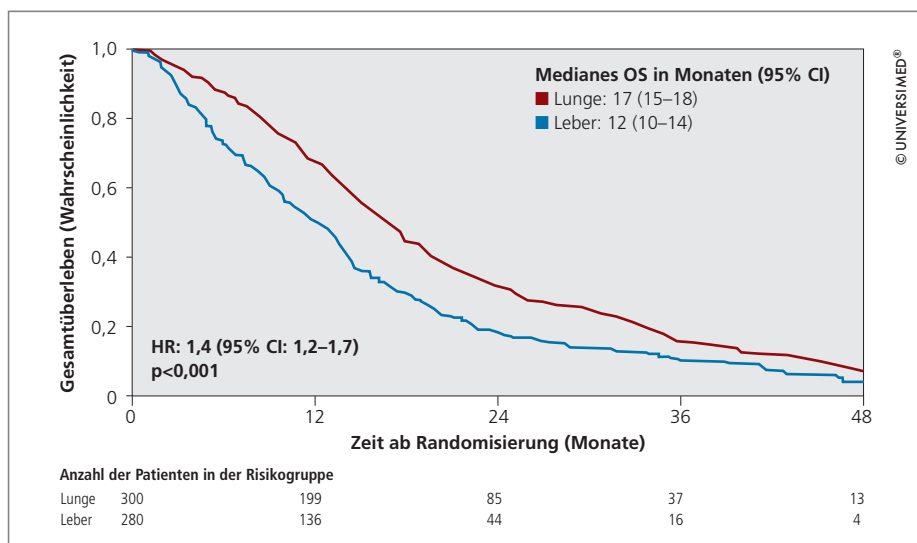


Abb. 1: Gesamtüberleben beim Prostatakarzinom in Bezug auf die Lokalisation der Metastasen (mod. nach Halabi et al, ASCO 2014)

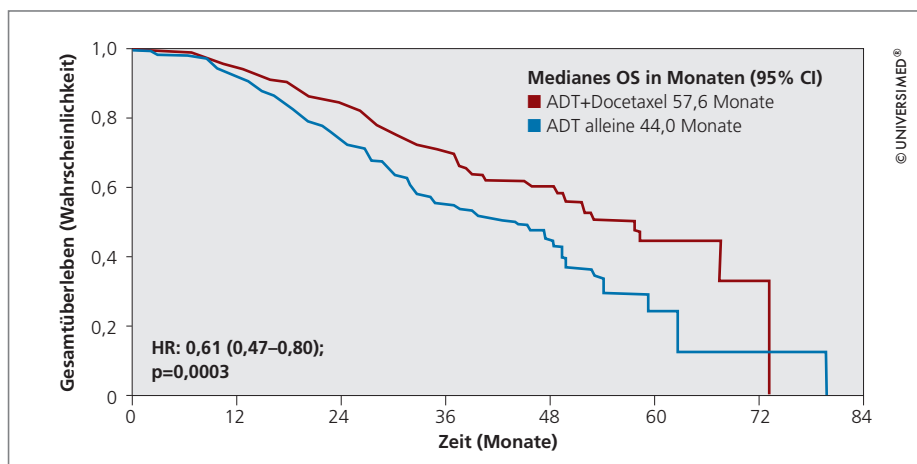


Abb. 2: Gesamtüberleben in der CHAARTED-Studie (mod. nach Sweeney, ASCO 2014)

gressiven Varianten des mCRPC effektiv, es gebe allerdings keine Level-1-Evidenz für diese Strategie, bemerkte Small mit Bezug auf eine ältere Phase-II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom.⁵

Die Immuntherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Die Rolle der Immuntherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurde von Prof. Dr. med. Charles G. Drake, Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore/USA, diskutiert. Sipuleucel-T zeigte in der IMPACT-Studie einen Überlebensvorteil von median 4,1 Monaten gegenüber Placebo (25,8 versus 21,7 Monate; HR: 0,775; p=0,032).⁶ Auch mit der Vakzine PROSTVAC-VF wurde in ei-

ner Phase-II-Studie bei 142 Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt, der allerdings mit einer Phase-III-Studie bestätigt werden müsste.⁷ Die CTLA-4-Blockade mit Ipilimumab zeigte bei Patienten nach Docetaxel gegenüber Placebo keinen Vorteil im Gesamtüberleben (median 11,2 vs. 10,0 Monate; HR: 0,85; p=0,053).⁸ Allerdings schien die Subgruppe der Patienten ohne Viszeralmetastasierung von der Immuntherapie zu profitieren (medianes OS: 14,4 versus 10,3 Monate). Die Blockade von PD-1 schien laut In-vitro-Untersuchungen eine mögliche Therapieoption zu sein, was sich aber nicht auf in vivo übertragen liess. Dies mag daran liegen, dass die PD-L1-Expression beim Prostatakarzinom gering bis nicht vorhanden ist, bemerkte Drake.

Sequenztherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Die derzeitige Praxis des Einsatzes der verfügbaren Therapien spiegelt eine reaktive Medizin wider, konstatierte Dr. med. Eleni Efstathiou, MD Anderson Cancer Center, Houston/USA. Die Therapiewahl sei geprägt von regulatorischen Aspekten, der Evidenz aus randomisierten Phase-III-Studien, der Erfahrung und der Disziplin. Evidenz für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens liege für ADT+Docetaxel (CHAARTED), Sipuleucel-T (IMPACT), Abirateron (COU-AA-302), Enzalutamid (PREVAILE) und Radium-223 (ALSYMPCA) vor. Es stelle sich die Frage, welches die richtige Therapie für den spezifischen Patienten sei und wie die verfügbaren Substanzen optimal sequenziert werden können.

Derzeit seien hauptsächlich die Patientencharakteristiken und nur indirekt auch die Tumorcharakteristik in die Therapieentscheidung involviert, sagte Efstathiou. Basierend auf Level-I-Evidenz und den Nebenwirkungen würden der Allgemeinzustand, die Präsenz von Symptomen sowie von Komorbiditäten berücksichtigt werden. Basierend auf retrospektiver Erfahrung aus Phase-II-Studien und der Projektion historischer Daten würden die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Dauer der vorangegangenen Therapie, das Ansprechen auf die vorangegangene Therapie und die phänotypische Tumorcharakteristik einbezogen werden.

Chemotherapie bei hormonsensitiver metastasierter Erkrankung

Die Studienlage zum Einsatz einer primären Chemotherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom wird kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse der GETUG-15-Studie konnten keinen Überlebensvorteil von ADT+Docetaxel gegen alleinige ADT zeigen (HR: 0,9; p=0,44)⁹, wohingegen mit zusätzlicher Chemotherapie in der ECOG-3805-Studie (CHAARTED) ein deutlich und signifikant verlängertes Gesamtüberleben erreicht wurde (HR: 0,61; p=0,0003;

STILL EXPLORING



34,7
MONATE

GESAMTÜBERLEBEN¹

4,4 Monate signifikanter Überlebensvorteil¹
bei mCRPC** nach Versagen der Androgendeprivation



Zytiga[®]
Zeit ist Leben^{*}

Our Commitment to Uro-Oncology

¹ Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2000 | ^{**} metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | 1. Charles J Ryan et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7). *Lancet Oncology* 2015 Jan 16.

GEKÜRZTE FACHINFORMATION ZYTIGA^{*}

ZYTIGA[®] Abirateronacetat 250 mg Tablette, corresp. 223 mg Abirateron. **I:** In Kombination mit LHRH Agonisten u. Prednison od. Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel. In Kombination mit LHRH Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen, nach Versagen einer Androgenrezeptorblockade, wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. **D:** 1 g (4 Tabletten à 250 mg) pro Tag kombiniert mit 10 mg Prednison oder Prednisolon; darf nicht mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (frühestens 2 Std. nach einer Mahlzeit; nach Einnahme mind. 1 Std. keine Nahrungsmittel). Keine Indikation für Pat. <18 J. u. Frauen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe; Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III und IV. Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class C). **VM:** Vorsicht b. moderater od. schwerer Einschränkung der Leberfunktion, kardiovaskulärer Erkrankung, Hypertonie, Hypokaliämie u. Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses. Kontrolle/Überwachung von Körperfunktionen s. ausführliche Informationen im Kompendium. Verringerung d. Knochendichte. Anwendung mit Chemotherapie. **UAW:** Sehr häufig: Peripheres Ödem, Hypokaliämie, Hypertonie, Infektion der Harnwege. Häufig: Herzversagen, Angina pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Erhöhte ALT, AST, Bilirubin, Hämaturie, Dyspepsie, Hypertriglyceridämie, Frakturen (alle ausser pathologische Frakturen). Selten: allerg. Alveolitis. **IA:** Nahrungsmittel, Dextromethorphan, Medikamente, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. **Packungen:** Zytiga Tabletten 250 mg I20. **Kassenzulässig (L).** **Abgabekat.:** B. **Ausführliche Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (109064)

PHCH/ZYT/12/14/0002(1)

Janssen-Cilag AG

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of **Johnson & Johnson**

Abb. 2)¹⁰. Die STAMPEDE-Studie untersucht in einem Therapiearm ebenfalls ADT+Docetaxel und wird einen weiteren Hinweis auf den frühen Einsatz der Chemotherapie geben. Es müsse bei Interpretation der Studienergebnisse allerdings kritisch bedacht werden, dass der Ansatz „one fits all“ als solcher möglicherweise unzureichend ist, bemerkte Efstathiou.

Entscheidungsfindung beim metastasierten CRPC

Es fehle an prospektiven Sequenz- oder Head-to-Head-Studien, die die Wahl der Therapie beim mCRPC lenken könnten, so Efstathiou. Retrospektive Analysen seien Hypothesengenerierend und sollten die Therapieentscheidung wenn möglich nicht beeinflussen. Zur Sequenz von Chemotherapie und Abirateronacetat liegen beispielsweise kontroverse Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor: In einer Untersuchung zur Kreuzresistenz an 35 konsekutiven Patienten, die Docetaxel nach Abirateronacetat erhielten, erreichten die Patienten ein medianes OS von 12,5 Monaten.¹¹ Dem sind die Ergebnisse der Studien COU-AA-301, TAX327 und COU-AA-302 gegenüberzustellen, die für Docetaxel gefolgt von Abirateron ein medianes OS von 15,8 Monaten, für Docetaxel alleine von 18,9 Monaten und für Abirateron gefolgt von Docetaxel von 35 Monaten berichten. Die Kenntnisse zur AR-gerichteten Therapie, die aus den beiden grossen randomisierten Studien COU-AA-302 und PREVAIL gewonnen wurden, betreffen Patienten mit oligosymptomatischer und asymptomatischer Erkrankung. Patienten mit Viszeralmetastasen waren in die COU-AA-302-Studie nicht eingeschlossen und in der PREVAIL-Studie war die Anzahl dieser Patienten gering, erinnerte Efstathiou. Die primäre Chemotherapie bei mCRPC empfehle sie daher für die symptomatische Erkrankung, da hier keine Daten für die AR-gerichtete Therapie vorliegen, sowie bei Präsenz von Viszeralmetastasen, da hier die Daten für die AR-gerichtete Therapie eingeschränkt seien. Näher zu untersuchen, aber eine mögliche Option, seien die hohe Tumormass, anaplastische und

neuroendokrine Besonderheiten, ein schneller radiologischer Progress und ein kurzes Zeitintervall bis zur Kastrationsresistenz (<6 Monaten).

Efstathiou wies auch auf das kleinzellige und das neuroendokrindifferenzierte Prostatakarzinom hin, welche noch nicht gut definiert sind, aber möglicherweise mit dem Adenokarzinom der Prostata koexistieren. Diese Patienten haben eine geringe oder keine PSA-Produktion, weisen Metastasen in Leber, Hirn und Lymphe auf, sind resistent gegenüber ADT und zeigen eine lytische Knochenkrankung. In Phase-I/II-Studien mit platinbasierter Chemotherapie zeigten sich Ansprechraten mit Monotherapien von 6–43% und hohe Ansprechraten mit platinbasierter Kombinationstherapie.¹² Beim klinisch definierten anaplastischen Prostatakarzinom bestehe möglicherweise dieselbe Sensibilität gegenüber einer Chemotherapie wie beim kleinzelligen Prostatakarzinom, trotz der morphologischen Heterogenität, konstatierte Efstathiou.

Die optimale Therapiesequenz sei nicht ersichtlich, folgerte Efstathiou. Die derzeit vorgeschlagenen Therapiealgorithmen böten eine informative Richtung, um die Therapieentscheidung im klinischen Alltag zu erleichtern, seien aber keineswegs in der Lage, die präzisen Bedürfnisse der Patienten zu erfüllen. Abschliessend forderte Efstathiou eine Medizin, die durch das biologische Verständnis, eingebettet in den klinischen Kontext, präzise Therapiestrategien erfülle. Für diese Art der Präzisionsmedizin (Precision Medicine) werde ein Netzwerk der biomedizinischen Forschung benötigt sowie eine neue Taxonomie der Erkrankung. ■

Literatur:

- ¹ Kellokumpu-Lehtinen PL et al: 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 117-124
- ² de Bono JS et al: Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results of a multinational phase III trial (TROPIK). *ASCO* 2010, Abstr. #4508
- ³ Tannock IF et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512

⁴ Halabi S et al: The site of visceral metastases predicts overall survival in castration-resistant prostate cancer patients: a meta-analysis of 5 phase III trials. *ASCO* 2014, Abstr. #5002

⁵ Trump DL et al: A phase II trial of carboplatin (NSC 241240) in advanced prostate cancer, refractory to hormonal therapy. *Invest New Drugs* 1990; 8: 591-594

⁶ Kantoff PW et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422

⁷ Kantoff PW et al: Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-1105

⁸ Drake C et al: Results of subset analyses on overall survival (OS) from study CA184-043: ipilimumab (ipi) versus placebo (Pbo) in post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO GU* 2014, Abstr. #2

⁹ Gravis G et al: Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer: long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *ASCO GU* 2015, Abstr. #140

¹⁰ Sweeney C et al: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer: an ECOG-led phase III randomized trial. *ASCO* 2014, Abstr. #LBA2

¹¹ Mezynski J et al: Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23: 2943-2947

¹² Oh WK et al: Is there a role for platinum chemotherapy in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer? *Cancer* 2007; 109: 477-486

Bericht: Dr. med. Ine Schmale
Quelle: Advanced Prostate Cancer
Consensus Conference (APCCC),
12.–14. März 2015, St. Gallen
■1506

Prostatakarzinomtherapie: Herausforderungen in der täglichen Praxis

Definition der Krankheitsprogression und Indikation zur Therapieänderung

Die Definition der Progression beim mCRPC in der täglichen Praxis stellt häufig eine Herausforderung dar. Knochenmetastasen sind mit den traditionellen bildgebenden Verfahren keine messbare Erkrankung. Das Ansprechen von Knochenmetastasen auf die Therapie ist ebenfalls nicht messbar. Patienten und Behandler unterliegen häufig einer „PSA-Abhängigkeit“. Probleme machen auch diskordante Befunde mit Progression oder Ansprechen bei gemischten, in die Knochen und in die Weichteile metastasierten Patienten. Biopsien sind in solchen Fällen Mittel der Wahl zur Absicherung von Progression und möglicher aberranter Histologie. Wenn als bildgebendes Verfahren ausschliesslich die Knochenszintigrafie verwendet wird, besteht die Gefahr, eine Progression in den Weichteilen oder Organen zu übersehen.

Das fortgeschrittene Prostatakarzinom unterscheidet sich von den soliden Tumoren durch folgende spezielle Charakteristika:

1. vorwiegende Knochenmetastasierung und Heterogenität der Erkrankung
2. Patientencharakteristika: höheres Alter, Komorbiditäten, Osteopenie und Osteoporose aufgrund von Androgendeprivation (zusätzlich zur Knochenmetastasierung)
3. vorwiegend PSA-getriggerte Therapieentscheidungen

Traditionell wird die Knochenmetastasierung durch die Knochenszintigrafie diagnostiziert und im Krankheitsverlauf kontrolliert. Die Knochenszintigrafie hat jedoch eine schlechte Sensitivität und Spezifität, Letztere vor allem durch falsch positive Befunde bedingt durch Arthrosen, Frakturen oder sogenannte „Flares“. Das „Flare-Phänomen“ wurde speziell beim Prostatakarzinom sowohl zu Beginn der Therapie mit Docetaxel als auch mit den neueren Hormontherapien (Abirateron, Enzalutamid) beschrieben. Das Wissen

um diese „Flares“ hat die Studienendpunkte der neueren Hormontherapien beim Prostatakarzinom nachhaltig beeinflusst. In Anlehnung an die Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) wurde für die COU-AA-302- und die PREVAIL-Studie der Endpunkt radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) erstmals angewendet. Die rPFS-Definition erlaubt erst dann den Patienten als progredient zu bezeichnen und die Studienmedikation zu beenden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- zwei neue Knochenmetastasen in der Knochenszintigrafie
- diese müssen durch mindestens 2 weitere Knochenmetastasen nach mindestens 4 Wochen durch eine weitere Knochenszintigrafie bestätigt werden

Dies war für die Studienpopulation durchaus relevant. In der COU-AA-302-Studie waren 229 Patienten in beiden Studienarmen in der Woche 8 protokolldefiniert progredient. 85% dieser Patienten im Abirateron-Arm und 61% im Prednison-Arm hatten nach

dieser Definition falsch positive Knochenscans, also ein Flare-Phänomen.

Probleme in der täglichen Praxis werfen nicht nur potenziell falsch positive Knochenscan-Befunde in den ersten drei Monaten der Therapie auf, sondern auch diskordante Befunde von PSA und der Bildgebung. So kann es, ähnlich wie bei der Knochenszintigrafie, zu PSA-Flares kommen. Dies bedeutet, dass einem PSA-Anstieg zu Beginn der Therapie ohne Korrelat in der Bildgebung oder Klinik des Patienten ein Abfall oder undulierende Werte folgen. Zunehmende Erfahrung mit den neuen Hormontherapien hat auch gezeigt, dass ein alleiniger PSA-Anstieg, vor allem bei langer PSA Doubling Time (PSADT), keine sichere Grundlage für einen Therapiewechsel darstellt.

Aus unseren randomisierten Phase-III-Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) können wir, was Therapiewechsel anbelangt, nur sehr bedingt Schlüsse für die tägliche Praxis ziehen. Studienbedingungen und -erfordernisse lassen sich nicht 1:1 in die Routine übertragen.



„Unsere Therapieentscheidungen beim mCRPC basieren sehr häufig auf PSA-Veränderungen. Diese Praxis ist bei fortgeschrittener Erkrankung jedoch infrage zu stellen. Zusätzliche Biomarker sollten herangezogen werden, um wichtige Therapieentscheidungen zu unterstützen. Idealerweise sollte ein dramatischer Anstieg oder Abfall von mehreren Biomarkern eine radiologische Abklärung triggern. Ein alleiniger PSA-Anstieg ist kein ausreichendes Kriterium.“

M. De Santis, Wien

Die Indikation zum Therapiewechsel wird üblicherweise von drei Kriterien getragen:

1. Klinik des Patienten
2. Biomarker
3. Bildgebung

(Abb. 1)

Klinik des Patienten

Symptome, Beschwerden beziehungsweise Wohlbefinden des Patienten sind besonders wichtig für die Entscheidungsfindung, ob eine Therapie wirksam ist bzw. dem Patienten noch ausreichenden Nutzen bringt. Es ist jedoch nicht immer leicht, diese Parameter zu objektivieren. Beschwerden und ihr Ausmass sind sehr subjektiv und die Studienfragebögen für

die tägliche Praxis zu zeitaufwendig. Leichter als mit Lebensqualitätsbögen zu arbeiten ist es, Schmerz zu messen. Zu beachten ist jedoch, dass eine Schmerzzunahme beim mCRPC-Patienten immer auch einer genauen Abklärung bedarf. Der Schmerz könnte z.B. auch arthrotisch bedingt sein oder durch eine osteoporotische Fraktur und muss nicht immer Ausdruck einer Krankheitsprogression sein. Darüber hinaus ist eine genaue Anamnese bezüglich der Schmerzmedikation von Bedeutung. Absetzen von Analgetika bzw. Steigerung der Medikation können entscheidende Hinweise auf die tatsächliche Schmerzentwicklung geben. Weitere wichtige Symptome, die einen Hinweis auf eine Krankheitsprogression geben können,

sind Müdigkeit (Fatigue) und ungewollte Gewichtsabnahme (Asthenie). Differenzialdiagnostisch muss jedoch beachtet werden, dass auch die Therapie selbst Fatigue und Asthenie bedingen kann.

Zusammenfassend muss davor gewarnt werden, zunehmende Beschwerden des Patienten ohne sorgfältige Abklärung als alleinige Indikation zu einem Therapiewechsel zu sehen. In Anlehnung an die PCWG2 sollten wir, solange kein unzweifelhafter klinischer Grund (unzweifelhafte frühe Progression) besteht, auch in der täglichen Praxis versuchen, die Patienten zumindest 12 Wochen zu behandeln, bevor die Entscheidung zum Therapiewechsel fällt.

Biomarker

Unsere Therapieentscheidungen beim mCRPC basieren sehr häufig auf PSA-Veränderungen. Diese Praxis ist bei fortgeschrittener Erkrankung jedoch infrage zu stellen. Zusätzliche Biomarker sollten herangezogen werden, um wichtige Therapieentscheidungen zu unterstützen. Eine Veränderung der alkalischen Phosphatase (AP) zum Beispiel scheint bei fortgeschrittener Knochenmetastasierung ein besserer Marker zu sein als PSA alleine und kann in vielen Fällen ein PSA-Flare-Phänomen von einem „echten“ und klinisch relevanten PSA-Anstieg differenzieren. Somit ist der Anstieg der AP ein sichere-



Abb. 1: Welche Kriterien definieren Progression beim mCRPC in der klinischen Praxis?

Parameter	Häufigkeit* in Studien ¹	Klinische Praxis: Vorschlag für Patienten unter neuer Therapie	
		1–3 Monate	>3 Monate
PSA	nach jedem Zyklus (alle 3–4 Wochen)	nach 3–4 Wochen	nach 12 Wochen
Alkalische Phosphatase, LDH	nach jedem Zyklus (alle 3–4 Wochen)	nach 3–4 Wochen	nach 12 Wochen
Knochenscan	alle 12 Wochen	nein	optional statt MRI
CT/MRI	alle 12 Wochen	nach 12 Wochen	nach 24 Wochen
Klinische Symptome	nach jedem Zyklus	nach 3–4 Wochen	nach 12 Wochen

* gemeinsam mit bildgebenden Verfahren alle 12 Wochen
¹ Scher H et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1148-1159

Tab. 1: „Progressionscheck“: Studien versus klinische Praxis

rer Parameter, um eine Progression zu diagnostizieren.

Weitere Parameter, die in der täglichen Praxis leicht erhältlich sind und uns helfen können, ein Fortschreiten der Erkrankung zu diagnostizieren, sind die Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobin, Neutrophile-Lymphozyten-Ratio (NLR) und CRP. Idealerweise sollte ein dramatischer Anstieg oder Abfall von mehreren Biomarkern eine radiologische Abklärung triggern. Ein alleiniger PSA-Anstieg ist kein ausreichendes Kriterium.

Bildgebung

Die Knochenszintigrafie ist als alleinige Bildgebung in der Beurteilung von Knochenmetastasen beim mCRPC nicht verlässlich. Im Rahmen der grossen Studien wurden bestätigende Knochenscans nach 4 Wochen zur Sicherung der Progression verlangt. Dies ist in der täglichen Praxis meist nicht durchführbar. Die Frage stellt sich, ob diese Untersuchung innert 12 Wochen nach Start einer neuen Therapie überhaupt sinnvoll ist. Flares und andere falsch positive Befunde können mehr Probleme als Nutzen bringen. Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat eine höhere Sensitivität und Spezifität als der Knochenscan und kann auch Auskunft geben über Weichteilkomponenten von Knochenmetastasen sowie drohende Myelonkompression. Die klinische Konsequenz daraus wäre eine

frühzeitige Strahlentherapie, um eine solche Komplikation hintanzuhalten.

In der Zukunft erwarten wir eine häufigere Nutzung dieser Bildgebung für Diagnostik und Beurteilung des Therapieverlaufs. Die Computertomografie (CT) ist sicherlich nicht die Bildgebung der Wahl zur Beurteilung von Knochenmetastasen. Darüber hinaus wurden auch in der CT Flare-Phänomene im Knochen beschrieben (8%).

CT und/oder MRT sind die bildgebenden Verfahren der Wahl für die Beurteilung von Lymphknoten- oder viszeralen Metastasen. Dies wird nach 3 Monaten Therapie empfohlen, um eine frühe Progression (primäre Therapiereisistenz) mit Lymphknoten- oder viszeralen Metastasen nicht zu übersehen. ■

Literatur bei der Verfasserin

Autorin:
 Priv.-Doz. Dr. med. Maria De Santis
 3. Medizinische Abteilung
 Zentrum für Onkologie und Hämatologie
 Angewandte Krebsforschung – Institution für
 Translationale Forschung Wien (ACR-ITR VIenna)
 Kaiser-Franz-Josef-Spital SMZ Süd, Wien
 E-Mail: maria@desantis.cc
 ■1506

Fazit

Nicht nur in den klinischen Studien, sondern auch in der täglichen Praxis stehen wir vor dem Problem, eine möglicherweise noch wirksame und zumindest krankheitsstabilisierende Therapie zu früh zu beenden. Der Einsatz von mehreren Parametern bestehend aus Klinik, Biomarkern und Bildgebung kann dieses Risiko minimieren (Tab. 1). Empfohlen wird, dass zumindest zwei von drei solcher Parameter in die gleiche Richtung weisen, also für eine Progression sprechen, bevor ein Therapiewechsel stattfindet.

Prostatakarzinom

Debatte zur Erstlinientherapie mit AR-gerichteten Therapien

Die Advanced Prostate Cancer Consensus Conference überzeugte mit hochkarätigen Experten und einem auf die klinische Praxis gerichteten Blick. Eine der drängenden Fragen für die Praxis ist derzeit, ob in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit Abirateronacetat oder Enzalutamid begonnen werden soll. In einer Debatte argumentierte Prof. William K. Oh, Mount Sinai Hospital, New York/USA, für Abirateronacetat plus Prednison und Dr. med. Tomasz M. Beer vom OHSU Knight Cancer Institute, Portland/USA, für Enzalutamid.

Abirateronacetat plus Prednison als bevorzugte Erstlinientherapie

An Gründen, warum Abirateronacetat in der Erstlinientherapie verwendet werden sollte, gab Oh an, dass erstens die Senkung der Androgenproduktion effektiver sei als die Hemmung der Genexpression zur Regulierung des Androgenrezeptors. Oh führte aus, dass für das hormonsensitive Prostata-

Grad 3/4 unter Abirateron/Prednison gesehen versus 43% unter Enzalutamid in der PREVAIL-Studie. Diese klinischen Daten würden aber nicht mit seinen praktischen Erfahrungen übereinstimmen, bemerkte Oh. Er schilderte zur Veranschaulichung zwei Kasuistiken, die er als typisch erachte. In beiden Fällen entwickelten die Patienten nach wenigen Tagen der Enzalutamid-Einnahme Fatigue und Rü-

aber ein – sicherlich kleiner – Teil der Patienten toleriere Enzalutamid sehr schlecht. Welche Patienten betroffen seien, könne im Vorfeld der Therapie allerdings noch nicht gesagt werden. Zudem sollten Patienten mit Schlaganfallrisiko Enzalutamid vermeiden.

Als dritten Grund für die Bevorzugung von Abirateronacetat gab Oh die Kombination mit Prednison an, durch die der Patient unabhängig vom Androgenrezeptor und der Abiraterontherapie zusätzlich vom Nutzen durch die Kortikosteroide profitiere. Diverse Phase-II-Studien zum Gebrauch von Kortikosteroiden beim CRPC konnten zeigen, dass sowohl mit Prednison/Prednisolon als auch Dexamethason ein PSA-Ansprechen erreicht werden kann. Im Kontrollarm der COU-AA-302-Studie betrug die PSA-Ansprechrate 24%, wogegen im Placebo-Arm der PREVAIL-Studie nur 3% der Patienten ein Ansprechen zeigten. Dies setzte sich – im Vergleich der Kontrollarme der beiden Studien – in ein verlängertes radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS: 8,3 vs. 3,9 Monate), ein grösseres Zeitintervall bis zum Beginn der Chemotherapie (16,8 vs. 10,8 Monate) und eine verlängerte Dauer bis zum PSA-Progress (5,6 vs. 1,8 Monate) um.



Prednison ist eine aktive Therapie beim Prostatakarzinom, von der Patienten profitieren können. Im Praxisalltag wird Abirateronacetat von den Patienten gut toleriert, wogegen die Fatigue bei Enzalutamid ein Problem darstellen kann.

Prof. William K. Oh

karzinom die Ligandendepletion (bzw. Kastration) effektiver sei als eine Monotherapie mit AR-Antagonisten der ersten Generation. Beim CRPC habe die weitere Androgendepletion mit Abirateronacetat zur Verlängerung des Überlebens geführt.

Zweitens würde Abirateron von den Patienten besser toleriert als Enzalutamid, argumentierte Oh weiter. In der COU-AA-302-Studie wurden bei 48% der Patienten Nebenwirkungen von

ckenschmerzen, die zur stationären Aufnahme der Patienten führten. Bei Gabe von Abirateronacetat kam es bei denselben Patienten nicht zu Komplikationen, der Allgemeinzustand der Patienten verbesserte sich. Die wiederholte Therapie mit Enzalutamid führte hingegen, auch in reduzierter Dosierung, wieder zu Fatigue und Schmerzen. Insgesamt würden beide Therapien gut vertragen, fasste Oh das Thema Nebenwirkungen zusammen,

Möglicherweise erreiche man mit Enzalutamid in der Zweilinientherapie eine höhere Aktivität als mit Abirateronacetat und könne diese Therapie aufsparen, ergänzte Oh als vierten Vorteil der Abiraterontherapie in der Erstlinie. Diese Schlussfolgerung zog Oh aus zwei Studien, die Abirateron nach Enzalutamid untersucht hatten, sowie fünf Studien, die vice versa Abirateron gefolgt von Enzalutamid geprüft hatten. Ein PSA-Ansprechen wurde bei 3% der Patienten unter Abirateron, wenn nach Enzalutamid gegeben, sowie bei 10–29% der Patienten unter Enzalutamid, wenn nach Abirateron gegeben, beobachtet. Sowohl Abirateron als auch Enzalutamid hätten in der Zweitlinie nach AR-gerichteter Therapie nur eine eingeschränkte Wirksamkeit, sagte Oh, aber ein PSA-Abfall sei in der Zweitlinie unter Enzalutamid wahrscheinlicher als unter Abirateron, weswegen ein „Aufheben“ von Enzalutamid erwogen werden könne.



Es wird keine Head-to-head-Studie geben, daher müssen wir auf Basis der bestehenden Studienergebnisse mit den beiden AR-gerichteten Therapiestrategien umzugehen lernen.

Prof. Cora N. Sternberg

Gründe für Enzalutamid als bevorzugte Erstlinientherapie

Als Sprecher pro Enzalutamid erklärte Beer, dass schon praktische Hintergründe für Enzalutamid sprächen: Es müsse nur eine Substanz und kein Steroid gegeben werden, es gebe keine ernährungstechnischen Restriktionen und weniger Medikamenteninteraktionen. Der Vergleich der beiden Zulassungsstudien zeige Unterschiede bezüglich der Einschlusskriterien „Viszeralmetastasierung“ (in PREVAIL erlaubt, in COU-AA-302 nicht erlaubt), „Blutdruck“ (<170/105mmHG und <160/95mmHG), „NYHA-Klassifikation“ (3 oder 4 CHF bzw. 2, 3 oder 4 CHF ausgeschlossen) und „Vorhofflimmern“ (erlaubt versus nicht erlaubt). Das Studiendesign unterscheide sich zudem darin, dass die Studienmedikation in der PREVAIL-Studie bis zum Beginn

Der Vorteil der Enzalutamid-Therapie liegt schon im Studiendesign begründet, da Patienten mit Viszeralmetastasen eingeschlossen waren und weniger restriktiv mit kardialen Komorbiditäten umgegangen wurde.



Dr. med. Tomasz M. Beer

einer weiteren Therapie gegeben wurde, während in der COU-AA-302-Studie bis zum radiologischen oder klinischen Progress behandelt wurde. Sipuleucel-T und Radium-223 zusätzlich zur Studienmedikation waren in PREVAIL erlaubt, in der COU-AA-302-Studie dagegen nicht. Vergleichbar war die Patientencharakteristik mit Blick auf das Alter der eingeschlossenen Patienten, die mediane Zeit seit initialer Diagnose sowie die LDH- und ALP-Spiegel. In Bezug auf das PSA zu Studienbeginn waren verglichen mit der COU-AA-302-Studie in die PREVAIL-Studie Patienten mit hö-

heren Werten in Verum- und Kontrollarm eingeschlossen (54,1 vs. 44,2%) (42,0 vs. 37,7), zeigte Beer auf. Damit könne man anhand des Studiendesigns einen Vorteil für Enzalutamid schon darin sehen, dass es bei Viszeralmetastasen untersucht wurde und dass die Einschlusskriterien weniger restriktiv in Bezug auf kardiale Komorbiditäten waren. Vorteile unter Abirateronacetat-Therapie gebe es möglicherweise für Patienten mit Schlaganfallrisiko.

Was die Wirksamkeitsanalyse angehe, sah Beer Vorteile beim PSA-Ansprechen – 78% Ansprechen unter Enzalutamid-Therapie versus 62% unter Abirateronacetat – sowie in Bezug auf das Ansprechen der messbaren Erkrankung – bei 59% versus 36% der Patienten. Auch die Toxizitäten seien im Vergleich der Zulassungsstudien, mit Ausnahme vielleicht der Fatigue, unter Enzalutamid vorteilhafter, so Beer.

Studienvergleich ist verboten, aber reizvoll – und alles, was wir haben

Als Vermittlerin zwischen den Parteien trat Prof. Cora N. Sternberg, San Camillo and Forlanini Hospitals, Rom/Italien, auf. Sie erinnerte daran, dass die Ergebnisse zweier verschiedener Studien nicht verglichen werden sollten. Beide Substanzen würden auf den Androgenrezeptorsignalweg abzielen, beide seien vor Docetaxel-Therapie bei asymptomatischer oder minimal symptomatischer mCRPC untersucht worden und die beiden Zulassungsstudien seien schon allein unter Berücksichtigung von alleinigem Placebo versus einen aktiven Komparator recht verschieden. Sie bemerkte, dass Prednison sowohl von Vorteil (aktive Medikation, reduzierte Nebenwirkungen) als auch von Nachteil, z.B. für ältere Patienten mit Diabetes oder Bluthochdruck (Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors), sein könne.

Der Vergleich von zwei verschiedenen Studien sei aber auch reizvoll. Vielleicht könne man mehr Substanzinteraktion mit Abirateronacetat vermuten und ein häufigeres Auftreten der Fatigue unter Enzalutamid. Die Kosten und die Patientenmeinung entscheiden möglicherweise zugunsten von Abirateron, sagte Sternberg. Eine optimale Sequenz im Kontext von Wirksamkeit und Kreuzresistenzen sei ungewiss und randomisierte Head-to-head-Studien seien nicht verfügbar. Man müsse auf Basis der bestehenden Ergebnisse mit den Substanzen umzugehen lernen, sagte Sternberg, denn niemand werde diese Head-to-head-Studie durchführen. ■

Bericht: Dr. med. Ine Schmale

Quelle: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC), Debate Session „Abiraterone or enzalutamide as first-line treatment“,

13. März 2015, St. Gallen

■1506

Castration resistant prostate cancer (CRPC)

The role of palliative surgery

84% of men with CRPC exhibit metastases at time of diagnosis of CRPC and another 5% will develop metastatic disease within 2 years after diagnosis. Until recently, the median survival after diagnosis of CRPC was only 14 months. Due to the development of new drugs and the various sequencing options of immunomodulatory, endocrine and cytotoxic manipulations, median survival can achieve a time frame ranging from 20 months to about 80 months in good responders. The current review article focuses on surgical options in the management of patients with CRPC and symptomatic involvement of the upper or lower urinary tract.



A. Heidenreich, Aachen

Due to this considerably long life expectancy even in men with CRPC we might be faced with a higher frequency of complications of the lower and upper urinary tract due to the progression of the prostate itself, local recurrences and/or pelvic or retroperitoneal lymph node metastases. More than one third of all patients without local treatment of the primary will develop significant complications of the urinary tract due to local progression of prostate cancer (PCa).

Complications might include subvesical obstruction, recurrent gross hematuria with or without clotting, upper urinary tract dilatation, rectourethral or rectovesical fistulae, and rectal obstruction. Besides the involvement of the urinary tract, the skeleton represents another organ system which is prone to complication such as bone pain, pathologic fractures or spinal cord compression/infiltration. In their final year of life, 46% of patients with CRPC experienced PCA-related symptoms and 25% of the patients needed surgical interventions.

Lower urinary tract involvement in CRPC

The frequency of symptomatic lower urinary tract involvement in CRPC

depends on the primary treatment as has been shown by various groups. Radical prostatectomy significantly reduced the incidence of local complications compared to patients who did not undergo local surgical therapy (20% versus 54.3%, $p=0.001$) or who did undergo external beam radiation therapy (EBRT) (20% versus 46.7%, $p=0.007$). The risk of local complications was not reduced significantly in patients who underwent EBRT as compared to those with no local treatment (46.7% versus 54.6%). Bladder outlet obstruction developed in 4.4%, 35.6%, and 42.8% of patients who underwent radical prostatectomy (RP), EBRT, or no local treatment, respectively. Similar results were reported by Steinberg et al who described a risk of local progression requiring surgical intervention in 3%, 43%, and 46% of men with CRPC who underwent RP, EBRT, or no local treatment. Various other groups described significantly increased local control rates in men with mPCa (metastatic prostate cancer) who underwent RP and androgen deprivation therapy (ADT) as compared to those who were only subjected to ADT alone.

Symptomatic local recurrences after radical prostatectomy might develop at the anastomotic site, at the resection

site of the vas deferens or at remnants of the seminal vesicles left behind despite radical prostatectomy.

Palliative transurethral resection of the prostate (TURP)

Palliative transurethral resection of the prostate (TURP) represents the surgical treatment of choice in men with subvesical obstruction and/or recurrent gross hematuria due to locally recurrent CRPC with or without bladder neck infiltration (who are not candidates for a radical surgical approach such as salvage radical prostatectomy, SRP). Various groups have described a therapeutic success rate of 70-90% in terms of de-obstructing the bladder outlet, prevention of recurrent bleeding and bladder clotting. About 10% of the patients will need surgical reinterventions due to local recurrences during follow-up. Another 10-15% will remain on a transurethral or suprapubic catheter due to recurrent subvesical obstruction or surgery related incontinence. If performed properly, palliative TURP is not associated with a higher frequency of surgery related complications as compared to standard TURP for the management of the benign prostate hyperplasia (BPH). In our own series of 83 patients with CRPC who underwent palliative TURP,

the mean resection weight was 13g (5-39g) and 15% developed postoperative complications with the need of reinterventions: acute urinary retention in 2, bladder clotting in 3, permanent suprapubic catheter in 3, re-TURP in 3, and urinary incontinence in 2 patients. The perioperative mortality was 0% and after a mean follow-up of 3.6 years 32.5% had died of PCa.

Palliative radical prostatectomy

In case of an infiltration of the pelvic floor or the external urethral sphincter a wide distal resection of the prostate is mandatory which would result in urinary stress incontinence with significant impairment of quality of life. In order to combining both, adequate resection of CRPC and maintenance of continence, we adapted the surgical technique of continent vesicostomy with the use of either the appendix or a small ileal segment. To achieve a good functional outcome postoperatively, the bladder capacity should be at least 300ml and no involvement of the upper urinary tract should be present. Following RP the bladder neck is closed by a 2-layer running suture. If present the appendix is isolated with its mesenterial blood supply and the tip of the appendix is resected. The bladder is opened and a wide submucosal tunnel is created through which the appendicular tip is advanced in the bladder and fixed by single sutures. The oral part of the appendix is implanted in the lower right abdominal quarter or it is connected with the umbilicus to serve as catheterizable stoma. In case of a previously performed appendectomy, the Montie procedure is used to create an efferent stoma: one or multiple ileal segments of 5-10cm in length are resected and opened antimesenterically. The opposite edges of the ileal segment are sutured together over a 14F catheter to create a long efferent nipple which is implanted in the bladder as described above. Our own experience comprises 31 patients. The mean surgical time was 125 (100-195) minutes and we did not observe significant intra- or perioperative Clavien grade 3-5 complications. The mean follow-up is 37 (10-78) months and only 2 cases developed a

Indications
ECOG Performance Status 0-1
Charlson Comorbidity Score ≤ 10
ASA Status ≤ 2
Life expectancy > 1 year
No infiltration of pelvic floor (MRI mandatory)
Recurrent gross hematuria resulting in repetitive blood transfusions
Recurrent bladder clotting
Treatment refractory pelvic pain syndrome

Tab. 1: Indications for radical palliative surgery of the lower urinary tract

stenosis at the level of the fascia of the rectus abdominal muscle. The remainder did not develop complications and is continent. This procedure can also be used to treat recurrent bladder neck strictures after radical prostatectomy.

Palliative radical (cysto-)prostatectomy

In some patients local progression of CRPC can result in bladder neck infiltration or infiltration of the dorsal bladder with or without involvement of the ureters. In some cases significant pelvic pain might result from local extension in the small pelvis. In order to avoid placement of suprapubic tubes, endoluminal stents, or percutaneous nephrostomy tubes radical (cysto-)prostatectomy and urinary diversion might be indicated in well selected patients (Tab. 1). Selection criteria include:

1. ECOG performance status 0-1,
2. a still well circumscribed mass on preoperative MRI studies which makes a complete resection feasible,
3. absence of bulky lymph node disease interfering with a careful ureterolysis,
4. absence of significant comorbidities as indicated by a Charlson comorbidity score ≤ 9 ,
5. rectosigmoidoscopy and transrectal ultrasound to rule out infiltration of the rectum. In case of documented infiltration the patient must be informed about the need of rectal resection and the placement of a permanent colostomy.

If the selection criteria are respected, palliative radical cancer surgery can be

performed with a low rate of complications and good palliative results. Palliative radical cystoprostatectomy was performed in 40 patients so far and no significant Clavien grade 3-5 complications were observed whereas 5 (12.5%) patients developed complications such as lymphoceles, intrapelvic abscess and paralytic ileus. The mean survival time of our patient cohort was 20.4 (1-28) months and most importantly the mean symptom-free survival was 15.3 (1-25) months covering 75% of the total survival time. These data are in line with the results of other groups. Symptomatic rectal infiltration makes an anterior and posterior pelvic exenteration necessary. The necessity for a permanent colostomy and an ileal conduit resulting in two external drainage systems has to be discussed with the patient and his family preoperatively.

In summary, palliative radical surgery is a challenging but feasible local treatment option in well selected patients if performed in experienced hands. Definitively, palliative radical (cysto-)prostatectomy should be considered more often in the management of men with locally progressing, symptomatic CRPC (Tab. 1).

Ureteral obstruction

About 5-15% of men with CRPC experience symptomatic or asymptomatic ureteral obstruction. Prior to any endourological, percutaneous or surgical procedure treatment must be individualized and risk stratification is of paramount importance. A profound deci-

Indications
ECOG Performance Status 0-1
Charlson Comorbidity Score ≤ 10
ASA Status ≤ 2
Life expectancy > 1 year
Symptomatic obstruction
Significant impairment of renal function
Bladder capacity > 300 ml
Absence of subvesical obstruction

Tab. 2: Indication for palliative surgery of the upper urinary tract

sion-making analysis is especially important in patients with an asymptomatic dilatation of the upper urinary tract and a well functioning contralateral kidney. The potential life expectancy, comorbidities and the wish of the patient and his family have to be taken into consideration. Especially in the clinical scenario of minimally invasive procedures such as placement of double J-stents (DJ-stents) or percutaneous nephrostomy tubes the decision needs to be made carefully since placement of the devices usually is performed easily but stent infection, encrustation and blockages are common problems, which are difficult to manage and which significantly interfere with the patient's quality of life. New compression-resistant metallic stents seem promising for patients with a malignant disease who require long-term urinary drainage. However, even with metallic and self expandable ureteric stents, the main complications remain in about 25-30% of patients: stent migrations, urinary tract infections and blockage of stents.

Endourological or percutaneous procedures, like DJ or PCN (percutaneous nephrostomy), are indicated in men with symptomatic obstruction, impaired renal function, and a short life expectancy contraindicating reconstructive surgical procedures. If to choose DJ stents should be preferred on account of the internal drainage, the significantly longer changing intervals as compared to PCN (4-6 months versus 6 weeks) and the less interference with daily life activities. In case the classical

transurethral retrograde implantation is not possible because of a significant obstruction of the ureter, antegrade placement after percutaneous puncture of the lower renal calyceal system might be more successful.

Percutaneous nephrostomy is safe and effective in relieving ureteral obstruction and reasonable survival can be achieved even in patients with renal failure. About 75% of the patients who present with severe renal failure will experience an adequate return of renal function. The 1- and 2-year survival rates depend strongly on the presence of hormone sensitive or castration resistant PCA. In men with androgen-sensitive PCA, 1- and 2-year survival rates are 73% and 47% whereas the numbers decrease to 48% and 19% in men with CRPC. The median survival time of the total cohort of patients with PCA and obstruction of the upper urinary tract is expected to be around 2 years so that urinary diversions are strongly recommended in those patients. However, one has to consider that PCN are associated with a total complication rate of approximately 65% including the development of arteriovenous fistulae and gross hematuria requiring additional interventions such as transfusion of red blood cells and superselective embolization.

If the conservative measures have failed, the performance status of the patient is good and the life expectancy is considerably long, supra-vesical reconstruction and diversion may be an option and the following treatment options

need to be discussed and considered: ureteroneocystostomy, ureteral ileal replacement and placement of a percutaneous pyelovesical bypass (Detour[®] system).

Ureteroneocystotomy

Uni- or bilateral ureteral reimplantation might be discussed as an alternative to endoluminal stents or percutaneous nephrostomy in patients with a distal obstruction of the ureter. Patients should exhibit an ECOG performance status 0-1 and a life expectancy of at least 1 year (Tab. 2). They also should have a normal bladder capacity of about 300-400ml, no evidence of subvesical obstruction and normal micturition characteristics. Ureteral reimplantation is performed as described for benign ureteral stricture disease except that we do not prefer the Psoas Hitch technique in order to prevent secondary obstruction due to future lymph node involvement in the area of the external and/or common iliac artery. Frequency of intra- and perioperative complications is in the range of 5% and they usually comprise minor Clavien grade 2-3 complications. If the above mentioned surgical technique of ureteral implantation is respected, long-term outcome is good with more than 90% of the ureteral implants remaining patent without recurrent obstruction. If the classical Psoas Hitch technique is used, 20% to 40% of patients develop local complications during a mean survival time of about 2 years.

Subcutaneous pyelovesical bypass (Detour[®] system)

The subcutaneous pyelovesical bypass has been introduced recently as a minimally invasive surgical procedure to treat malignant ureteral obstruction in patients with considerable, but still limited life expectancy. This new device can be applied for the bypass of any ureteral obstruction located between the renal pelvis and the urinary independent on its extent and cause. The average follow-up of the reported patient cohorts is in the range of 2 years (range 1-92 months). The quality of life was significantly improved as indicated

by the analysis of EORTC QLQ-C30 questionnaires. Intraoperative complications are minimal and those should be expected to occur in about 10% of patients. Postoperative urinary tract infections and wound complications were encountered in about 15% of the patients. In the long-term run about 10% of the patients might develop infections of the Detour system which might be cured by the intravenous application of antibiotics or the explantation of the system in the presence of severe complications. Limited patient numbers and lack of long-term data represent the only drawbacks of this technology.

Summary and conclusion

Palliative surgery of the lower and the upper urinary tract will become more important in the future owing to the availability of new medical treatment options such as abiraterone acetate, enzalutamide, cabazitaxel and radium223 significantly prolonging survival. For unknown reasons, medical treatment induces objective remissions in metastatic deposits. However, it exerts only minor responses of the prostate if still in place. Palliative surgery to the prostate includes TURP, radical prostatectomy or radical cystoprostatectomy with urinary diversion and even anterior and posterior exenteration in well selected patients. If performed properly, patients will survive 75% of their remaining life time without symptoms due to local progression of the prostate. Symptomatic involvement of the upper urinary tract might necessitate the placement of endoluminal DJ-stents or percutaneous nephrostomy in men with a poor performance status and a short life expectancy. In men with an ECOG performance status of 0-1, reconstructive surgery including ureteral reimplantation, ureter ileal replacement or placement of a subcutaneous pyelovesical bypass represents a feasible treatment option. The indication to perform one of the above mentioned surgical approaches needs to be discussed in a multidisciplinary tumour board. Both the urologist and the medical oncologist need to be well informed about the surgical palliative treatment options in men with CRPC. ■

Literature:

- Alemayehu B et al: Economic burden and health-care utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ* 2010; 13: 351
- Aus G et al: Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154(2Pt1): 466
- Chiou RK et al: Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. *J Urol* 1990; 143(5): 957-9
- Chitale SV et al: Bilateral ureterocutaneostomy with modified stoma: long-term follow-up. *World J Urol* 2006; 24(2): 220-3
- Culkin DJ et al: Percutaneous nephrostomy for palliation of metastatic ureteral obstruction. *Urology* 1987; 30(3): 229-31
- Eisenberger MA et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036
- De E et al: Salvage prostatectomy with bladder neck closure, continent catheterizable stoma and bladder augmentation: feasibility and patient reported continence outcomes at 32 months. *J Urol* 2007; 177(6): 2200-4
- Gjertson C et al: Local control and long-term disease-free survival for stage D1 (T2-T4N1-N2M0) prostate cancer after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007; 70: 723
- Glass TR et al: Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003; 169: 164-9
- Grimm M-O et al: Clinical outcome of patients with lymph node positive prostate cancer after radical prostatectomy versus androgen deprivation. *Eur Urol* 2012; 41: 628
- Heidenreich A et al: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 467
- Heidenreich A et al: Palliative subcutaneous urinary diversion in malignant ureteral obstruction (detour system). *Aktuelle Urol* 2004; 35(5): 429-41
- Heidenreich A et al: Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57(3): 437-43
- Heidenreich A et al: Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol* 2012; 4(4): 187-205
- Hussain M et al: Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3984
- Janitzky A et al: Long-term results for subcutaneous Detour® prosthesis for ureteral obstruction: experiences of implantation, aftercare and management of complications. *Urologe A* 2012; 51(12): 1714-21
- Kamat AM et al: Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003; 170(5): 1868-71
- Kavanagh A et al: Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good. *J Urol* 2012; 188(4 Suppl): 1561-5
- Kihl B et al: Reimplantation of the ureter in prostatic carcinoma associated with bilateral ureteric obstruction. *Br J Urol* 1981 Aug; 53(4): 349-52
- Krupski TL et al: The relationship of palliative transurethral resection of the prostate with disease progression in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2010; 106(10): 1477-83
- Leibovici D et al: Cystoprostatectomy for effective palliation of symptomatic bladder invasion by prostate cancer. *J Urol* 2005; 174(6): 2186-90
- Lienert A, Ing A, Mark S: Prognostic factors in malignant ureteric obstruction. *BJU Int* 2009 Oct; 104(7): 938-41
- Lloyd SN, Tirukonda P, Bijani CS, Wah TM, Irving HC: The detour extra-anatomic stent-a permanent solution for benign and malignant ureteric obstruction? *Eur Urol* 2007; 52(1): 193-8
- MacGregor PS et al: Cutaneous ureterostomy as palliative diversion in adults with malignancy. *Urology* 1987; 30(1): 31-4
- Song HY et al: Placement of retrievable self-expandable metallic stents with barbs into patients with obstructive prostate cancer. *Eur Radiol* 2013; 23(3): 780-5
- Michielsen DP et al: Bipolar versus monopolar technique for palliative transurethral prostate resection. *Arch Med Sci* 2010; 6(5): 780-6
- Marszalek M et al: Palliative transurethral resection of the prostate: functional outcome and impact on survival. *BJU Int* 2007; 99(1): 56-9
- Misra S et al: Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy: have we got the balance right? *Int Urol Nephrol* 2013; 45(3): 627-32
- Pfister D et al: Palliative radical (cysto)prostatectomy in locally advanced castration-resistant prostate cancer. *Urologe A* 2011; 50(9): 1101-5
- Pfister D et al: Possibilities for surgical correction of an anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urologe A* 2011; 50(11): 1392-5
- Qin XJ et al: Tumor cytoreduction results in better response to androgen ablation-a preliminary report of palliative transurethral resection of the prostate in metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Urol Oncol* 2012; 30: 145
- Steinberg GD et al: Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 1990; 144: 1425
- Thompson IM et al: Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002; 168: 1008
- Tzelepi V et al: Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2574
- Veeratterapillay R et al: Reconstructing the lower urinary tract: The Mitrofanoff principle. *Indian J Urol* 2013; 29(4): 316-21
- Won AC et al: Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: E250
- Zaman F et al: Use of a segmental thermoexpandable metal alloy stent in the management of malignant ureteric obstruction: a single centre experience in the UK. *Urol Int* 2011; 87(4): 405-10

Author:

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Chairman and Director, Department of Urology
RWTH Uniklinik Aachen
E-mail: aheidenreich@ukaachen.de

■1506

Increased prostate cancer risk

Germline mutations and the risk of prostate cancer

To date, several cancer susceptibility variants have been identified which account for excess familial risks of these cancers. They explain between 30% to 40% of the risks, suggesting that additional susceptibility loci still remain to be identified. Germline mutations were one topic to discuss at the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference in St. Gallen/Switzerland.



R. Eeles, London

The susceptibility variants include rare mutations conferring high risks of the disease, rare variants conferring moderate risks and common alleles identified through the GWAS (genome-wide association studies). For example for breast cancer the most important susceptibility genes in the context of genetic counselling are *BRCA1* and *BRCA2*. Mutations in these genes confer high risks of breast and ovarian cancer and account for 15% of the familial relative risk (FRR).

Increased risk for men based on *BRCA1/2* mutations

Some studies of families with *BRCA1/2* mutations have shown a higher incidence of prostate cancer (PCa) in male relatives. *BRCA1* increases the risk to developing prostate cancer by the age of 65 up to 4.5-fold (absolute risk approximately 8.6%).¹ In *BRCA2* families it is even higher: The chances that a male relative is diagnosed with PCa by the age of 65 are five to 8.6-fold higher than in families without this germline mutation. The absolute risk is approximately 15%.² It was also shown that 0.45% of men diagnosed with prostate cancer under the age of 65 carry a *BRCA1* mutation¹ and 1.2% have a *BRCA2* mutation². Compared with non-carriers *BRCA2* mutation carriers are diagnosed at a younger age, have more ag-

gressive disease and significantly worse survival.^{3,4} Identifying men with an increased risk of prostate cancer by targeted screening could lead to earlier diagnosis and potentially improved survival.

The IMPACT of genetic predisposition

To evaluate the role of targeted prostate cancer screening in men with *BRCA1* or *BRCA2* mutations, IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls) was established.⁵ IMPACT is an international study with 62 participating centres in 20 countries. It has recruited a total of 2481 men. Included are *BRCA* germline mutation carriers aged 40 to 69 years and controls without the mutation. PSA is checked annually, and all men with PSA higher than 3ng/ml are offered a diagnostic ten-core transrectal biopsy.

The IMPACT trial group recently published data supporting the use of targeted PSA screening based on *BRCA* genotype.⁶ PSA levels, incidence of PCa, and tumour characteristics were evaluated. A total of 199 men (8%) showed PSA levels above 3.0ng/ml, 162 biopsies were performed, and 59 PCas were diagnosed (18 *BRCA1* carriers, 10 *BRCA1* controls; 24 *BRCA2* carriers, 7 *BRCA2* controls). PCas in pa-

tients under 50 years of age were found in *BRCA1/2* carriers only. Two thirds (66%) of the tumours were classified as intermediate or high-risk disease. The positive predictive value (PPV; ie, the number of cancers detected divided by the number of biopsies performed) for biopsy using a PSA threshold of 3.0ng/ml was 36%. Broken down by genetic status, the PPV in *BRCA1* carriers was 37.5%; in *BRCA1* controls, 23.3%; in *BRCA2* carriers, 48.0%; and in *BRCA2* controls, 33.3%. Thus, the PPV of biopsy for *BRCA2* carriers was double the 24.1% reported in the ER-SPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) general population sample.⁷

In addition, in men undergoing biopsy, serum samples were tested for microseminoprotein (MSP) and four kallikrein markers (free PSA, intact PSA, total PSA, human kallikrein-related peptidase 2). The results from the kallikrein markers were combined to create a risk score (Rotterdam score). There was an association of PCa at biopsy and Rotterdam score ($p=0.024$). For the outcome of high-grade cancer, the Rotterdam score was the only statistically significant predictor ($p=0.009$).⁶

Shorter survival, more metastasis

A parameter for the outcome is the cause-specific survival (CSS) which is

significantly longer in non-carriers than in *BRCA1/2* carriers (15.7 years vs. 8.6 years, $p=0.015$). The *BRCA2* status is an independent prognostic factor for CSS (Fig. 1).⁴ Analysis of the subgroup with early disease (M0) showed that the five-year CSS improved significantly in non-carriers (96% vs. 82%, $p=0.01$), whereas there was no difference between *BRCA1* and *BRCA2* carriers (89% vs. 82%, $p=0.29$). The independent prognostic value of *BRCA1/2* status in CSS M0 was confirmed ($p=0.011$). Similar results were found for the metastasis-free survival (MFS): During follow-up, 132 non-carriers, one *BRCA1* carrier, and 17 *BRCA2* carriers with localized PCa at diagnosis developed metastasis. Five-year MFS in non-carriers was significantly higher than in *BRCA* carriers (93% vs. 77%, $p=0.0001$). There was no difference, though, between *BRCA1* and *BRCA2* carriers (91% vs. 73%, $p=0.28$).

Therapy in BRCA carriers

Currently, *BRCA1/2* carriers are treated with the same protocols as non-carriers. To compare the outcomes between both groups a retrospective case-control study investigated biochemical relapse as indicator for disease progression.⁸ Ten *BRCA1* and 34 *BRCA2* carriers who were treated with radical prostatectomy (RP) or external beam radiotherapy (RT) were matched with three non-carriers each.

Five years after RP, 66% of non-carriers and 52% of carriers were free from biochemical relapse (bPFS; $p=0.346$). The only independent prognostic factor for bPFS in these patients was the Gleason score ($p=0.0001$), but not tumour size and *BRCA* status. Five years after RT, the difference in bPFS between carriers and non-carriers (24% and 74%, resp.) was statistically significant ($p=0.002$). *BRCA* status was an independent prognostic factor for bPFS. These results suggest that *BRCA* carriers have worse local disease control when they are conventionally treated with RT. This may have implications for the clinical management of these patients, but further data are needed. This is the focus of a new study, GENPROS.

Future tasks

Since *BRCA1/2* mutations account for less than 5% of all young onset prostate cancer, it is likely that there are additional moderate penetrance genes that have not been discovered yet. The development of massively parallel sequencing helps to identify such genes.⁹ Recent research assessed the frequency of deleterious mutations in 22 tumour suppressor genes in familial PCa. Germline DNA samples from 191 men with three or more cases of PCa in their family were sequenced. Clinical features were correlated with mutation status, and the relative risk

of PCa conferred by the putative loss-of-function (LoF) mutations was determined. 14 putative LoF mutations (7.3%) were discovered, which were more frequently associated with nodal involvement, metastasis or T4 tumour stage ($p=0.00164$). Segregation analysis of probands with European ancestry estimated that LoF mutations in any of the studied genes confer a relative risk of PCa of 1.94. The results show that LoF mutations in DNA repair pathway genes are associated with familial PCa and advanced disease. Further investigation on these mutations is needed. The clinical use will become increasingly important as targeted screening and therapies become more widespread. ■

Literature:

- ¹ Leongamornlert D et al: Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106: 1697-1701
- ² Kote-Jarai Z et al: *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1230-1234
- ³ Tryggvadóttir L et al: Prostate cancer progression and survival in *BRCA2* mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 929-935
- ⁴ Castro E et al: Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *JCO* 2013; 31: 1748-1757
- ⁵ www.impact-study.co.uk
- ⁶ Bancroft EK et al: Targeted prostate cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014; 66: 489-499
- ⁷ Schröder FH et al: Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328
- ⁸ Castro E et al: Effect of germline *BRCA* mutations in biochemical relapse and survival after treatment for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl 6; abstr 29)
- ⁹ Leongamornlert D et al: Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *BMC* 2014; 110: 1663-1672

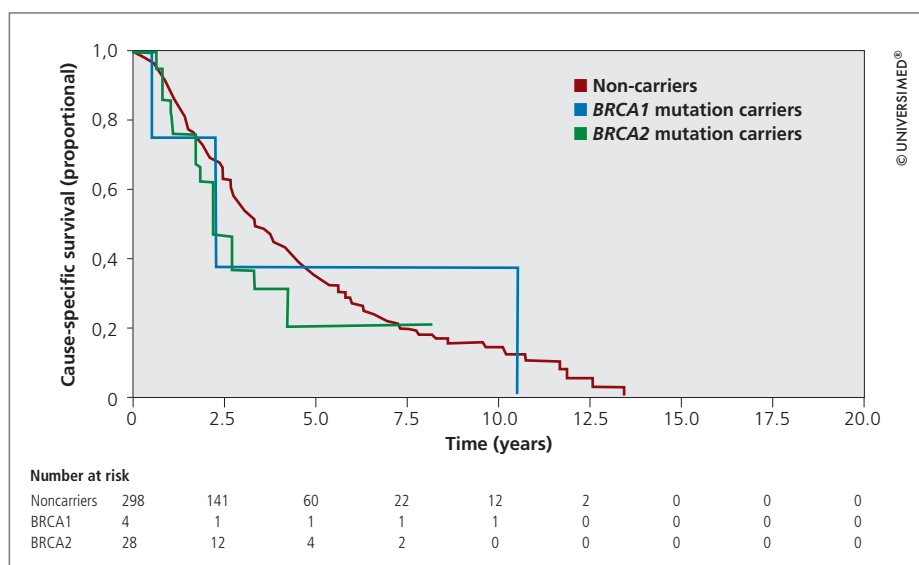


Fig. 1: Cause-specific survival in *BRCA1/2* carriers and non-carriers

Author: Prof. Rosalind Eeles
The Institute of Cancer Research, UK, London
E-mail: ros.eeles@icr.ac.uk

Source: Advanced Prostate Cancer
Consensus Conference (APCCC),
March 12-14, 2015, St. Gallen/Switzerland

Malignant spinal cord compression

Early detection and treatment

At the recent Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) in St. Gallen, Switzerland, experts discussed issues of particular importance in the care of men with advanced prostate cancer, including the detection and management of malignant spinal cord compression (MSCC).



C. Pezaro, Monash University

Bone metastases develop in 90% of men with advanced prostate cancer; up to 49% of these men will suffer at least one skeletal-related event, which may include an event such as MSCC.^{1, 2} MSCC is commonly defined as compression of the dural sac, spinal cord or cauda equina. In 85% of cases the compression is due to epidural tumour arising from bone, with the remaining 15% arising from paravertebral tissue.³ MSCC is considered an oncologic emergency, with rapid detection and treatment crucial to avoid permanent neurological compromise. Dexamethasone has an important temporising role in reducing oedema surrounding the cord.⁴

Treatment

Optimal treatment of MSCC is considered to be the combination of surgical decompression followed by radiation, based on a randomised trial of patients with solid tumours and MSCC.⁵ The primary endpoint for this 110-patient trial was the ability

to walk, with 84% of the combined treatment arm and 57% of the radiotherapy-alone arm achieving this goal ($p=0.001$). Unfortunately, not all patients are able to have surgical decompression, due to cancer-related frailty, morbidity, or the presence of multi-level spinal involvement. Contemporary observational data from the United States suggest that outcomes after MSCC remain poor, with a third of patients able to be discharged home without additional services following an admission for MSCC.⁶ The need for rapid evaluation and treatment discussions highlights the importance of multidisciplinary team involvement in MSCC management.

Incidence

The incidence of MSCC has been estimated at 5-7% in large case series.^{7, 8} Prospective trials of bone targeted agents zoledronic acid,⁹ denosumab¹⁰ and radium-223¹¹ reported frequencies of 3-4% during active trial treatment and follow-up (Tab. 1). Occult

MSCC was detected in 27% of 150 men with advanced prostate cancer and bone metastases when spinal magnetic resonance imaging (MRI) was performed in the absence of neurology.¹² These data demonstrate that MSCC remains an important cause of morbidity in men with advanced prostate cancer.

Randomised trials of highly active prostate cancer treatments have reported reduced skeletal-related events with the use of hormonal therapies abiraterone acetate¹³ and enzalutamide,^{14, 15} demonstrating that controlling prostate cancer through mechanisms other than targeting of bone can prevent or delay the development of skeletal morbidity. The added benefit and best use of bone-targeted agents in this setting is not known, although these trials did not preclude the use of such agents.

Despite common agreement regarding the many failings of computed tomography (CT) and bone scans, these scans remain part of the standard staging for men with advanced prostate cancer. Although there is marked enthusiasm for more advanced technologies such as diffusion-weighted MRI¹⁶ and positron emission tomography using isotopes such as prostate-specific membrane antigen,^{17, 18} these tests have not yet undergone sufficient validation to be incorporated into staging schedules. Furthermore, although whole spinal MRI is the gold-standard investigation for MSCC, the role of screening MRI has not been established. Experts at APCCC suggested

KeyPoints

- Malignant spinal cord compression (MSCC) is a common and potentially devastating complication of metastatic prostate cancer. Functional outcome is linked to rapid detection and treatment.
- Incidence of MSCC remains approximately 3-7%, even with the use of bone-targeting agents that delay the onset of skeletal-related events.
- Progressive changes on CT may warn of impending MSCC. A current trial is investigating the role of MRI screening and treatment of asymptomatic disease.

Clinical Trials					
Setting	Treatment Arms	N	MSCC	Comments	Reference
Randomised phase III trial	Zoledronic acid (4mg) Placebo	422	4.2% 6.7%	Duration of follow up was 15 months. Third trial arm (higher dose zoledronic acid) excluded.	9
Randomised phase III trial	Denosumab Zoledronic acid	1901	3.8% 4.6%	Median duration of treatment ~12 months.	10
Randomised phase III trial: ALSYMPCA	Radium-223 Best supportive care	921	4% 8%	At trial entry 41% patients were receiving bisphosphonates. Planned trial follow-up: 3 years.	11
Cohort Studies					
SEER Medicare, 1991-2007: Only men >65y with prostate cancer		14 800	5%		8
Ontario, 1990-1995: Cumulative MSCC incidence in 5y preceding death from cancer		32 497	7.2%		7

Tab. 1: Incidence of malignant spinal cord compression

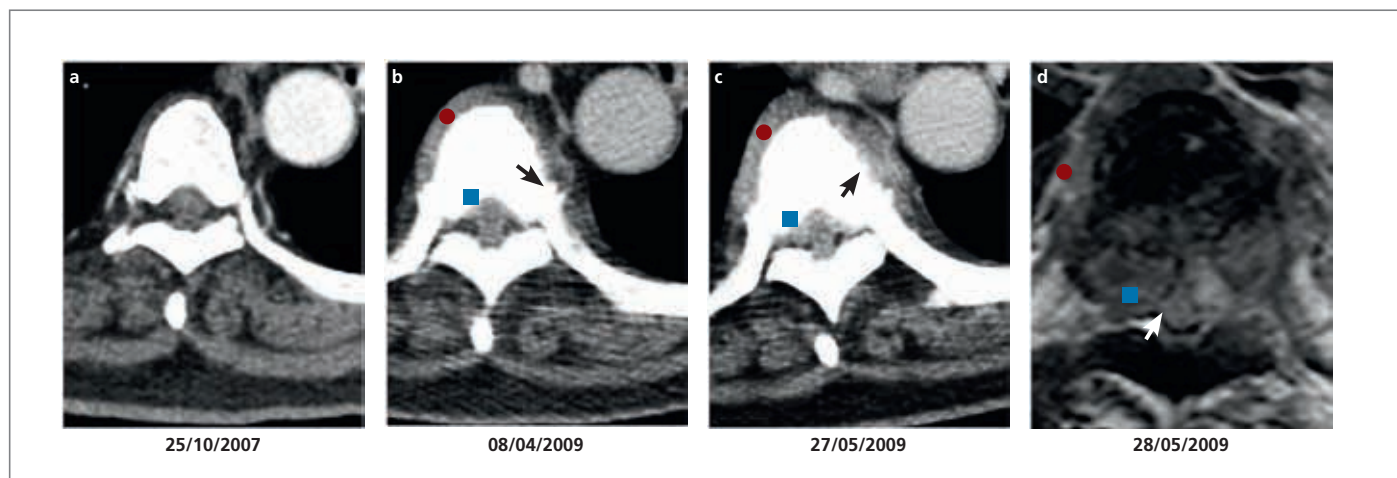


Fig. 1: Serial CT examination of epidural disease (■), paravertebral fat infiltration (●) and periosteal reaction (black arrow) at the level of T6, showing: a: normal appearances, b: mild epidural and paravertebral disease with periosteal reaction; c: significant epidural and paravertebral disease with periosteal reaction. d: axial T2 weighted MRI confirming cord compression with complete effacement of cerebrospinal fluid, plus distortion and flattening of the spinal cord (white arrow).

the need to have a low threshold for performing MRI of the entire spine in men with multiple vertebral lesions on bone scan. Additionally, standard CT imaging may be evaluated for features associated with development of MSCC and in a single-institution case series, evolution of epidural soft tissue, malignant paravertebral fat infiltration and periosteal reaction appeared to herald the development of MSCC (Fig. 1).¹⁹

Of note, the impact of early detection and treatment of MSCC is being evaluated in the currently recruiting PROMPTS study (Cancer Research UK trial CRUK/11/053), lead by Professor David Dearnaley.

Summary

In summary, MSCC remains a significant potential complication for men

with advanced prostate cancer and bone metastases. Early detection and treatment is a key to prevent long-term morbidity, with multidisciplinary input necessary to optimize treatment selection. Whole-spine MRI is the gold-standard investigation and can be performed early in patients considered at high-risk. Standard CT scans can also show epidural and paravertebral changes that may precede occult MSCC. ■

Literature:

- ¹ Pezaro CJ et al: Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 2014; 65(2): 270-3
- ² Saad F et al: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11): 879-82
- ³ Cole JS et al: Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; 7(5): 459-66
- ⁴ White BD et al: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a2538
- ⁵ Patchell RA et al: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9486): 643-8
- ⁶ Mak KS et al: Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(3): 824-31
- ⁷ Loblaw DA et al: A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol* 2003; 15(4): 211-7
- ⁸ Spencer BA et al: Metastatic epidural spinal cord compression among elderly patients with advanced prostate cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22(6): 1549-55
- ⁹ Saad F et al: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19): 1458-68
- ¹⁰ Fizazi K et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768): 813-22
- ¹¹ Parker C et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213-23
- ¹² Venkiteswaran R et al: Frequency of screening magnetic resonance imaging to detect occult spinal cord compromise and to prevent neurological deficit in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Oncol* 2010; 22(2): 147-52
- ¹³ Logothetis CJ et al: Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(12): 1210-7
- ¹⁴ Fizazi K et al: Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1147-56
- ¹⁵ Beer TM et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424-33
- ¹⁶ Lecouvet FE et al: MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol* 2013; 23(7): 1986-97
- ¹⁷ Afshar-Oromieh A et al: PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(4): 486-95
- ¹⁸ Mease RC et al: PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(8): 951-62
- ¹⁹ Pezaro C et al: Progressive computed tomography (CT) appearances preceding malignant spinal cord compression (MSCC) in men with castration-resistant prostate cancer. *Clin Radiol* 2015; 70(4): 359-65

Author: Dr Carmel Pezaro

Monash University Eastern Health Clinical School

Box Hill 3128, Vic, Australia

E-mail: carmel.pezaro@monash.edu

■1506

Wir unterstützen die Aids-Hilfe Schweiz mit dieser Grätiseinschaltung.

«Bei uns haben HIV-Infizierte die gleichen Chancen.»

Maggie Reuter, Dentalhygienikerin
Praxis für Kieferorthopädie

Bitte engagieren Sie sich gegen die Diskriminierung
von HIV-positiven Menschen im Arbeitsleben.
Spendenkonto: 30-10900-5

 AIDS-HILFE SCHWEIZ
AIDE SUISSE CONTRE LE SIDA
AIUTO AIDS SVIZZERO

Konsensuskonferenz Prostatakarzinom

Expertenabstimmung zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung

Zum ersten Mal wurde in St. Gallen eine Konsensuskonferenz zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms abgehalten. In einem Panel von 41 Experten aus aller Welt wurden 97 Fragen zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms per Abstimmung beantwortet. Lesen Sie im Folgenden die Ergebnisse zu den wichtigen offenen Fragen der alltäglichen Praxis.

Behandlung des kastrationssensitiven metastasierten Prostatakarzinoms

In Bezug auf die intermittierende versus der kontinuierlichen ADT beim radiologisch bestätigten kastrationssensitiven M1-Prostatakarzinom empfehlen 63% des Expertenpanels bei adäquatem PSA-Abfall eine intermittierende ADT für eine Minderheit ausgewählter Patienten. 18% der Experten empfehlen die intermittierende ADT nicht und 8% empfehlen sie für die Mehrheit dieser Patienten. Die Möglichkeit einer intermittierenden ADT-Behandlung würden allerdings 50% der Experten zumindest mit dem Patienten diskutieren, während 37% die Diskussion nur mit einem Teil ausgewählter Patienten führen würden.

Eine kombinierte Androgenblockade in der Primärtherapie versus alleiniger ADT empfehlen 13% der Experten für die Mehrheit der Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Prostatakarzinom. 31% gaben eine Empfehlung für eine Minderheit ausgewählter Patienten ab. 44% der Experten empfehlen die kombinierte Androgenblockade bei diesem Patientenkollektiv nicht.

Die Beurteilung einer hohen Tumorlast beim kastrationssensitiven M1-Prostatakarzinom würden 59% der Experten anhand der Angaben der CHAARTED-Studie definieren. Dem-

nach besteht eine hohe Tumorlast, wenn viszerale Metastasen und/oder ≥ 4 Knochenmetastasen vorliegen. 11% sahen die Anwesenheit von Viszeralmetastasierung mit oder ohne skeletale Beteiligung, wie von der SWOG definiert, als ausreichend an und 14% der Experten genügte eine diffuse Knochenmetastasierung mit oder ohne viszerale Beteiligung, wie es von Glass et al 2003 beschrieben wurde.

Die Empfehlung, Docetaxel zusätzlich zur ADT bei kastrationssensitiver M1-Erkrankung und hoher Tumorlast zu geben, sprachen 31% der Experten für die Mehrheit der Patienten aus und 46% für eine Minderheit von ausgewählten Patienten. 15% würden die Docetaxel-Gabe für dieses Stadium nicht empfehlen.

Bei niedriger Tumorlast fiel die Empfehlung klar gegen die zusätzliche Gabe von Docetaxel zur ADT bei M1-Patienten mit kastrationssensitiver Erkrankung aus. 66% der Experten sprachen sich gegen die Kombination aus, 21% würden Patienten für diese Therapie selektieren.

Eine Osteoklasten-gerichtete Therapie mit Zoledronsäure (4mg alle 3–4 Wochen) bei kastrationssensitiven M1-Patienten mit Knochenmetastasen wurde von 74% der Experten abgelehnt, 15% würden eine Empfehlung für wenige selektierte Patienten aussprechen.

Ebenso würden 73% der Experten die Gabe von Denosumab (120mg alle 4 Wochen) für dieses Patientenkollektiv nicht empfehlen, während 16% sich die Denosumab-Gabe für ausgewählte Patienten vorstellen können.

Behandlung des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (M0-CRPC)

In der täglichen Praxis ist, bei Patienten mit einem Testosteronspiegel oberhalb der Kastrationsgrenze, der bestätigte Anstieg des PSA ausreichend, um das kastrationsresistente Stadium zu definieren, so die Meinung von 83% der Experten.

Die bevorzugte nächste Therapieoption bei M0-Patienten unter GnRH-Agonist mit steigendem PSA ist – im Falle eines bestätigten Nichtkastrationstestosteronspiegels und unterdrückten LH – laut Meinung von 38% der Experten der Wechsel zu einem GnRH-Antagonisten. Jeweils 19% der Experten würden auf einen alternativen GnRH-Agonisten wechseln oder eine Orchiektomie durchführen. 8% der Experten würden zusätzlich einen AR-Antagonisten geben.

86% der Experten empfehlen, den PSA-Spiegel und/oder die PSA-Kinetik als Grundlage für eine bildgebende Untersuchung bei asymptomatischen Patienten zu verwenden, im Fall, dass

keine Metastasen vorliegen und der Therapiestart für das metastasierte CRPC geplant wird. Nur 8% der Experten würden kalendarisch vorgehen. Die Frage nach der Höhe des PSA-Wertes für die Durchführung der Bildgebung wurde von 53% der Experten mit ≥ 2 und von 44% der Experten mit ≥ 10 beantwortet. Die PSA-Verdopplungszeit sollte ≤ 6 Monaten laut 69% der Experten sein. 8% der Experten sprachen sich für eine Verdopplungszeit ≤ 3 Monaten und 14% für ≤ 12 Monaten aus.

Ein negatives CT und eine negative Szintigrafie halten 73% der Experten bei einem Patienten mit ansteigendem PSA unter ADT ausserhalb von Studien für ausreichend, um die Diagnose eines M0-CRPC zu stellen oder zu bestätigen. Den Beginn einer zusätzlichen Therapie bei M0-CRPC-Patienten würden 46% der Experten basierend auf einer Kombination von PSA-Verdopplungszeit und absolutem PSA-Wert sehen, 14% würden sich nur an der PSA-Verdopplungszeit orientieren. 27% der Experten sehen keine Notwendigkeit für eine Therapie im Stadium M0.

Die bevorzugte Therapieoption bei Entscheidung für eine Therapie zusätzlich zur ADT beim M0-CRPC-Patienten ist laut 75% der Experten eine endokrine Manipulation, auch wenn der Überlebensvorteil nicht gezeigt wurde.

Erstlinientherapie beim metastasierten CRPC

Eine lebensverlängernde Therapie sollte bei asymptomatischen mCRPC-Patienten innerhalb von 4–8 Wochen nach PSA-Progress (ohne radiologisches Fortschreiten) begonnen werden, so die Empfehlung von 56% der Experten. 33% würden mit dem Beginn der Therapie bis zu einer adäquaten Krankheitsbeobachtung warten.

Für die Erstlinientherapie empfehlen die Experten bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen CRPC-Patienten, Abirateronacetat oder Enzalutamid zusätzlich zur ADT zu geben. Die Experten konnten sich nicht auf eine bevorzugte Therapie einigen: 35% der Experten würden bevorzugt Abirateron, 24% bevorzugt Enzalutamid einsetzen und 30% gaben an, keine der beiden Therapien zu bevorzugen. Eine Chemotherapie wurde nur von 8% der Experten für die Mehrheit dieser Patienten empfohlen, 39% würden eine Chemotherapie für ausgewählte Patienten in Betracht ziehen und 44% sehen in diesem Setting keinen Stellenwert für den Einsatz einer Chemotherapie.

Bei symptomatischen Patienten wird die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie zur ADT hingegen von 35% der Experten für die Mehrheit der Patienten als Erstlinientherapie empfohlen. 43% würden ausgewählten Pa-

tienten eine Chemotherapie verabreichen und 8% würden auch in diesem Setting keine Chemotherapie empfehlen.

Bei symptomatischen Patienten mit einem Ansprechen ≤ 12 Monaten auf die primäre ADT würden 50% der Experten den Einsatz von Docetaxel für die Mehrheit der Patienten und 36% für ausgewählte Patienten empfehlen. Bei Patienten mit asymptomatischer oder minimal symptomatischer Erkrankung würden, bei einem entsprechend kurzen Ansprechen auf die ADT, 27% der Experten Docetaxel bei der Mehrheit der Patienten und 43% bei ausgewählten Patienten geben. 19% der Experten würden in diesem Fall nicht zu Docetaxel greifen.

Bei symptomatischer Erkrankung mit Knochen-, aber ohne Viszeralmetastasierung empfehlen 49% der Experten einer Minderheit ausgewählter Patienten eine Erstlinientherapie mit Radium-223, 11% sprachen die Empfehlung für die Mehrheit der Patienten aus. 30% der Experten würden Radium-223 in diesem Setting nicht empfehlen. Die Mehrheit der Experten stimmte zu, dass die Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie auch auf Patienten, die zwar symptomatisch, aber dennoch fit für eine Chemotherapie sind, sowie auf asymptomatische Patienten mit Knochen-, aber ohne Viszeralmetastasen extrapoliert werden können.

Sipuleucel-T wurde als Erstlinientherapie bei asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasierung von 19% der Experten für die Mehrheit der Patienten, von 28% für ausgewählte Patienten und von 36% nicht empfohlen. Das Extrapolieren der Ergebnisse der IMPACT-Studie auf die symptomatische Erkrankung lehnten 78% der Experten ab.

Zweitlinientherapie beim metastasierten CRPC

Bei Patienten, die unter einer Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid keinen PSA-Abfall, keine radiologische Verbesserung und keinen klinischen Benefit (primäre Resistenz) aufweisen, würden 49% keine Zweitlinientherapie mit Abirateron oder





Enzalutamid empfehlen und 38% nur für eine Minderheit ausgewählter Patienten. Wurde erst ein Ansprechen beobachtet (sekundäre/erworbene Resistenz), so empfehlen 49% der Experten die Zweitlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid für ausgewählte Patienten, 22% für keinen Patienten und 19% für die Mehrheit der Patienten. Eine Cabazitaxel-Therapie nach Erstlinien-Docetaxel-Therapie (vor Abirateron, Enzalutamid oder Radium-223) empfehlen 8% der Experten für die Mehrheit der Patienten, 54% für ausgewählte Patienten und 30% überhaupt nicht. Als Drittlinientherapie nach Abirateron oder Enzalutamid als Erstlinie und Docetaxel in der Zweitlinie empfehlen 65% der Experten den Einsatz von Cabazitaxel für die Mehrheit der Patienten und 22% für eine Minderheit selektierter Patienten.

Staging und Therapie-Monitoring

94% der Experten empfehlen ein Staging beim metastasierten CRPC vor Beginn einer neuen Therapielinie. Dabei würden 89% ein CT einsetzen und 83% eine Knochenszintigrafie. Bei ausgewählten Patienten würden 53% der Experten ein MRT der Wirbelsäule ansetzen. Ein Ganzkörper-MRT und/oder ein PET-CT werden von der Mehrzahl der Experten nicht zum Staging eingesetzt.

Eine regelmäßige Überwachung bei M1-CRPC-Patienten unter lebensverlängernder Therapie befürworteten 81% der Experten. 81% empfehlen die regelmäßige Messung der alkalischen Phosphatase und 54% die Messung des LDH.

Wird mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt, so wird eine Messung des PSA-Wertes von 57% der Experten alle 2–4 Monate und von 35% der Experten alle 3–4 Wochen empfohlen. Einen CT-Scan würden 43% der Experten alle 2–4 Monate und 29% der Experten alle 6 Monate ansetzen. Ein Knochenszintigramm ist nach Meinung von 56% der Experten alle 6 Monate und laut 25% des Panels alle 2–4 Monate zu wiederholen.

Unter Docetaxel- oder Cabazitaxel-Therapie soll laut Empfehlung von 72% der Experten mit jedem Therapiezyklus alle 3–4 Wochen ein PSA-Test durchgeführt werden. Der CT-Scan sollte laut 64% der Experten alle 2–4 Monate wiederholt werden und das Knochenszintigramm würden 35% der Experten alle 2–4 Monate und 32% der Experten alle 6 Monate ansetzen.

Therapieabbruch beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Bei der Frage nach dem Abbruch der Therapie, unter Ausschluss der Toxi-

zität als Grund für den Therapiewechsel, waren sich die Experten einig, dass zwei von den folgenden drei Kriterien erfüllt sein müssen: PSA-Anstieg, Progress laut bildgebendem Nachweis oder symptomatischer Progress.

Wert und Gebrauch von prädiktiven Markern

89% der Experten waren der Meinung, dass es derzeit keinen alleinigen Parameter für die tägliche Praxis gibt, der validiert und als prädiktiver Marker für die Therapieentscheidung beim CRPC-Patienten etabliert ist. Einen Gleason ≥ 8 sahen 83% der Experten nicht als klinisch relevanten Parameter für den Gebrauch einer Chemotherapie anstelle einer lebensverlängernden endokrinen Substanz an. Die AR-Splice-Variante hielten 44% der Experten für ein Argument für eine Chemotherapie, 42% der Experten verneinten dies. Die Zahl zirkulierender Tumorzellen $\geq 5/7,5$ ml wurde von 84% der Experten als Argument pro Chemotherapie abgelehnt. 64% versus 31% der Experten würden eine extensive Erkrankung in der Bildgebung als Grund für die Bevorzugung der Chemotherapie ablehnen. Viszeralmetastasen überzeugten die Hälfte der Experten von dem Einsatz einer Chemotherapie, die andere Hälfte nicht. Ein kurzes Ansprechen auf die primäre ADT (<12 Monaten) wäre für 50% der Experten ein Grund, die Chemotherapie vorzuziehen, für 44% nicht. Bei einem geringen PSA-Wert (<20) und einer hohen Tumormasse plädieren 61% für die bevorzugte Chemotherapie, 33% der Experten nicht. ■

Bericht: Dr. med. Ine Schmale
Quelle: 1st Advanced Prostate Cancer
Consensus Conference (APCCC),
12.–14. März 2015, St. Gallen
■ 1506◆



31. Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie

Freitag, 19. Juni 2015 Kongresshaus Biel

31^e Congrès annuel de la Société Suisse de Sénologie

Vendredi 19 juin 2015 Centre de congrès Bienne



Schweizerische
Gesellschaft für
SENOLOGIE
Société Suisse de Sénologie
Società Svizzera di Senologia

Kongresspräsident *Président du congrès*

Prof. Dr. med. Carsten T. Viehl

Chefarzt Chirurgische Klinik, Spitalzentrum Biel

Médecin-chef clinique de chirurgie, Centre hospitalier Bienne

Kongresssekretäre *Secrétaires du congrès*

PD Dr. Nik Hauser

Chefarzt Frauenklinik Gynäkologie, Kantonsspital Baden

Médecin-chef gynécologie, Hôpital cantonal Baden

PD Dr. med. Walter Weber

Leitender Arzt Brustchirurgie, Universitätsspital Basel

Médecin-chef chirurgie du sein, Hôpital Universitaire de Bâle

Kongress Sprachen *Langues du congrès*

Deutsch & Französisch, je nach den Kongressvorträgen

Allemand & Français selon les présentations indiquées dans le programme

Kongress Sekretariat *Secrétariat du congrès*

meeting-com Sàrl

Rue des Pâquis 1 • CP 100 • CH-1033 Cheseaux-sur-Lausanne

T +41 21 312 92 61 • F +41 21 312 92 63

sabine.gisler@meeting-com.ch • www.meeting-com.ch

PARP-Inhibitoren

Personalisierte Therapie des Ovarialkarzinoms

Hemmer der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP) sind eine neue Substanzklasse zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Sie stellen die erste Therapie dieser Erkrankung dar, die auf der Basis prädiktiver Marker – derzeit BRCA-Mutationen – erfolgt.

Das Ovarialkarzinom ist in der westlichen Welt unter den gynäkologischen Tumoren die häufigste Todesursache. Zwar sprechen rund 80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Ovarialkarzinom auf eine platinbasierte Chemotherapie an, bei den meisten Frauen treten jedoch Rezidive auf und die Wirkung der darauf folgenden Therapien ist meist nur kurzfristig.¹ „Wir benötigen daher neue Therapien, um diese Rezidive zu vermeiden“, fordert Prof. Jonathan A. Ledermann, University College London Cancer Institute, London (GB).

Keine Reparatur von Tumorzellen

Frauen mit Mutationen von BRCA1, BRCA2 oder beiden haben ein erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom, insbesondere dem häufigsten Typ, dem invasiven, high-grade serösen Karzinom, zu erkranken.² Bei rund 15% der epithelialen Ovarialkarzinome und bei rund 50% der high-grade serösen Tumoren liegt aufgrund der BRCA-Mutation ein Defekt der homologen Rekombination (HRD) vor.³ In BRCA-mutierten Tumorzellen mit HRD sind die Reparaturwege für Doppelstrangbrüche fehlerhaft, was zur genomischen Instabilität der Zelle und letztlich zum Zelltod führen kann.

PARPs spielen bei der Reparatur von DNA-Basenschäden und DNA-Einzelstrangbrüchen eine wichtige Rolle. Wird PARP gehemmt, so kommt es zu keiner Reparatur dieser Einzelstrang-

brüche, sodass sich bei der nächsten Zellteilung Doppelstrangbrüche bilden. In Zellen mit gestörter Doppelstrangreparatur, wie sie bei Patientinnen mit BRCA-1/2-Mutationen auftreten, werden Strangbrüche dann nur noch fehlerhaft oder gar nicht mehr repariert. Als Folge gehen die betroffenen Tumorzellen in die Apoptose. Dies ist der Grund dafür, dass Tumoren mit einer Keimbahn- oder somatischen Mutation in den BRCA-Genen besonders empfindlich auf PARP-Inhibitoren reagieren.

Verlängertes progressionsfreies Überleben

Der PARP-Inhibitor Olaparib wurde im Dezember 2014 in Europa zur Behand-

lung von erwachsenen Patientinnen mit platinenswertem Rezidiv eines BRCA-mutierten Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinoms zugelassen und stellt somit das erste Präparat dieser Substanzklasse in dieser Indikation dar.

Die Zulassung von Olaparib erfolgte auf Basis der Daten der Studie 19, einer klinischen Phase-II-Studie, deren erste Interimsanalyse 2012⁴ und die zweite 2014⁵ publiziert wurde. Ziel von Studie 19 war, Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit platinenswertem, high-grade serösem Ovarialkarzinom zu evaluieren. Es wurden insgesamt 256 Frauen in die Studie 19 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Studienteilnehmerinnen erhielten ent-

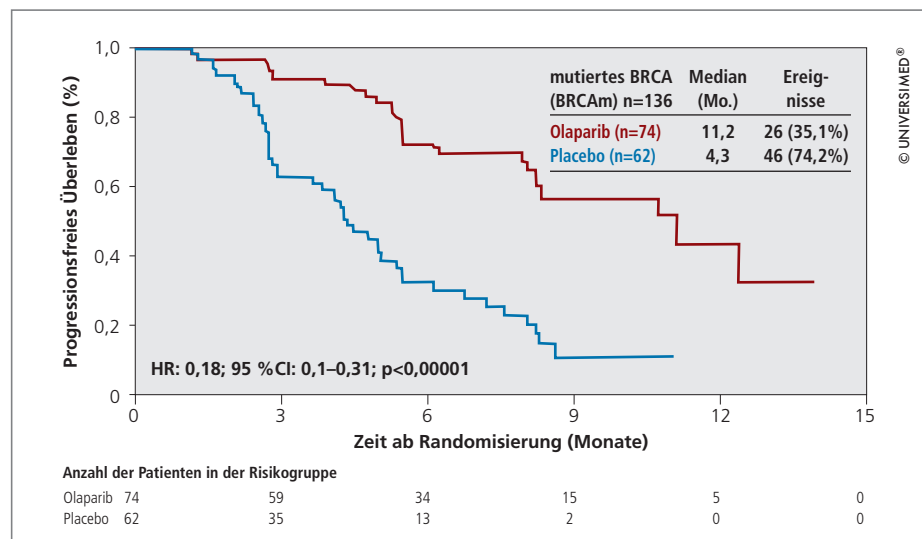


Abb. 1: Signifikante Verlängerung des PFS bei Patientinnen mit BRCA-Mutationen durch Olaparib⁵

weder zweimal täglich Olaparib 400mg per os oder Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Durch die Erhaltungstherapie mit Olaparib konnte das Progressionsrisiko im Vergleich zu Placebo um nahezu zwei Drittel reduziert werden. Studienteilnehmerinnen im Placeboarm lebten median 4,8 Monate ohne Progression, während das PFS bei den mit Olaparib behandelten Patientinnen bei 8,4 Monaten lag (HR: 0,35; $p < 0,00001$).

Wie eine vorab geplante Subgruppenanalyse an 254 Patientinnen mit bekanntem BRCA-Status – das entspricht 96% des Gesamtkollektivs – zeigt, profitieren Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation noch stärker von der Behandlung mit dem PARP-Inhibitor. Bei den 136 Studienteilnehmerinnen mit BRCA-Mutationen führte Olaparib im Vergleich zu Placebo zu einer 82%igen Reduktion des Progressionsrisikos. Mit 11,2 Monaten war das PFS unter PARP-Inhibition nahezu dreimal so lang wie im Placeboarm (4,3 Monate; HR: 0,18; $p < 0,0001$; Abb. 1). Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation betrug das Gesamtüberleben unter Olaparib zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung 34,9 Monate gegenüber 31,9 Monaten im Placeboarm (HR: 0,73; $p = 0,19$). Für den Nachweis einer signifikanten Verlängerung des Überlebens war die Subgruppenanalyse mit 254 Studienteilnehmerinnen nicht ausreichend gepowert.

Nutzen über die Progression hinaus

Auch weitere sekundäre Endpunkte der Studie, wie die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie und die Zeit bis zur 2. Folgetherapie, konnten signifikant verlängert werden. Die Zeit von der radiologischen Progression bis zum Start einer Folgetherapie sowie die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie waren exploratorische Endpunkte bei BRCA-Patientinnen. „Da die Studie auch nach der Progression verblindet blieb, haben diese Endpunkte besondere klini-

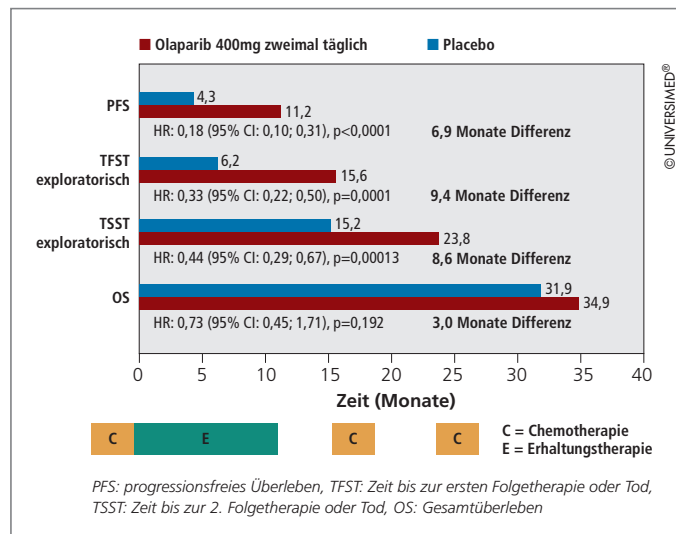


Abb. 2: Übersicht über die Effektivitätsdaten von Patientinnen mit BRCA-1/2-Mutationen⁵

sche Relevanz“, erklärt Ledermann. So konnte die Zeit bis zur Folgetherapie durch Olaparib im Mittel um 9,4 Monate verlängert werden. Darüber hinaus betrug die Zeit bis zum Start einer 2. Folgechemotherapie, einem regulatorischen Endpunkt der Europäischen Arzneimittelbehörde, EMA, in der Olaparib-Gruppe 23,8 Monate, während sie im Placeboarm bei 15,2 Monaten lag (Abb. 2). Ledermann schliesst aus diesen Daten, dass der PARP-Inhibitor einen Nutzen hat, der über die Progression hinausreicht.

Die Therapie mit Olaparib wurde von den Studienteilnehmerinnen gut toleriert. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit sowie Anämie. Diese Nebenwirkungen waren meist nur gering ausgeprägt. Grad-3/4-Ereignisse traten bei nur 7% der Patientinnen auf.

Benefit durch Kombinationstherapie

Derzeit läuft ein aus den beiden Studien SOLO 1 und SOLO 2 bestehendes Phase-III-Programm, in das nur Patientinnen mit Ovarialkarzinom und BRCA-Mutationen eingeschlossen sind. Für SOLO 2 ist die Rekrutierungsphase mittlerweile abgeschlossen. 264 Patientinnen mit platinempfindlichem Ovarialkarzinom und einer BRCA-Mutation, die bereits zwei oder mehrere Platintherapien erhalten haben, sind im Verhältnis 2:1 randomisiert worden und erhalten entweder zweimal täglich Olaparib 300mg oder Placebo. In SOLO 1

wird der Nutzen der Olaparib-Erhaltungstherapie nach Ansprechen auf eine initiale platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Placebo beim fortgeschrittenen BRCA-positiven Ovarialkarzinom geprüft. Primärer Endpunkt beider Studien ist das PFS, sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Sicherheit und Lebensqualität. Die Ergebnisse dieser Studien sind laut Ledermann allerdings erst in einigen Jahren zu erwarten. Präklinische Daten lassen vermuten, dass die PARP-Hemmung und eine antian-

giogenetische Therapie bei platinempfindlichem rezidiviertem Ovarialkarzinom synergistische Effekte haben. In einer Phase-II-Studie wurde die Kombination aus Olaparib und dem VEGF-Inhibitor Cediranib in diesem Patientinnenkollektiv geprüft.⁶ Dabei hat sich gezeigt, dass die Kombination das PFS auf 17,7 Monate im Vergleich zu 9 Monaten unter Olaparib allein signifikant verlängert (HR: 0,42; CI: 0,23–0,76; $p = 0,005$). Die Gesamtansprechrate lag im Kombinationsarm mit 79,6% ebenfalls über jener in der Monotherapiegruppe mit 47,8% ($p = 0,002$). Bei 5 Patientinnen in der Olaparib/Cediranib-Gruppe und bei 2 im Monotherapiearm konnte eine komplette Remission erzielt werden. Eine Post-hoc-Analyse hat ergeben, dass die Wirkung der Kombination unabhängig davon war, ob es sich um Frauen mit BRCA-Mutation oder BRCA-Wildtyp handelt. ■

Literatur:

- ¹ Fung-Kee-Fung M et al: *Curr Oncol* 2007; 14: 195-208
- ² Risch HA et al: *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694-1706
- ³ Press JZ et al: *BMC Cancer* 2008; 8: 17
- ⁴ Ledermann JA et al: *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382-92
- ⁵ Ledermann JA et al: *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-61
- ⁶ Liu JF et al: *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1207-14

Bericht: Mag. Harald Leitner
 Quelle: 10th International Symposium Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy Update, 6. März 2015, Valencia
 ■1512



Dies könnte der entscheidende Unterschied sein

Für Frauen mit einem Ovarialkarzinom, ihre Familien
und die ihnen offenstehenden Optionen

Die frühzeitige Identifizierung des BRCAm-Status bei Frauen mit der Diagnose Ovarialkarzinom kann bei der Voraussage der Therapieergebnisse^{1,2} helfen, informiert die Angehörigen über ein erhöhtes Risiko und trägt zur Identifikation jener Personen bei, die von Risikoreduktionsstrategien profitieren könnten.^{3,4}

AstraZeneca 



Test at diagnosis, for knowledge that matters

Referenzen:

1. Trainer A, *et al.* Moving Toward Personalized Medicine Treatment-Focused Genetic Testing of Women Newly Diagnosed With Ovarian Cancer *Int J Gyn Cancer* 2010;20:704–16.
2. Norquist BM, *et al.* Characteristics of Women with Ovarian Carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 Mutations not Identified by Clinical Testing *Gynecol Oncol* 2013;128:483–7.
3. Pruthi S, *et al.* Identification and Management of Women With BRCA Mutations or Hereditary Predisposition for Breast and Ovarian Cancer *Mayo Clin Proc* 2010;85:1111–20.
4. Song H, *et al.* The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population *Hum Mol Genet* 2014;23:4703–9.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zielgerichtete Behandlungsansätze im Fokus

Unter der Schirmherrschaft der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) bot das 1st Swiss Lung Cancer Symposium 2015 in Bern eine wissenschaftliche Weiterbildungsplattform zu den neusten Entwicklungen in der Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Auf Einladung der Koleiter PD Dr. med. Solange Peters und PD Dr. med. Oliver Gautschi diskutierten hochkarätige Experten aktuelle Studien sowie vielversprechende Behandlungsansätze.

Rund 70 Fachspezialisten und Interessierte folgten der Einladung des SAKK und nutzten die Chance, am 12. März beim ersten Schweizer Lungenkrebs-symposium im Kursaal Bern von den aktuellen Fachdiskussionen zu profitieren (Abb. 1). Bereits die ersten Vorträge verdeutlichten den Trend, dass sich die Therapie des NSCLC weg von der klassischen Chemotherapie hin zu wirksameren, zielgerichteten Behandlungen entwickeln wird.

Im Eröffnungsvortrag gab Prof. Dr. med. Miklos Pless vom KS Winterthur einen Überblick über die Forschungsentwicklungen in der perioperativen und palliativen Chemotherapie zur Behandlung des NSCLC. Er unterstrich die Vorteile der adjuvanten Chemotherapie für Patienten in frühen Stadien. Dies unabhängig davon, ob eine Chemotherapie in Kombination mit einer Operation oder einer Operation plus Strahlentherapie verabreicht wird.

Er schloss mit dem Fazit, dass momentan speziell die Entwicklungen bei zielgerichteten Ansätzen hochinteressant für die Zukunft seien.

Prof. Dr. med. Rolf Stahel vom Universitätsspital Zürich referierte über neue Therapieoptionen beim EGFR-mutierten NSCLC. Die therapeutischen Möglichkeiten beim NSCLC hätten sich durch zielgerichtete Therapien mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) für Patienten mit aktivierenden Mutationen im EGF-Rezeptor und ALK-Inversionen oder -Translokationen stark erweitert. In der anschliessenden Diskussion wurden die Studiensettings und ersten klinischen Daten der Doppelinhibition von PDL-1- und EGFR-Mutationen kritisch besprochen. Da sie aus jeweils kleinen Samples bestehen, sei es schwierig, den effektiven Mehrwert der Doppelinhibition zu evaluieren, obwohl die bisherigen Therapieergebnisse

vielversprechend seien. Ausserdem sei zu beachten, dass eine Doppelinhibition auch mit einer hohen Toxizität verbunden sei. Hier sei nun entscheidend, wie lange die teilnehmenden Patienten auf die Behandlung ansprechen.



Abb. 1: Vortragende und Teilnehmer am 1st Swiss Lung Cancer Symposium 2015 in Bern

Sind ALK-Inhibitoren bereits in der First Line eine Option?

In der zweiten Session standen neue Therapieansätze und diverse Driver-Mutationen für spezifische Subformen der NSCLC im Vordergrund. PD Dr. med. Oliver Gautschi vom KS Luzern sprach die Entwicklungen bei personalisierten Therapieansätzen für Patienten mit einer Translokation in der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) an. Zurzeit ist der Therapiestandard Chemotherapie in der ersten Linie und Crizotinib als Zweitlinientherapie des ALK+-NSCLC.

Die klinischen Ansprechraten von ALK-Inhibitoren der ersten Generation werden in vielversprechenden Phase-III-Studien jedoch von Inhibitoren der zweiten Generation übertroffen: Die am ASCO 2013 erstmals vorgestellte ASCEND-1-Studie

zeigte auf, dass der Wirkstoff Ceritinib aufgrund seiner Wirksamkeit eine vielversprechende Therapieoption darstellt. Ceritinib hat gegenüber Crizotinib eine zwanzigfach stärkere Inhibition von ALK erreicht und erzielt bei vorbehandelten Patienten in fortgeschrittenem Stadium hohe Ansprechraten (ORR) von 54,6% (95% CI: 46,6–62,4%) und einen PFS von 6,9 Monaten (95% CI: 5,55–8,67 Monate).

Vor allem bei Patienten mit ZNS-Metastasen ist die Wirkung von Ceritinib vielversprechend. ORR betrug 51% (95% CI: 40,7–61,3%) bei einem PFS von 6,9 Monaten (95% CI: 5,4–8,4 Monate). Zudem konnte das Schrumpfen der Hirnmetastasen in 36% der mit Crizotinib vorbehandelten Patienten beobachtet werden (intracranial ORR) (95% CI: 19,0–56,0%; Abb. 2). Die europäische Arzneimittelbehörde EMA anerkannte diese Resul-

tate und gab die Zulassung des Medikaments in der EU am 8. Mai 2015 bekannt. Zurzeit handelt es sich um die einzige Therapie der zweiten Generation mit EMA-Zulassung für Patienten mit ALK+-metastasierendem NSCLC, die gegenüber Crizotinib resistent sind.

Dr. med. Martin Früh vom KS St. Gallen fokussierte auf die klinische Bedeutung weiterer seltener Subtypen bei NSCLC wie ROS1-Translokationen, BRAF-Mutationen, MET- oder HER2-Amplifikationen und erläuterte die angewendeten Therapien. Vielversprechend sind immunmodulatorische Antikörper. Hier müssen die therapeutischen Ansätze aber mit Daten randomisierter Studien bestätigt werden.

Trotzdem gilt es zu beachten, dass randomisierte Studien bei Subformen des NSCLC aufgrund der kleinen Patientenzahlen schwierig durchzuführen sind, was die Datenlage begrenzt. Es konnten je-

doch bereits gute Ergebnisse mit zielgerichteten Therapien bei seltenen Mutationen erzielt werden. Dass die neuen ALK-Inhibitoren attraktive Therapiemöglichkeiten für die First-Line-Therapie darstellen, wurde dann auch in der intensiven Diskussion von einer grossen Anzahl an Teilnehmenden aufgenommen. Innert der laufenden klinischen Studien sei die Verabreichung neuer ALK+-TKI zu empfehlen, so Dr. Peters. Ausserhalb dieser sei Crizotinib eine Option in der First-Line-Therapie als Alternative zur Chemotherapie. Dr. Gautschi legte nahe, das grosse Potenzial der neuen Therapien bereits in der Studienphase auszuschöpfen, um vor allem jungen Patienten die Chance auf eine wirkungsvollere Therapie zu ermöglichen.

Klinische Daten zur Immuntherapie bei NSCLC im Rückstand

Die bereits in den vorangegangenen Sessions erwähnten Ansätze bei der Immuntherapie bildeten den Ausgangspunkt für den dritten Teil zur Rolle der Checkpoint-Inhibitoren bei NSCLC. Prof. Dr. med. Olivier Michielin vom CHUV begann mit einem Blick über den Tellerrand. Seine Ausführungen fokussierten auf maligne Melanomentumoren als „proof of concept“ für die Implementierung der Immunonkologie auf andere Krebstherapiegebiete, unter anderem für die NSCLC-Be-

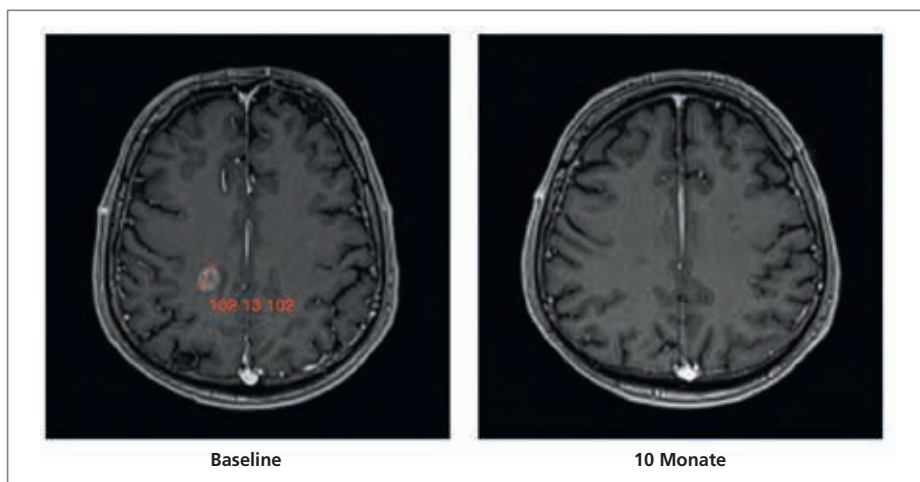


Abb. 2: Schrumpfung der Hirnmetastasen unter der Therapie mit Ceritinib

lung. Koorganisatorin PD Dr. med. Solange Peters referierte anschliessend über Erfolg versprechende Ansätze bei der Immunonkologie in der Behandlung von NSCLC. Dr. Peters wies darauf hin, dass es bisher nur Daten aus kleinen Patientenpanels in Phase-I- und Phase-II-Studien und noch keine Ergebnisse randomisierter Samples der Phase III gebe. Aktuelle Ansätze können zwar noch nicht mit den Ergebnissen beim Melanom verglichen werden, Erfolg versprechend sind aber die Untersuchungen mit PDL-1- und CTLA-4-Antikörpern. In der letzten Session stand die Relevanz der Lun-

genkarzinom-Diagnostik mit Beiträgen von Gastreferent Prof. Dr. med. Roman Thomas von der Universität Köln und Prof. Dr. med. Lukas Bubendorf vom Universitätsspital Basel im Mittelpunkt. Beide plädierten für eine stärkere Berücksichtigung des Pathologen bei der Analyse der Testresultate in der täglichen Arbeit. ■

Quelle: 1st Swiss Lung Cancer Symposium, 12. März 2015, Bern
●1507

Interview

Eindrücke vom 1. SLC-Symposium

Dieses Jahr feiert die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung, SAKK, ihren fünfzigsten Geburtstag, welcher mit verschiedenen Anlässen und Aktivitäten wie dem ersten SLC-Symposium zelebriert wird. PD Dr. med. Oliver Gautschi, Präsident der SAKK-Projektgruppe Lungenkrebs, zieht eine erste Bilanz des Anlasses.

Dr. Gautschi, was sind Ihre Eindrücke vom ersten SLC-Symposium?

O. Gautschi: Ich bin sehr erfreut über die vielen Teilnehmenden und die spannenden, aktiven Diskussionen während der einzelnen Sessions. Wir haben Glück, dass so viele erfahrene Spezialisten in der Schweiz tätig sind und zur Verfügung standen. Dies war sicherlich ein Anreiz für das Publikum. Dazu hat die Veranstaltung aus meiner Sicht gut funktioniert, weil



O. Gautschi, Luzern

das Programm relativ kompakt auf einen Nachmittag verteilt war.

Weshalb entschied sich die SAKK für eine Veranstaltung zum Thema NSCLC?

O. Gautschi: Das erste SLC-Symposium sollte als Weiterbildungsanlass der Subspezialisierung in der Onkologie Rechnung tragen, da einzelne Teilgebiete bei grösseren Kongressen oder Symposien oft zu kurz kommen.

War das nun der Startschuss für zukünftige SLC-Symposien?

O. Gautschi: Von unserer Seite steht dem grundsätzlich nichts entgegen. Natürlich können wir nun nicht jedes halbe Jahr einen Anlass durchführen, aber im nächsten Jahr, wieso nicht?

Vielen Dank für das Gespräch! ■

Unser Interviewpartner:
PD Dr. med. Oliver Gautschi
Präsident der SAKK-Projektgruppe Lungenkrebs
KS Luzern

14th St. Gallen International Breast Cancer Conference erstmals in Wien

Die 14. internationale St. Gallen Breast Cancer Conference fand in diesem Jahr vom 15. bis 18. März in Wien statt. Aus logistischen Gründen wurde diese von internationalen Teilnehmern besuchte Konferenz erstmalig in die Kongressmetropole Österreichs verlagert. Innert drei Tagen wurden die neueren Erkenntnisse im Rahmen der Brustkrebstherapie sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der Entwicklung innovativer therapeutischer Strategien von renommierten Experten präsentiert und erörtert.

New drugs on the horizon

In der Session 6 zum Thema „Bridging clinic with biology“ wurden innovative Substanzen zur Inhibition definierter Pathways präsentiert.

Prof. Dr. med. Richard Finn, University of California, Los Angeles, USA, gab zu Beginn seines Vortrags eine kurze Rekapitulation des Basiswissens über den Zellzyklus, um daraufhin die Wirkmechanismen der CDK („cyclin dependent kinase“)-Inhibitoren zu erklären: Wie weithin bekannt, setzt sich der Zellzyklus aus vordefinierten Phasen zusammen. Dabei sind in jede Phase sog. Checkpoints – die CDK – involviert. CDK agieren in Abhängig-

keit von bestimmten Molekülen, den Cyclinen. So sind CDK 4 und 6 mit dem Cyclin D in Phase G1 assoziiert. Zellzyklusanomalien stellen eines der Charakteristika bei der Tumorgenese und -progression dar und zählen zu den „Hallmarks of Cancer“. Die Ursachen sind vielfältig und können auf Alterationen in der Expression bzw. Mutationen in den CDK oder auf den Verlust des Tumorsuppressorgens zurückzuführen sein.

Beim Mammakarzinom werden häufig Alterationen der Kombination Cyclin D – CDK 4/6 vorgefunden. Der bislang bekannteste CDK-Inhibitor in diesem Zusammenhang ist der CDK-4/6-Inhibitor Palbociclib, der von der FDA

(Food and Drug Administration) am 3. Februar 2015 die beschleunigte Zulassung erhalten hat.¹ Die Substanz ist bei Östrogenrezeptor(ER)-positiven, HER2-negativen postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs (ABC) in Kombination mit Letrozol als Erstlinientherapie indiziert. Gegenwärtig befindet sich eine Schwemme an weiteren CDK-Inhibitoren in Entwicklung, darunter auch der CDK-4/6-Inhibitor Abemaciclib. Abemaciclib zeigte bereits in einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie (NCT01394016) vielversprechende Antitumoraktivität bei einem gleichzeitig tolerablen Sicherheitsprofil. Sowohl in der unselektierten als auch

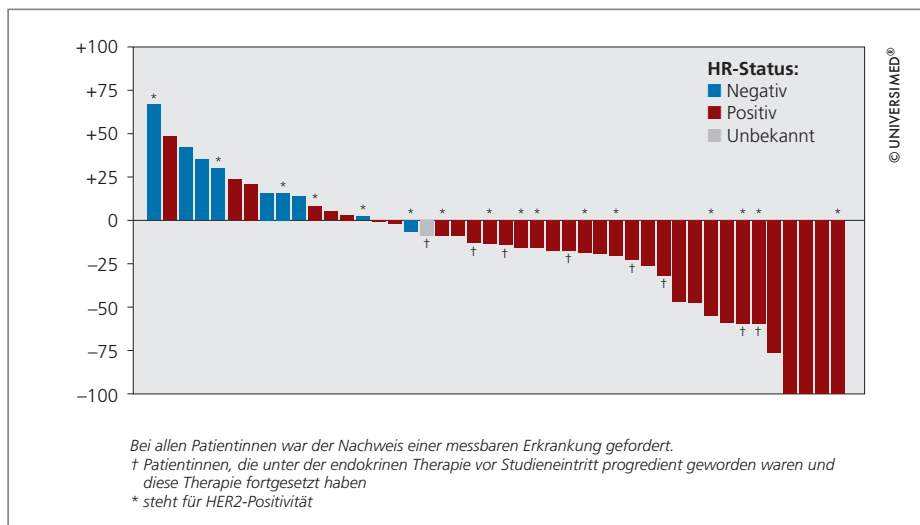


Abb. 1: Veränderungen in der Tumorgrosse unter Abemaciclib.² HR-positive Patientinnen haben besonders gut angesprochen

in der Hormonrezeptor(HR)-positiven Gruppe mit metastasiertem Mammakarzinom (MBC) konnte eine Wirksamkeit von Abemaciclib nachgewiesen werden, wobei die Responserate bei den HR-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt war: Alle Patientinnen mit einer Tumorreduktion >30% wiesen eine HR-positive Erkrankung auf. Zum Zeitpunkt dieser am SABCS-Kongress 2014 präsentierten Analyse waren 13 der initial 47 Patientinnen noch unter Therapie (Streubreite: 31–143 Tage) (Abb. 1).²

Zurzeit ist die Phase-III-Studie MONARCH 2 (NCT02107703) mit geplanten 550 ER-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit ABC im Gange, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vs. Fulvestrant-Monotherapie untersucht wird.

Der FGF-Pathway – ein noch wenig beforschtes Terrain

Der FGF („fibroblast growth factor“) und ihre Rezeptoren kontrollieren eine grosse Bandbreite an biologischen Prozessen einschliesslich Zellproliferation, -migration, -differenzierung und -überleben. Im Gegensatz zu anderen Pathways hinkt die Entwicklung von gegen den FGF und seine Rezeptoren gerichteten Substanzen noch hinterher. Jedoch liegt offensichtliche Evidenz vor, die die Rolle des FGF-Signalwegs in der Pathogenese diverser Tumortypen aufzeigt.³

Elsheikh et al⁴ detektierten bei der ISH(In-situ-Hybridisierung)-Analyse von 880 Mammakarzinombiopsien in 8,7% der Tumoren eine FGFR1-Amplifikation. Dabei wurde eine Prävalenz bei Frauen >50 Jahre und HER2-negativen Karzinomen und ein Nachweis ausschliesslich bei ER-positiven Patientinnen festgestellt. Das Vorliegen einer FGFR1-Amplifikation wurde als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert, der sich bei ER-Positivität als stärkster Prädiktor für ein schlechtes Outcome erwiesen hat.

Eine FGFR2-Amplifikation wurde in mehreren retrospektiven Analysen und so auch in der von Turner et al⁵ durchgeführten Untersuchung in 4% der Fälle und im Gegensatz zur FGFR1-Amplifikation ausschliesslich bei tripel-negativen MBC-Patientinnen vorgefunden. FGFR-Amplifikationen sind also insgesamt selten vorkommende genetische Aberrationen, für die jedoch das dringliche Erfordernis der Entwicklung von zielgerichteten Substanzen besteht. Mehrere FGFR-Inhibitoren – darunter selektive Substanzen, aber auch einige Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), die gegen mehrere Faktoren gerichtet sind – befinden sich zurzeit in klinischer Entwicklung. Ein Effekt hinsichtlich der Reduktion der Tumorgrosse dürfte gemäss bisherigen Erkenntnissen jedoch nur bei Vorliegen von FGF-Amplifikationen erzielbar sein.

Als vielversprechend könnte sich der TKI Dovitinib erweisen – ein Inhibitor

von FGFR1, 2 und 3, für den präklinisch im Xenograft-Modell an FGFR1-amplifizierten Tumorzelllinien klinische Wirksamkeit nachgewiesen worden ist.⁶ Dovitinib wurde bereits in einer Phase-II-Studie untersucht: Dabei konnte eine Inhibition der Proliferation bei Vorliegen einer FGFR1- und -2-Amplifikation, jedoch nicht bei Fehlen einer Amplifikation nachgewiesen werden: Während bei Patientinnen mit bestätigtem Amplifikationsstatus eine mittlere Reduktion der Targetläsionen um 21,1% nachgewiesen wurde, musste bei Patientinnen ohne Amplifikation im FGF-Pathway sogar eine Grössenzunahme um 12% festgestellt werden.⁷

Lucitanib ist ein Multitarget-Inhibitor, der an FGFR1 und 2 und zusätzlich an den VEGFR („vascular endothelial growth factor receptors“) 1, 2 und 3 sowie an den PGFR („plateled derived growth factor receptors“) α und β ansetzt, die allesamt als essenzielle Kinasen für Wachstum, Überleben, Migration von Tumorzellen und für die Tumorangiogenese fungieren. In einer offenen Phase-I/II-Dosiseskalationsstudie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Lucitanib an 76 massiv vorbehandelten Patienten mit soliden Tumoren (alle bis auf einen wiesen Stadium IV auf) in den Dosierungen 5, 10, 15, 20 und 30mg/Tag untersucht: Bei Patienten, die als „Angiogenesensitiv“ eingestuft worden sind, wurden eine Responserate gemäss RECIST

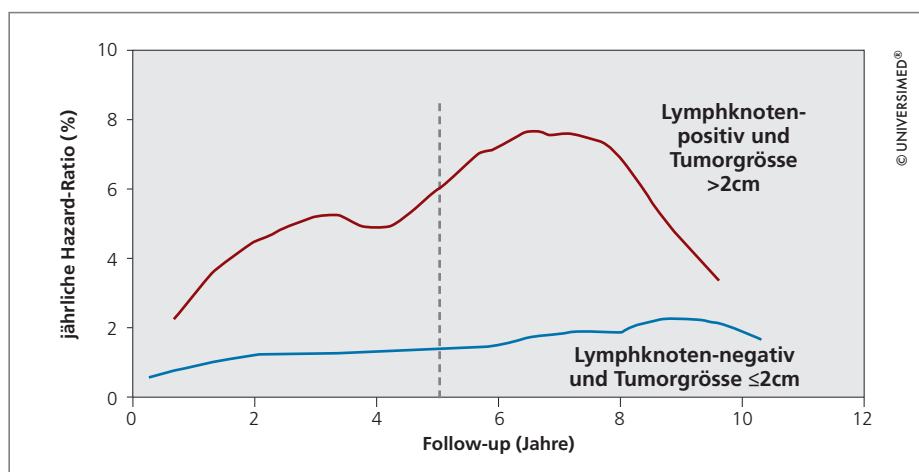


Abb. 2: In einer Analyse der ATAC-Studie erwiesen sich Tumorgröße und Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung als stärkste prädiktive Faktoren zur Bestimmung des Rezidivrisikos in den Jahren 0–5 und 5–10¹¹

(„response evaluation criteria in solid tumours“) von 26% und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 25 Wochen nachgewiesen. Auch hier konnte wieder bestätigt werden, dass Patienten mit dem Nachweis einer FGF-Amplifikation am meisten von diesen Substanzen profitieren: Der Prozentsatz an BC-Patientinnen, bei denen eine partielle Response erzielt worden ist, betrug 50%, das mediane PFS belief sich auf 9,3 Monate und betrug 40,4 Wochen bei Miteinbezug aller Patientinnen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen (AE) zählten Hypertonie, Asthenie und Proteinurie.⁸

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden mehrere Phase-II-Studien initiiert, in denen Lucitanib bei MBC (NCT02202746) und anderen Tumorentitäten wie Lungenkrebs (NCT02109016) in den Dosierungen 10 bzw. 15mg/Tag weiter untersucht wird.

Endokrine Therapie – ein ständig diskutiertes Thema

Dass eine adjuvante endokrine Therapie bei ER-positivem BC zu einer Reduktion des relativen Risikos für ein Rezidiv und der Mortalität führt, gilt als unbestritten. Jedoch wird immer wieder aufs Neue die Frage nach der optimalen Dauer der Therapie diskutiert.

„Prinzipiell ist unabhängig von der Dauer der antihormonellen Therapie davon auszugehen, dass das Rezidivri-

siko nie auf null absinkt, auch 20 bis 30 Jahre nach Diagnosestellung nicht“, gab Prof. Dr. med. Daniel Hayes, University of Michigan, USA, zu bedenken. Gegenüber einer Tamoxifen(TAM)-Einnahme über 5 Jahre konnte in der ATLAS-Studie⁹ nachgewiesen werden, dass die Gabe für weitere 5 Jahre zu einer zusätzlichen Reduktion des Rezidivrisikos und der Mortalität führt, wobei sich ein sog. Carry-over-Effekt abzeichnete, indem der Benefit nach Jahr 10 besonders zum Tragen kommen dürfte: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine 10-jährige TAM-Gabe die BC-bedingte Mortalität beinahe um 50% reduzieren kann.

Ähnliche Ergebnisse wurden für eine 10 Jahre dauernde endokrine Therapie bei Switch auf einen Aromataseinhibitor (AI) nach 5 Jahren TAM-Einnahme verzeichnet. Gegenüber Placebo führte die Verabreichung von Exemestan zu einer signifikanten Erhöhung der Rate des rezidivfreien 4-Jahres-Überlebens (96 vs. 94%; $p=0,004$).¹⁰

Nicht zu vernachlässigen sind jedoch die teils massiven und die Lebensqualität beeinträchtigenden AE wie Hitzewallungen, sexuelle Dysfunktion, Myalgien/Arthralgien etc., die die Patientinnen grossteils als enorm belastend erleben und die sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken können. Darüber hinaus geht TAM mit dem Risiko für die Entwicklung von Thrombosen und Endometriumkarzinomen einher, AI können zu schweren Osteoporose-bedingten Komplikationen führen.

Können Patientinnen identifiziert werden, für die eine 5 Jahre dauernde antihormonelle Therapie ausreichend ist? „Im Gegensatz zur Chemotherapie, bei der die Nutzen/Risikoabwägung wesentlich klarer ist, gestaltet sich die Entscheidungsfindung pro oder kontra einer Verlängerung der ET über 5 Jahre hinaus wesentlich schwieriger: Generell ist das Rezidivrisiko pro Jahr geringer und somit der Benefit nicht so offensichtlich“, erörterte Hayes.

In einer Analyse der ATAC-Studie zur Identifikation von Prädiktoren erwiesen sich der Lymphknotenstatus (Positivität vs. Negativität) und die Tumorgröße (\leq vs. >2 cm) bei Diagnosestellung als stärkste Faktoren, die eine Vorhersage für das Risiko eines Rezidivs in den Jahren 0–5 und 5–10 ermöglichten (beide p -Werte $<0,001$; Abb. 2).

Der Ki67-Status und der IHC4-Gesamtscore erwiesen sich als statistisch signifikante Biomarker zur Vorhersage einer Fernmetastasierung und der ROR („risk of recurrence“-)Score war der stärkste prognostische molekulare Marker in den Jahren 5–10.¹¹

Die Rolle des Knochenmikromilieus

Antiresorptive Therapien wie Bisphosphonate und Denosumab haben ihren Stellenwert in der Prävention des Risikos für skelettale Komplikationen und Therapie-induzierten Knochenabbau etabliert. Darüber hinaus könnte ihnen eine eminente Rolle in der Modifikation des Knochenabbauprozesses

zukommen, indem sie innert des Knochen-Mikromilieus inhibitorische Effekte auf das zwischen Tumorzellen und Osteozyten stattfindende Wechselspiel von Wachstumsfaktoren und Zytokinen ausüben. Zusätzlich könnten Wirkungen der Knochen-gerichteten Therapien auf die Stammzellnische, direkte Effekte auf die Krebszellen und immunmodulatorische Faktoren in diese Prozesse involviert sein.¹² „Was wir vom metastatischen Brustkrebs-Setting gelernt haben ist, dass im Knochen interagierende Prozesse stattfinden: Knochen ist nicht, wie man vielleicht annehmen könnte, ein langsam sich entwickelndes System, sondern es

passieren viele Aktionen, insbesondere in der Anwesenheit von Tumorzellen. Diese wirken aktiv Knochen-destruierend bei der Bildung von Metastasen. Aber auch in anderen Bereichen wie Osteoporose haben wir sehr viel Wissen über die Balance zwischen Knochenformation und -resorption generieren können“, erläuterte Prof. Dr. med. Michael Gnant, Medizinische Universität Wien, in seinem Vortrag „Targeting the microenvironment“. Im EBC-Setting dürfte die Hypothese von sog. „metastatischen Nischen“ im Knochenmark eine Erklärung für die pathophysiologischen Phänomene liefern, die in klinischen Studien beobach-

tet wurden: Es wird angenommen, dass Tumorstammzellen dazu fähig sind, sich in das sogenannte „stem cell sanctuary“ im Knochenmark einzuschleichen (Homing), um dort in einen „Dormance-Status“ überzugehen, der durch sogenannte Quieszenz-Faktoren aufrechterhalten wird. Zwischen den Stammzellen bestehen reziproke Interaktionen. Das weitere Schicksal der Stammzellen wird durch ein spezielles Mikromilieu beeinflusst, das zurzeit jedoch noch unzureichend definiert ist (Abb. 3).¹³ „Durch indirekte Depletion dieser Zellen von Wachstumsfaktoren und dadurch resultierende Kreation eines für die Tumorzellen ungünstigen Mikromilieus wäre es zukünftig möglich, die Heilungsraten weiter zu erhöhen“, stellte Gnant in Aussicht und verwies auf die Aussage von Stephen Paget, der die folgende Vorgangsweise bereits im Jahr 1889 im Lancet¹⁴ propagiert hat: „Es wäre relevant, nicht nur die Biologie der Krebszelle, sondern auch die Eigenschaften des Microenvironments zu beforschen.“

Effekte von knochenprotektiven Substanzen auf die Metastasenbildung

Während für die Gabe von Bisphosphonaten und Denosumab in der Behandlung von Knochenmetastasen bei soliden Tumoren und zur Prävention von Chemotherapie-induziertem Knochenverlust ausreichend Evidenz vorliegt, sind die Ergebnisse aus klinischen Studien zur Metastasenprävention und

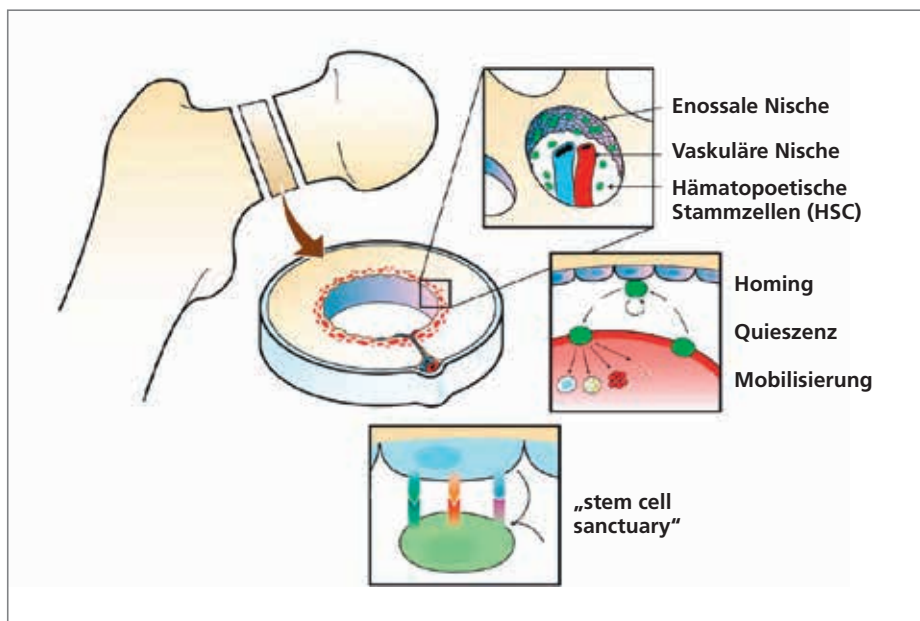


Abb. 3: Rolle der stromalen Knochenmarkszellen in der hämatopoetischen Stammzellnische¹³

zu den antitumoralen Effekten divergierend: So liegen für die Effekte auf das Gesamtüberleben (OS) in den von Diel¹⁵, Jaschke¹⁶ und Powles¹⁷ durchgeführten Studien zu Clodronat positive Ergebnisse vor, während die finnische Studie von Saarto¹⁸ keine Signifikanz belegen konnte. Dabei waren die Effekte in der von Powles¹⁷ publizierten Studie so ausgeprägt, dass ein OS-Benefit auch noch 8 Jahre nach Beendigung der zweijährigen Therapie nachweisbar war ($p=0,048$).

Insgesamt liegt eine Fülle an Daten vor, aus denen sich Effekte einer anti-resorptiven Therapie auf disseminierte Tumorzellen und zirkulierende Tumorzellen ableiten lassen.^{19, 20} Wie lassen sich also die widersprüchlichen Ergebnisse in der adjuvanten Gabe erklären?

Stratifikation nach Menopausenstatus als Erklärung

Offenbar spielt der Menopausenstatus (prä-/perimenopausal vs. postmenopausal) bei der Gabe von Bisphosphonaten im adjuvanten Setting eine Rolle hinsichtlich der Outcomes: Die Interaktion zwischen dem endokrinen Mikromilieu und den parakrinen Wachstumsfaktoren der Klasse TGF- β könnte eine Erklärung dafür liefern, warum Unterschiede hinsichtlich der Response in Relation zur Ovarialfunktion festgestellt worden sind.²¹ „Prämenopausale Frauen weisen hohe Östrogenspiegel auf, wobei Östrogene nur als Surrogatparameter für Inhibine und Aktive dienen, die ebenfalls abhängig vom Menstruationszyklus sind. Die Situation könnte sich im postmenopausalen Setting möglicherweise deswegen einfacher gestalten, weil die Interaktion zwischen endokrinen Hormonen und den Wachstumsfaktoren wegfällt und auf diese Weise verhindert werden könnte, dass ‚schla-

fende‘ Tumorzellen neuerlich ihre Aktivität entwickeln“, ergänze Gnant.

Tatsächlich kann bei Analyse des krankheitsfreien Überlebens der Studie AZURE – einer an sich negativen Studie – nach Menopausenstatus festgestellt werden, dass ein Therapiebenefit im postmenopausalen Setting vorliegt (adjustierte HR: 0,77; $p=0,03$).²² Dieser Benefit konnte auch für andere von Gnant als Beispiel genannte Studien und in der gross angelegten Metaanalyse der EBCTCG²³ („early breast cancer trialists collaborative group“) von >20 000 EBC-Patientinnen bestätigt werden. Dabei kristallisierte sich ein signifikant grösserer Effekt auf das Auftreten von Knochenmetastasen gegenüber der Entwicklung von Fernmetastasen an anderen Lokalisationen heraus. Summa summarum dürfte sich die Hypothese eines sog „low estrogen environment“ bestätigen. D.h., nur bei postmenopausalen Frauen – und das unabhängig davon, ob es sich dabei um einen physiologisch oder therapeutisch induzierten Postmenopausenstatus handelt –, nicht aber bei prämenopausalen Patientinnen kommen die knochenprotektiven Effekte zum Tragen und darüber hinaus geht die anti-resorptive Therapie bei diesem Patientinnenkollektiv mit einer signifikanten Reduktion der BC-bedingten Mortalität ($p=0,0004$) einher. ■

Literatur:

- ¹ <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/lucm432886.htm>
- ² Tolaney SM et al: SABCs 2014; Abstract P5-19-13
- ³ Turner N, Gross R: Nat Rev Cancer 2010; 10: 116-129
- ⁴ Elsheikh SE et al: Breast Cancer Res 2007
- ⁵ Turner N et al: Oncogene 2010; 29: 2013-2023

⁶ André F et al: ASCO 2011; Abstract #508

⁷ André F et al: Clin Canc Res 2013; 19: 3693-3702

⁸ Soria JC et al: Ann Oncol 2014; 25: 2244-2251

⁹ Davies C et al: Lancet 2013; 381: 805-816

¹⁰ Mamounas EP et al: J Clin Oncol 2008; 26: 1965-1971

¹¹ Sestak I et al: J Natl Canc Inst 2013; 105: 1504-1511

¹² Coleman R et al: J Natl Canc Inst 2012; 104: 1059-1064

¹³ Shiozawa Y et al: Leukemia 2008; 22: 941-950

¹⁴ Paget S: Lancet 1889; 133: 571-573

¹⁵ Diel IL et al: N Engl J Med 1998; 339: 357-363

¹⁶ Jaschke A et al: ASCO 2004; Abstract #529

¹⁷ Powles TJ et al: Breast Cancer Res 2006; 12: 6301s-6304s

¹⁸ Saarto T et al: Acta Oncol 2004; 43: 650-656

¹⁹ Solomayer EF et al: Ann Oncol 2012; 23: 2271-2277

²⁰ Banys M et al: BMC Cancer 2013; 13: 480. doi:10.1186/1471-2407-13-480

²¹ Wilson C et al: Cancer Treat Rev 2012; 38: 877-889

²² Coleman R et al: ECCO 2013; late breaking abstract #9

²³ Coleman R et al: SABCs 2013; Abstract S4-07

Bericht: Mag. Dr. med. Anita Schreiberhuber
Quelle: 14th St. Gallen International
Breast Cancer Conference,
18. bis 21. März 2015, Wien
■1512

Targeting bone microenvironment

Bei der St. Gallen Breast Cancer Conference, die in diesem Jahr zum ersten Mal in Wien stattfand, sprach Prof. Dr. med. Michael Gnant, Präsident der ABCSG und Vorstand der Univ.-Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien, zum Thema „Targeting bone microenvironment: clinical implications“.

Klare Zusammenhänge der Interaktionen zwischen Tumorzellen und Zellen im Knochen

In den letzten beiden Jahrzehnten konnten klare Zusammenhänge der Interaktionen zwischen Tumorzellen und Zellen im Knochen gezeigt werden, die heute für die Entstehung von Knochenmetastasen als gesichert relevant angesehen werden. Mein Vortrag im Rahmen der St. Gallen Breast Cancer Conference 2015 thematisierte das Basiswissen über die Bedeutung des sogenannten „vicious circle“, also des Teufelskreises von Tumorzellen und Knochenzellen in der Entstehung von Knochenmetastasen.

Grundsätzlich ist das Verhältnis bzw. ein allfälliges Missverhältnis zwischen knochenbauenden und knochenabbauenden Zellen, samt den Interaktionen über Botenstoffe/RANK/RANK-Ligand, auch für andere Knochenkrankungen, wie z.B. Osteoporose, verantwortlich. Im Kontext der Behandlung von frühem Brustkrebs spielt dies durch die Häufigkeit therapieinduzierter Osteoporose eine besondere Rolle. Darüber hinaus wurde anhand von Studien wie ABCSG-12 auch die „Seed and soil“-Hypothese wiederentdeckt, wonach durch eine indirekte Beeinflussung des „microenvironment“ im Knochenmark quieszente Tumorstammzellen durch die Anwendung von antiresorptiven Substanzen wie Bisphosphonaten in „dormancy“ gehalten werden könnten.

Für den Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab in der Prävention bzw. Behandlung von therapieinduziertem Knochendichteverlust existieren mittlerweile klare Guidelines, die ausser dem durch Knochenmineraldichtemessung festgestellten T-Score auch andere Risikofaktoren wie das Alter, Familiengeschichte oder Nikotinabusus einbeziehen.

Zur Frage der Metastasenprävention gab es in der Vergangenheit widersprüchliche Studienergebnisse mit ad-

juvantem Clodronat und letztlich überzeugende Evidenz durch adjuvantes Zoledronat in Studien wie ABCSG-12 und ZO-FAST. Es konnte auch gezeigt werden, dass disseminierte Tumorzellen im neoadjuvanten Setting durch die konkomitante Gabe von Zoledronat mit Chemotherapie günstig beeinflusst werden konnten.

Adjuvante Bisphosphonatherapie bei postmenopausalen Patientinnen Standard

Die insgesamt negative AZURE-Studie führte zu vorübergehender Verwirrung, es kristallisierte sich jedoch bei der zusammenschauenden Analyse aller grossen Studien rasch heraus, dass adjuvante Bisphosphonate in einer unselektierten Krankenlientel nicht gesichert wirksam sind. Bei postmenopausalen Patientinnen wurde allerdings eine übereinstimmende Metastasenreduktion von 25 bis 34% beobachtet (Tab. 1). Dies führte zur Entwicklung der sogenannten Niedrigöstrogenhypothese, wonach aufgrund

von unterschiedlichen Effekten von Östrogenen, Inhibinen und Aktivin dem Menopausenstatus bei der Effizienz der adjuvanten Bisphosphonatherapie eine entscheidende Rolle zukommt.

Zu beachten ist, dass die Wirksamkeit offenbar sowohl bei auf natürliche Weise postmenopausal gewordenen Patientinnen als auch bei an sich prämenopausalen Frauen mit hormonempfindlichem Brustkrebs, die durch ovarielle Suppressionstherapie funktionell therapeutisch postmenopausal geworden sind, in gleicher Weise besteht.

Diese Hypothese wurde mittlerweile in einer grossen Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group geprüft und verifiziert. Beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2013 wurden diese Ergebnisse von über 20 000 Brustkrebspatientinnen von Rob Coleman präsentiert. Die adjuvante Bisphosphonatherapie sollte bei (natürlich oder therapieinduziert) postmenopausalen Patientinnen gleichzeitig mit der endokrinen Behandlung zum Standard gehören. Zwei grosse Studien, ABCSG-18 und D-CARE, die den RANK-Ligand-Antikörper Denosumab in der gleichen Indikation testen, haben ihre Rekrutierung beendet und werden in der nächsten Zeit die Frage beantworten, ob die zielgerichtete Therapie auch in dieser Situation Vorteile bringt. ■



M. Gnant, Wien

© MedUni Wien/Matern

Studie	Postmenopausal DFS (95% CI)	P
AZURE (n=1041) ¹	0,75 (0,59–0,96)	0,02
ABCSG XII (n=1390) ²	0,66 (0,48–0,92)*	0,13
ZO-FAST (n=1065) ³	0,66 (0,44–0,97)	0,04
NSABP-B34 (n=2139) ⁴	0,68 (0,5–0,92)	0,013
CLODROPLAC ⁺ (n=539) ⁵	0,66 (0,49–0,93)	0,007
GAIN (n=1557) ⁶	0,75 (0,49–1,14) ^o	0,17

¹ Coleman RE et al, N Engl J Med 2011; 365: 1396–1405

² De Boer R et al, SABCS 2011, Abstract S1-3

³ Powles T et al, Breast cancer Res 2006; 8: R13

⁴ Gnant M et al, SABCS 2011, Abstract S1-2

⁵ Paterson A et al, SABCS 2011, Abstract S2-3

⁶ Mobus V et al, SABCS 2011, Abstract S2-4

* Beinhaltet Patienten >40 Jahre, die mit Goserelin behandelt wurden, kein signifikanter Effekt für Patienten <40 Jahren

^o Analysen bezogen auf das OS

^o ≥60 Jahre beim Studieneinstieg

Tab. 1: Metastasenreduktion bei postmenopausalen Patientinnen

Autor:

Prof. Dr. med. Michael Gnant
Vorstand der Universitätsklinik
für Chirurgie

Präsident der Austrian Breast &
Colorectal Cancer Study Group
(ABCSG)

Medizinische Universität Wien

E-Mail:

michael.gnant@meduniwien.ac.at

■1512

Are large prospective randomized trials obsolete in the future?

Big data is part of our everyday lives outside of oncology but there is no reason to exclude it and its responsible use from our professional lives. As important as randomized trials are to progress in our field, they cannot address every question efficiently. We now have a new tool to extend and augment traditional trial designs: Big Data.



C. A. Hudis, New York

Big Data issues

Big Data includes unprecedented collections of information, growing at high speed, and covering large proportions of the population. While medicine in general, including the specialties concerned with the care of patients with cancer, has been relatively slow to build and utilize electronic records and communication, recent changes have accelerated to the shift to this medium. As a consequence, we are now facing the possibility of being able to learn (something) from almost every interaction. With this, we may begin to catch up to the rest of the digital economy.

One issue frequently raised in the context of Big Data is the need for conventional prospective and especially randomized trials. Observers wonder if data drawn from a broad enough subset of the population could render the traditional randomized trial obsolete. As we begin to gain experience with Big Data in medicine it is becoming clear that we need not choose between one kind of data and the other. Instead, each is complementary and potentially supportive of the other. Each can enrich the results of the other leading to improved efficiency and accuracy across the research spectrum.

Breast cancer

Breast cancer is the most common cancer in women.¹ Globally it is the second most common cancer but perhaps in part due to screening and effective therapy it drops to fifth in terms of its ranking as a cause of cancer-associated death. Trials of systemic therapy for early stage disease are increasingly challenging because of (thankfully) low event rates, small differences (even if clinically important) between treatment arms, and potential for both short- and long-term toxicities requiring careful surveillance. While randomized clinical trials have been the key to massive public health advances against breast cancer, their growing inefficiencies are slow progress leading to the use of alternative approval pathways (ie, neo-adjuvant) and the exploration of novel surrogate endpoints. It is possible that Big Data could help specifically in this context. Data obtained outside of the conventional trials setting might extend observations made in clinical trials to include special populations typically or sometimes excluded (elderly, frail with co-morbidities). Exploratory projects using Big Data might suggest higher and lower yielding populations and research questions for study. This would in no way challenge the supremacy, importance, and criticality of the rando-

mized trial and its data, but it could augment and complement it productively as has been seen in cardiology using large registries.

Regulatory opportunities

A key issue in the approval of new drugs, especially perhaps in the accelerated setting, is that post-marketing testing can be slowed by the off-study availability of an exciting new agent and toxicity and adverse event reporting is generally voluntary. It could be helpful to regulators to know that a substantial portion of the post-marketing experience might be automatically captured in Big Data sets since in this situation they could then rely on the availability of more accurate efficacy and toxicity data to expand on the limited data set used for approval.

Why now?

The recent and rapid conversion of routine care from a paper-based system to an electronic one facilitates, for the first time, the use of Big Data in medicine. This is not to suggest that we have lacked earlier opportunities. But the all-encompassing data that could possibly be obtained from routine care – as opposed to that collected in traditional databases – means that we might be able to mine

and detect heretofore unseen associations and patterns.² To do this we will need new tools for data processing and analysis.

ASCO's CancerLinQ

In 2012 the American Society of Clinical Oncology demonstrated a pilot project called the Cancer Learning Intelligence Network for Quality (CancerLinQ™).³ The system is intended to aggregate and interpret data from many electronic medical records so that we can begin to learn on a routine basis from the 97% of adults who are treated outside of conventional prospective clinical trials. The demonstration project was successful and full build is currently underway. As an example of the complementary role Big Data could play, CancerLinQ was able to approximate the results of two very large trials that tested the optimal duration of adjuvant tamoxifen (five versus ten years). Again, these data do not replace the

randomized trials but they do provide additional evidence (in this case) that the trial results are believable applicable to the general population.^{4, 5} ■

Conclusions

Big Data is part of our everyday lives outside of oncology but there is no reason to exclude it and its responsible use from our professional lives. As important as randomized trials are to progress in our field, they cannot address every question efficiently. We now have a new tool to extend and augment traditional trial designs: Big Data.

Literature:

¹ International Agency for Research on Cancer, World Health Organization: *Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012*. Assessed 16 March 2015 at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

² Forte GJ et al: *American Society of Clinical Oncology, National Census of Oncology Practices: preliminary report*. *JOP* 2013; 9(1): 9-19. doi: 10.1200/JOP.2012.000826

³ Sledge GW et al: *ASCO's approach to a learning health care system in oncology*. *J Oncol Pract* 2013; 9: 145-148. 2013 doi: 10.1200/JOP.2013.000957

⁴ Gray RG et al: *aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer*. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstr 5

⁵ Davies C et al: *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial*. *Lancet* 2013; 381: 805-816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1

Author: Clifford A. Hudis, MD
 Chief, Breast Medicine Service and
 Attending Physician
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center
 Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College

Address: MSKCC/BAIC
 300 East 66th Street
 NY, NY 10065
 E-mail: hudisc@mskcc.org
 ■1512

News

Ride 4 Women



„Ride 4 Women“ ist eine einzigartige, lebensbejahende Initiative. In Form einer anspruchsvollen, 1800km langen Rennradtour durch 7 Länder Europas soll Bewusstsein für Frauenkreberkrankungen wie Eierstock-, Gebärmutterhals-, Gebärmutter- und Scheidenkrebs geschaffen werden, um Frauen zu einem aktiven und gesunden Lebensstil zu motivieren.

In Kooperation mit der Krebshilfe Österreich und der ESGO (Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie) unterstützt „Ride 4 Women“ durch Spendenaktionen verschiedenste Projekte von an Krebs erkrankten Frauen.

„Ride 4 Women“ hilft aktiv mit, Todesfälle im Zusammenhang mit Frauenkreberkrankungen zu reduzieren bzw. zu verhindern und die Le-

bensqualität während einer Kreberkrankung zu verbessern!



Machen Sie aktiv mit und reden Sie mit Verwandten und Freundinnen über:
www.ride4women.com oder
www.facebook.com/ride4women

„Ride 4 Women“ stützt sich auf 5 Säulen:

- 🌀 Frauenkrebs-Aufklärung
- 🌀 Regelmässige Vorsorgeuntersuchungen
- 🌀 Körperliche Aktivität
- 🌀 Gesunde Ernährung
- 🌀 Finanzielle Unterstützung an Krebs erkrankter Frauen

Be active – choose life! ■

Weitere Informationen:
 Brands Minds Media Communication GmbH
 Mag. Mario Szvetits
 Inkustrasse 1-7/3/2. OG
 3400 Klosterneuburg
 Tel.: +43/2243/208 98
 Fax: +43/2243/208 98-15
 E-Mail: office@ride4women.com
 Web: www.ride4women.com

Neoadjuvante Chemotherapie

Relevante Faktoren für eine optimale Operationsplanung

Die Realisierbarkeit einer brusterhaltenden Operation zählt zu den Intentionen bei der Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie. Obwohl durch die Anwendung von innovativen Schemata immer höhere pCR-Raten erzielt werden können, ist die Mastektomierate immer noch alarmierend hoch. Für die individualisierte Planung und Durchführung einer sicheren Operation ist die enge interdisziplinäre Kooperation von höchster Relevanz.



P. Dubsy, Wien

Rolle der NACT aus Chirurgen- bzw. Onkologen-Perspektive

Die Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) stellt sowohl bei lokal fortgeschrittenem als auch primär operablem Mammakarzinom eine Standardoption dar. Die Intention besteht dabei für den internistischen Onkologen in der Hoffnung, durch eine frühzeitige Therapie der Mikrometastasen noch vor Durchführung einer chirurgischen Tumorentfernung das Überleben zu verlängern. Fakt ist allerdings, dass die Rezidivraten und das Gesamtüberleben (OS) bei NACT mit jenen bei adjuvanter Therapie vergleichbar sind. Weitere Argumente, die für eine NACT-Verabreichung sprechen, sind die Identifikation von Substanzen bzw. Therapieregimes, die zu erhöhten Responderaten führen, und die Hoffnung, zwischen dem Ausmass der pathologisch kompletten Response (pCR) und dem OS eine Korrelation herstellen zu können. Diese Hoffnungen wurden vor allem bei aggressiven Arten von Brustkrebs erfüllt: Die Raten an kompletten Remissionen konnten etwa bei tripelnegativen Karzinomen durch den Einsatz von Taxanen verdoppelt werden. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren konnte der Einsatz der dualen

HER2-Blockade die pCR-Raten verdoppeln. Bei beiden Subtypen von Brustkrebs korreliert die pCR auch sehr gut mit dem Gesamtüberleben.¹ Nicht unwichtig in diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache, dass die FDA im Jahr 2012 die pCR-Ergebnisse in der NACT als Entscheidungskriterium für eine beschleunigte Zulassung einer Substanz akzeptiert hat.²

Aus Chirurgen-Perspektive besteht die Intention, durch Gabe einer NACT eine umfassende Schrumpfung von Tumor und Lymphknoten zu erzielen, um dadurch die Mastektomierate und die Zahl an erforderlichen axillären Dissektionen zu reduzieren. Diese Verbesserung des Brusterhalts und die Verminderung der Dissektionen sind auch tatsächlich in fast allen entsprechenden Literaturstellen belegt.

Die Ergebnisse aus neueren grossen und randomisierten Studien zeigen allerdings die ernüchternde Tatsache, dass trotz zunehmend hoher pCR-Raten kein weiterer Anstieg in der Rate an brusterhaltenden Operationen (BCT) zu verzeichnen ist. So wurde in der Studie NeoALTTO unter Trastuzumab plus Lapatinib versus Trastuzumab als Monotherapie die pCR-Rate auf 51% verdoppelt; davon wurden jedoch nur 28% (Trastuzumab-

Arm) bzw. 26% (Kombinationsarm) jener Frauen, die bei Diagnose als Kandidatinnen für eine Mastektomie eingestuft worden waren, einer BCT zugeführt. Es zeigt sich also in dieser Studie wie auch etwa in NSABP-27, dass trotz Verdopplung der pCR-Rate keine Verbesserung der Brusterhaltung erzielt wurde.³

Diese etwas ernüchternde Datenlage gibt Anlass, die konkrete Datenlage hinsichtlich der Lokalrezidivraten nach NACT sowie die konkreten chirurgischen Methoden zu prüfen.

Datenlage

Die Daten zu den Outcomes nach einer NACT stammen hauptsächlich aus retrospektiven Analysen.

Mieog et al⁴ haben eine Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 5500 Patientinnen mit primär operablem Mammakarzinom durchgeführt, die zu NACT plus Operation oder zur initialen Operation plus adjuvanter CT randomisiert worden sind. Das OS war in beiden Gruppen vergleichbar. In der neoadjuvanten Gruppe war die Mastektomierate geringer, ohne dass die lokale Kontrolle dadurch beeinträchtigt wurde. Die nicht signifikante höhere lokoregionäre Rezidivrate (LRR) in der neoadjuvanten Gruppe

führen die Autoren auf die Tatsache zurück, dass in drei Studien bei einem substanziellen Anteil der Patientinnen im NACT-Arm nach der CT keine Operation durchgeführt worden ist. Nach Ausschluss von Studien, in denen die Patientinnen nach dem Downstaging lediglich eine Radiotherapie erhalten hatten, wurde eine deutliche Reduktion der LRR festgestellt. Insgesamt kann demnach keine eindeutige Risikodifferenz zwischen den beiden Strategien neoadjuvant versus adjuvant konstatiert werden.

Auch in der von Mittendorf et al⁵ durchgeführten retrospektiven Analyse von 2983 Patientinnen wurde die Durchführung einer NACT nach Anpassung um nachteilige Faktoren (fortgeschrittenere Erkrankung, ungünstige klinisch-pathologische Merkmale) nicht als Faktor mit relevantem Einfluss auf die LRR identifiziert. Die 10-Jahres-LRR betrug in der NACT-Gruppe 10% und in der Gruppe mit primärer OP 6%. Als Risikofaktoren für ein lokales Rezidiv wurden die folgenden Parameter identifiziert: Alter <50 Jahren, Stadium III, G3, ER-Negativität, ER-Positivität ohne Erhalt einer endokrinen Therapie, multifokale Erkrankung und positive Tumorränder. Unabhängig von der Art der Vorgehensweise (primäre OP vs. OP nach NACT) fand sich bezüglich

der LRR bei Durchführung einer BCT eine direkte Korrelation zwischen Tumorbiologie und Krankheitsstadium bei Diagnose.

Nachdem der Effekt der Tumorfokalität auf die LRR nach einer NACT bis dato nicht grundlegend untersucht worden ist, haben Ataseven et al⁶ 6134 Mammakarzinompatientinnen aus den Studien GeparTrio, GeparQuattro und GeparQuinto mit operablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren retrospektiv nach Vorliegen einer unifokalen (1 Läsion; n=4733 [77,1%]), einer multifokalen (≥2 Läsionen in einem Quadranten; n=820 [13,4%]) bzw. einer multizentrischen (≥1 Läsion in ≥2 Quadranten; n=581 [9,5%]) Erkrankung klassifiziert. Die entsprechenden pCR-Raten betrugen 19,4, 16,5 bzw. 14,4%. Eine BCT nach der NACT konnte bei 71,6, 58,5 bzw. 30% der Patientinnen durchgeführt werden. Die Kernaussage dieser Untersuchung liegt darin, dass zwar im Allgemeinen Patientinnen mit multizentrischen Tumoren die höchsten LRR aufgewiesen haben, allerdings das lokalrezidivfreie Überleben von Patientinnen mit multizentrischen Tumoren gegenüber dem von jenen mit uni- bzw. multifokalen Tumoren nicht kürzer war, wenn eine pCR erzielt oder eine BCT durchgeführt worden war (Abb. 1 und 2).

Aus diesen Ergebnissen kann der Schluss gezogen werden, dass die Durchführung einer NACT mit nachfolgender BCT zu keiner Erhöhung des lokalen Versagens führt und dass zurzeit keine Subgruppe identifiziert werden kann, die für eine BCT primär nicht infrage kommen würde, sofern eindeutig tumorfreie Ränder bei der BCT bestätigt worden sind.

BCT – wesentliche Voraussetzungen

Ein erfolgreiches operatives Management, bei dem eine BCT anvisiert wird, umfasst zwei Hauptziele: die Resektion innert der neu definierten Tumorränder und/oder die operative Beurteilung im Sinne einer Bestätigung der histopathologischen Diagnose einer pCR. Unter diesen Voraussetzungen stellt die BCT keinen Risikofaktor für ein Lokalversagen dar. Im Falle des Nachweises einer pCR sollte die Durchführung einer Mastektomie in jedem Fall vermieden werden. Darüber hinaus wird bei der BCT angestrebt, ein für die Patientin akzeptables kosmetisches Ergebnis zu erzielen. Neben anderen internationalen Fachgesellschaften spricht sich die SSO-ASTRO (Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology) dafür aus, dass die Abwesenheit von Tumor am Resektionsrand („no tumor on ink“)

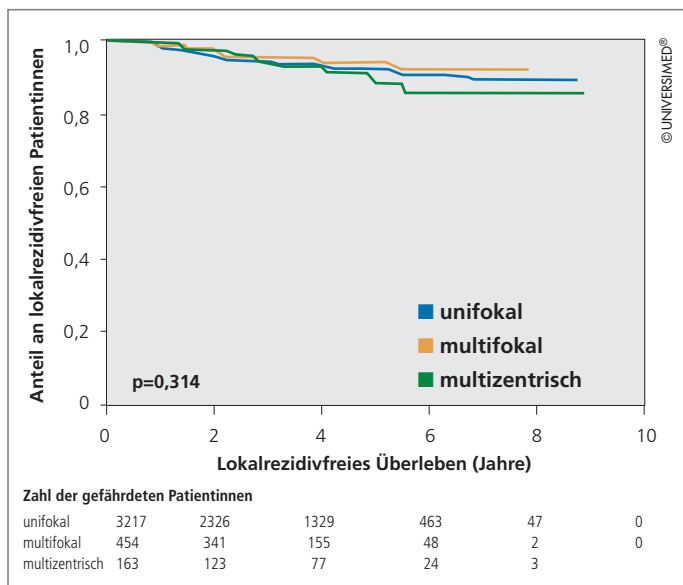


Abb. 1: Lokalrezidivfreies Überleben gemäss unifokalen, multifokalen und multizentrischen Mammakarzinomen bei Durchführung einer brusterhaltenden Operation⁶

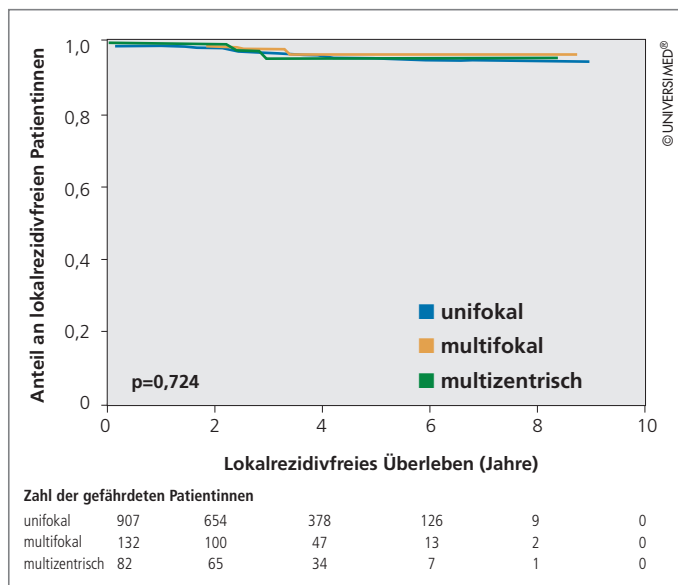


Abb. 2: Lokalrezidivfreies Überleben gemäss unifokalen, multifokalen und multizentrischen Mammakarzinomen bei Nachweis einer kompletten pathologischen Response nach einer neoadjuvanten Chemotherapie⁶

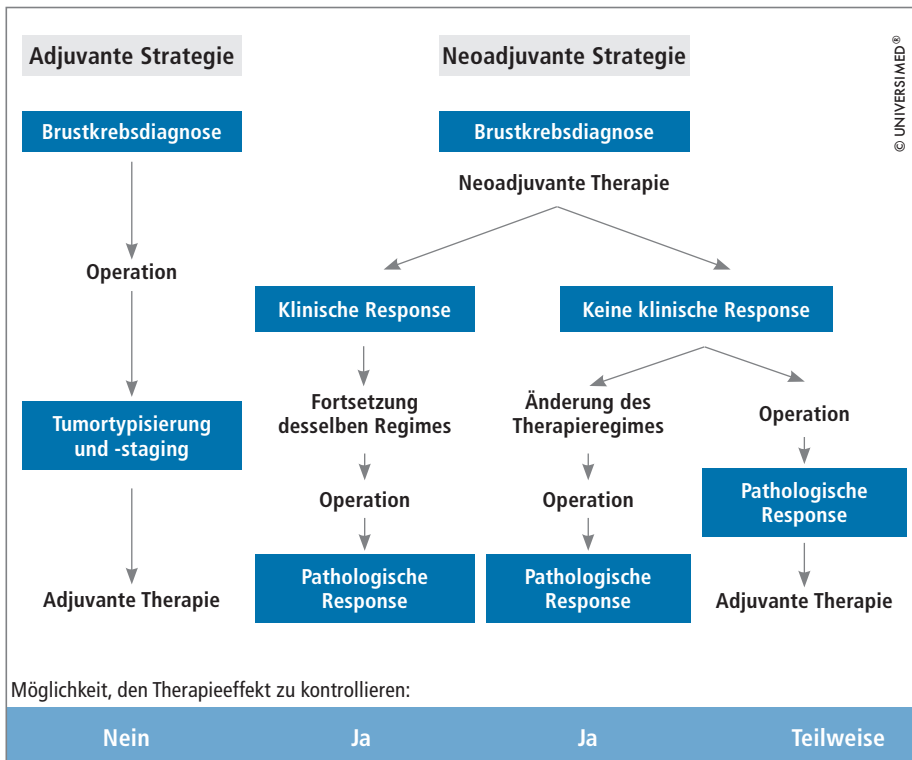


Abb. 3: Anwendung einer Chemotherapie in der Behandlung von Mammakarzinomen: adjuvante vs. neoadjuvante Strategien.⁸ Die blauen Kästchen weisen auf Zeitpunkte hin, zu denen Biopsien zur Kontrolle des Therapieeffekts entnommen werden können

unabhängig von der Grösse des Resektionsrandes als Standard ausreichend ist, um eine niedrige LRR zu gewährleisten. Im spezifischen Fall der NACT bevorzugen wir allerdings eine Reexzision, sofern eine multifokale residuale Erkrankung vorliegt und die tumorfreien Rändern <2mm betragen.⁷

Drei Zeitpunkte entscheidend für die OP-Planung

Drei Punkte sind relevant, um die Sicherheit einer Operation nach Durchführung einer NACT zu gewährleisten: 1) die umfassende diagnostische Beurteilung, 2) die Responsebeurteilung, die für die chirurgische Planung ausschlaggebend ist, sowie 3) die Anwendung von prä- und intraoperativen Tools, um die Operation zu lenken und repetitive Operationen aufgrund von inkompletten Resektionen weitestgehend zu vermeiden.³ Zwischen Zeitpunkt 1 und 2 sollte eine Early-Response-Beurteilung erfolgen, um eine Progression ausschliessen zu können. (Abb. 3).⁸

Diagnostische Beurteilung

Mehrere Parameter fliessen in die Entscheidung ein, um die Realisier-

barkeit einer BCT bei Diagnosestellung beurteilen zu können. Dazu zählen die Ratio Brust-/Tumorgrosse, das Vorliegen einer Multifokalität und/oder einer extensiven intraduktalen Komponente, von Mikrokalzifikationen, lobuläres vs. duktales Karzinom und Tumorbiologie (ER- und HER2-Status, Grading) sowie die Patientenerwartung. In Zuge der diagnostischen Verfahren essenziell ist zusätzlich zur Tumorbiologie eine exakte Dokumentation bei Vorliegen von Mikrokalzifikationen und/oder einem (extensiven) intraduktalen Carcinoma in situ.

Der Einsatz von Clips im Zuge der Entnahme von Biopsien ist heutzutage zwecks Definition der präzisen Läsionslokalisationen unverzichtbar und dient dazu, das zu resezierende Volumen zum Zeitpunkt der Operation zu minimieren.

Eine der Herausforderungen, mit denen wir aufgrund der Entwicklung vieler, moderner bildgebender Verfahren konfrontiert sind, besteht in der Korrelation der Läsionen innert der Ergebnisse der angewandten radiologischen Modalitäten.⁹

Marinovich et al¹⁰ haben eine Metaanalyse von 19 Studien (>900 Patien-

tinnen) zum Vergleich der Ergebnisse zur residualen Tumorgrosse zwischen MRI („magnetic resonance imaging“) und anderen bildgebenden Verfahren bzw. der histopathologischen Befundung nach NACT durchgeführt. Der Fokus lag dabei auf Studien, in denen ein direkter Vergleich zwischen bildgebenden Verfahren und der pathologischen Befundung vorgenommen worden war. Aus den gepoolten Daten zu den mittleren Unterschieden (MD) zwischen Histologie und MRI geht eine Tendenz zu einer geringfügigen Überbewertung von 0,1cm in der MRI hervor. Die gepoolten Ergebnisse für die LOA („limits of agreement“) bei der pathologischen Befundung lagen zwischen -4,2 und +4,4cm der MRI-Messungen, was auf eine substantielle Diskordanz zwischen den beiden Verfahren hinweisen könnte.

Vergleiche innert der Studien zwischen MRI versus Ultraschall (US), klinischer Brustuntersuchung (CBE) und Mammografie zeigten – bis auf eine Studie – ähnliche geringfügige Tendenzen für eine Überbewertung sowohl durch die MRI (0,16cm) als auch für den US (0,06cm). Ausserdem zeigte die MRI eine grössere Überein-

stimmung mit der histologischen Beurteilung der residualen Tumorgrosse als die Mammografie oder die CBI. Loo et al¹¹ haben eine Untersuchung zu den pCR-Ergebnissen unter NACT gemäss MRI-Evaluierung durchgeführt. Dabei wurde eine Differenzierung nach Brustkrebssubtyp (tripelnegativ, HER2-positiv und ER-positiv/HER2-negativ) vorgenommen: In der nach der NACT durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnte eine signifikante Korrelation zwischen der residualen Tumorgrosse und den MRI-Ergebnissen (Veränderung des grössten Durchmessers, repräsentiert durch die Kontrastaufnahme-Kinetik im Vergleich zu Baseline) bei tripelnegativen ($p < 0,001$) und HER2-positiven ($p < 0,05$) Tumoren verzeichnet werden. Auf ER-positiv/HER2-negative Mammakarzinome trafen diese Ergebnisse nicht zu. Basierend auf diesen Ergebnissen kann die MRI-Untersuchung sicher

nicht das Schlüsselement für eine optimale chirurgische Planung darstellen. Auf diagnostischer Ebene wird eine Kombination bestehend aus Mammografie, US und klinischer Untersuchung wahrscheinlich eine für die Operationsplanung ausreichende Responsebeurteilung ermöglichen. Um ein individuelles und sicheres chirurgisches Management zu realisieren, kommt dabei der interdisziplinären Kooperation oberste Priorität zu. ■

⁷ Moran MS et al: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 553-564
⁸ Kümmel S et al: *Br J Surg* 2014; 101: 912-924
⁹ Thomassin-Naggara I et al: *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 881-93
¹⁰ Marinovich ML et al: *Br J Cancer* 2013; 109: 1528-1536
¹¹ Loo CE et al: *J Clin Oncol* 2011; 29: 660-666

Autor:
 Prof. Dr. med. Peter Dubsky
 Univ.-Klinik für Chirurgie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: peter.dubsky@meduniwien.ac.at

Quelle: 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference, Session 9: Areas of controversy in surgery of early breast cancer, in special populations; Vortrag „Surgical management of the breast after neoadjuvant chemotherapy“, 18.–21. März 2015, Wien ■1512

Literatur:

¹ Cortazar P et al: *Lancet* 2014; 384: 164-72
² <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
³ Criscitiello C et al: *ESMO* 2012; Abstract #2470_PR
⁴ Mieog JSD et al: *Br J Surg* 2007; 84: 1189-1200
⁵ Mittendorf EA et al: *Ann Surg* 2014; 257: 173-179
⁶ Ataseven B et al: *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1118-1127



JAHRESTAGUNG

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie

www.haematologie-onkologie-2015.com

**2015
 BASEL**

9.–13. Oktober

Schwerpunktt Themen:

Hämatologie

- Chronische Lymphatische Leukämie
- Indolente Lymphome
- Multiples Myelom
- Myeloproliferative Erkrankungen

Onkologie

- Gastrointestinale Tumore
- Mammakarzinom
- Lungenkarzinom

Querschnittsthemen

- Immuntherapie
- Gerinnung
- Medizinische Ethik
- Stammzellbiologie

Mit **Pflegetagung** am **10./11. Oktober 2015**

und **Studententag** am **10. Oktober 2015**

Veranstalter und Gesamtorganisation

DGHO Service GmbH
 Alexanderplatz 1
 10178 Berlin

Tel.: +49 (0) 30 2787 6089 -14 / -30 / -37
 Fax: +49 (0) 30 2787 6089 -18
 E-Mail: jahrestagung2015@dgho-service.de

KONGRESSPRÄSIDENT

Dr. med. Martin Wernli, Aarau · Schweiz

WISSENSCHAFTLICHE SEKRETÄRE

Prof. Dr. Mario Margetz, Hämatologie
 Prof. Dr. Christoph Mamot, Medizinische Onkologie

TAGUNGSORT

Congress Center Basel · Messeplatz 21 · 4058 Basel, Schweiz



Anmeldung unter:
www.haematologie-onkologie-2015.com
 Menüpunkt „Registrierung“

**Frühbuchertarif bis
 30. Juni 2015**



14th St. Gallen Breast Cancer Conference in Wien: Sitzung des Panels

14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015

Therapieempfehlungen beim frühen Mammakarzinom aktualisiert

Rund 3500 Mammakarzinomexperten der verschiedensten Disziplinen – Grundlagenforscher, Gynäkologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Vertreter von Patientenorganisationen – besuchten die 14. Internationale Brustkrebskonferenz, die in diesem Jahr zum ersten Mal nicht in St. Gallen, sondern in Wien stattfand. Am letzten Kongresstag wurde – wie nun bereits seit mehr als 30 Jahren – der interdisziplinäre Konsensus zum Management des frühen Mammakarzinoms erarbeitet.

Das Expertenpanel der 14. Internationalen St. Gallerer Brustkrebskonferenz, das einen Konsensus zum Management des frühen Mammakarzinoms erarbeitete, umfasste in diesem Jahr 45 Mitglieder aus 16 Ländern. Wie der Vorsitzende Prof. Eric Winer, Boston, betonte, wurden im Rahmen der Konsensuskonferenz überwiegend kontroverse Aspekte der Brustkrebstherapie abgehandelt (Tab. 1). Er wies ausserdem darauf hin, dass die

in Wien erarbeiteten Therapieempfehlungen nicht den Anspruch haben, für alle Brustkrebspatientinnen zu gelten. „Es gibt immer Ausnahmesituationen, in denen individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden müssen“, so Winer.

Erste Abstimmungen per Handzeichen

Die ersten Fragen zum Themenbereich Operation, z.T. auch zur Bestrahlung,

mussten aufgrund technischer Probleme wie in alten Zeiten per Hand abgestimmt werden. Hier werden die Empfehlungen im Detail daher erst nach der Publikation in „Annals of Oncology“ vorliegen. Laut Mehrheitsvotum des Panels ist der Tumor dann im Gesunden entfernt, wenn das Karzinom histologisch den Resektionsrand nicht erreicht („no ink on tumor“). Auch in besonderen Konstellationen, z.B. bei ungünstiger Tu-

morbilogie, Frauen <40 Jahren oder Vorliegen von DCIS-Komponenten, wurden weitere Schnittränder nahezu einstimmig als nicht notwendig erachtet. Bei multifokalen und multizentrischen Tumoren hält die Mehrheit der Experten die brusterhaltende Operation ebenfalls für möglich. Voraussetzungen sind allerdings tumorfreie Schnittränder und eine anschließende Ganzbrustbestrahlung. Die meisten Experten halten eine Sentinellymphknotendisektion nach neoadjuvanter Chemotherapie für ausreichend. Bei einem positiven Sentinellymphknoten darf allerdings nicht auf die Axillausräumung verzichtet werden.

Neue Bestrahlungstechniken

Laut überwiegender Panelmeinung ist eine Teilbrustbestrahlung bei Patientinnen, die nach internationalen Leitlinien (ESTRO, ASTRO) für ein solches Vorgehen geeignet sind, möglich. Bei Patientinnen, die in den Leitlinien als intermediär eingestuft werden, wurde die partielle Bestrahlung dagegen eher abgelehnt. Grundsätzlich befürworten die Experten diese Art der Radiatio vor allem bei Patientinnen mit günstiger Tumorbiologie. Die hypofraktionierte Bestrahlung ist nach Mehrheitsmeinung des Panels bei Patientinnen >50 Jahre ohne neo-

adjuvante Chemotherapie und ohne Lymphknotenbefall ebenso wie bei jüngeren Patientinnen durchaus eine Option. Anders dagegen bei Frauen nach vorheriger Chemotherapie und mit positivem Nodalstatus: Hier sah das Panel mehrheitlich keine Indikation für eine Hypofraktionierung. Bei nodal-negativen Patientinnen nach brusterhaltender Operation ist die alleinige Bestrahlung der Brust nach überwiegender Ansicht des Panels ausreichend. Bei positivem Nodalstatus sollten vorzugsweise auch die regionalen Lymphknoten, nicht aber die Mammaria-interna-Lymphknoten nachbestrahlt werden. Nach Mastektomie halten die meisten Experten eine Nachbestrahlung im Falle grosser Tumoren (≥5cm) und mehrerer positiver Lymphknoten ebenso wie bei ungünstigem pathohistologischem Befund für unverzichtbar. Dagegen kann bei mastektomierten Patientinnen mit nur 1–3 befallenen Lymphknoten auf die Radiatio verzichtet werden. Auch bei Patientinnen mit positivem Sentinellymphknoten ohne axilläre Dissektion plädierten einige Experten für eine Nachbestrahlung. Im Falle einer Nachbestrahlung votierten 41% der Experten für die Radiatio von Thoraxwand und regionalen Lymphknoten, 16% zusätzlich auch für die der Mammaria-interna-Lymphknoten. Erfolgte direkt post-

operativ eine Brustrekonstruktion, sollten Thoraxwand und regionale Lymphknoten nachbestrahlt werden, erklärten 62% der Panelmitglieder. 38% der Experten halten dies jedoch nur bei ungünstigem pathohistologischem Befund für erforderlich. Das strahlentherapeutische Vorgehen nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie sollte sich nach dem Tumorstadium vor der systemischen Therapie richten, erklärten gut zwei Drittel des Panels. Etwa ein Viertel der Experten erachtet jedoch auch das Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie als wichtig für die Indikationsstellung zur Radiatio.

Subtypisierung von Tumoren

Wie bereits vor zwei Jahren fokussierte man sich beim Themenbereich Pathologie auf die Abgrenzung zwischen dem Tumorsubtyp Luminal A und dem prognostisch ungünstigeren Luminal B. 78% der Experten treffen diese Unterscheidung anhand von Östrogen- und Progesteronrezeptor sowie Ki-67. Bei Letzterem sind allerdings Kenntnisse über die Werte des pathologischen Labors vor Ort unverzichtbar. Gut ein Drittel der Experten (36%) setzt den Schwellenwert für Ki-67 zur Definition des Luminal-B-Subtyps bei 20–29% an. Immerhin 20% der Panelmitglieder halten die Ki-67-Bestimmung für die Differenzierung zwischen Luminal A und Luminal B nicht für geeignet. Die Ermittlung des Tumorsubtyps allein anhand von Gentests wie PAM50 oder MammaPrint® wird von zwei Dritteln der Panelmitglieder abgelehnt. Auch erklären 60% des Panels, dass man trotz des Vorhandenseins von Multigen-Tests zur Risikoklassifizierung nicht auf die Subtypisierung verzichten kann. Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) werden von 45% der Experten als Prognosefaktoren beim tripelnegativen (TNBC) und HER2-positiven Brustkrebs gewertet. 55% allerdings verneinten diese Frage. Auch haben TIL derzeit für 90% der Experten noch keinen Stellenwert als prädiktiver Marker bei Therapieentscheidungen im klinischen Alltag.

Kontroverse Themenblöcke auf der Konsensuskonferenz
Chirurgie: Operation des Primärtumors, nach neoadjuvanter Chemotherapie
Radiatio: partielle Brustbestrahlung, hypofraktionierte Bestrahlung, Lymphknotenbestrahlung, Bestrahlung nach Mastektomie, nach neoadjuvanter Chemotherapie
Pathologie: Luminal A, Luminal B
Multigen-Signaturen: Oncotype DX® RS, MammaPrint 70®, PAM50 ROR, EndoPredict®, Breast Cancer Index
Endokrine Therapie: prämenopausal, postmenopausal, Dauer
Chemotherapie: Indikationen, Luminal A, Luminal B, HER2-positiv, TNBC
Anti-HER2-Therapien
Neoadjuvante systemische Therapie: HER2-positiv, TNBC, Luminal, endokrine Therapie
Bisphosphonate
Besondere Patientengruppen: Ältere, Jüngere, Hochrisikomutationen, Brustkrebs in der Schwangerschaft

Tab. 1



© Dr. med. Katharina Amrhein

Dagegen gewinnen Multigen-Signaturen bei der Indikationsstellung für eine Chemotherapie bei Luminal-Tumoren immer mehr an Bedeutung. Abgestimmt wurde über Oncotype DX[®], MammaPrint 70[®], den PAM50 Risk of Recurrence (ROR) Score, EndoPredict[®] und den Breast Cancer Index. All diese Tests liefern nach überwiegender Meinung der Experten bei Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren und starker Hormonrezeptor(HR)- und/oder Ki-67-Expression klinisch relevante Informationen zur frühen Prognose in den ersten fünf Jahren (60–93% Zustimmung). Der prognostische Stellenwert der Gensignaturen für die Jahre 5–10 wird dagegen zurückhaltend bewertet: Hier stimmten nur 18–44% mit „ja“. Für 81% der Experten liefert Oncotype DX[®] zudem zusätzliche relevante Informationen für die Indikation zur Chemotherapie. Bei den übrigen Tests fiel die Zustimmung zu dieser Frage mit 38% für den PAM50 ROR Score, 35% für MammaPrint 70[®], 24% für EndoPredict[®] und 10% für den Breast Cancer Index geringer aus. Die positive Einschätzung von Oncotype DX[®] bei dieser Frage entspricht der aktuellen Datenlage, erklärte Prof. Dr. med. Nadia Harbeck, München, als Panelmitglied im Anschluss an die Konsensuskonferenz.

Endokrine Therapie in der Prämenopause ...

Die Datenlage zur endokrinen Therapie prämenopausaler Patientinnen hat sich durch die Ergebnisse der Studien SOFT und TEXT verändert. Initial stimmten die Panelmitglieder über zwei typische Fallbeispiele in dieser Situation ab. Bei der 42-jährigen, nodal-negativen und nicht zytostatisch vorbehandelten Patientin mit einem T1-Tumor vom Grad 2 votierte die Mehrheit (85%) für die alleinige Tamoxifen-Therapie. Dagegen stimmten die Experten bei der 34-jährigen nodal-positiven Patientin mit einem T1-Tumor vom Grad 3 ohne Amenorrhö nach adjuvanter Chemotherapie ganz überwiegend (70%) für die ovarielle Suppression (OFS) plus Exemestan, weitere 23% für die OFS plus Tamoxifen.

Den im Vergleich zu früheren Jahren zunehmenden Stellenwert der OFS spiegeln auch die weiteren Voten wider: Für 81% sind junges Alter (≤ 35 Jahren), für 90% der Befall von ≥ 4 Lymphknoten und für 74% ein prämenopausaler Östrogenspiegel nach adjuvanter Chemotherapie wichtige Determinanten für die zusätzliche OFS. Weniger eindeutig waren die Voten bei Tumoren vom Grad

3 und hohem Risikoscore im Multigen-Test mit 56% bzw. 60% Zustimmung. Die Kombination eines Aromatasehemmers (AI) mit der OFS bejahte die Mehrzahl der Experten (93%) bei einem Befall von ≥ 4 Lymphknoten. 60% stimmten für den AI anstelle von Tamoxifen bei jungen Frauen (≤ 35 Jahren), 57% bei G3-Tumoren und 44% im Falle prämenopausaler Östrogenwerte nach Chemotherapie. Einen hohen Risikoscore im Multigen-Test betrachten 66% als Argument für die Kombination aus AI und OFS. Grundsätzlich wird inzwischen bevorzugt ein AI mit der OFS kombiniert (59% der Experten). Nur 37% votierten für Tamoxifen.

... und in der Postmenopause

In der Postmenopause wird die adjuvante Therapie mit Tamoxifen für einige Patientinnen weiterhin von gut zwei Dritteln der Panelisten als adäquat betrachtet. Der AI sollte hauptsächlich bei Hochrisikopatientinnen mit Befall von ≥ 4 Lymphknoten (98% ja), HER2-positivem Tumor (71% ja) und G3-Tumor oder hohem Ki-67-Wert (68% ja) zum Einsatz kommen. In diesem Hochrisikokollektiv sollte die AI-Therapie nach Ansicht von 96% der Experten upfront gestartet werden. Drei Viertel schlossen jedoch einen Switch zu Tamoxifen nach zwei Jahren nicht aus.

Prä- und postmenopausale Hochrisikopatientinnen sollten eine erweiterte endokrine Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen erhalten. Bei prämenopausalen Patientinnen mit Befall von ≥ 4 Lymphknoten bejahten dies 100%, bei G3-Tumor oder hohem Ki-67-Wert 74% der Experten. Ähnlich fielen diese Abstimmungen auch bei den postmenopausalen Patientinnen aus (95% bzw. 77%). Die OFS in der Prämenopause sollte laut Mehrheit des Panels fünf Jahre lang durchgeführt werden (57% ja).

Nach fünfjähriger Switch-Therapie mit Tamoxifen gefolgt vom AI sollte der AI nach Meinung von 55% der Panelisten weitere drei Jahre, d.h. bis zu einer Gesamtdauer der AI-Therapie von fünf Jahren, verabreicht werden. Haben die Patientinnen dagegen bereits eine fünf-

jährige AI-Therapie erhalten, empfiehlt nur eine Minderheit die weitere Gabe von Tamoxifen (27%) oder eines AI (38%) über zusätzliche 3–5 Jahre.

Indikationen für die Chemotherapie

Als relative Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie wertet das Panel die hohe Tumorlast mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten (95% ja), eine ungünstige Histologie (G3-Tumor: 97% ja), einen hohen Ki-67-Wert (75% ja), eine starke Lymphgefässinvasion (68% ja) sowie eine geringe HR-Expression (81% ja). Bei jungen Frauen (<35 Jahren) und generell bei Lymphknotenbefall sehen hingegen nur 42% bzw. 39% der Experten die Indikation zu einer Chemotherapie.

88% der Panelisten bejahten die Aussage, dass Tumoren mit dem Phänotyp Luminal A weniger gut auf eine Chemotherapie ansprechen. Selbst bei hohem, anhand der Tumorgrosse definiertem Risiko plädierte die Mehrheit (64%) gegen die zusätzliche zytostatische Therapie bei diesem Tumorsubtyp. Lediglich bei ≥ 4 positiven Lymphknoten empfahlen 91% der Experten eine zusätzliche Chemotherapie.

Auch Patientinnen mit Luminal-B-Tumoren müssen nicht obligat zytostatisch behandelt werden. So kann bei niedrigen Werten im Oncotype DX[®] (95% ja), im MammaPrint[®] (72% ja), im PAM50 ROR (83% ja) und im EndoPredict[®] (70% ja) auf die Chemotherapie verzichtet werden. Nur bei zusätzlichen Risikoindikatoren empfahlen 95% der Experten die zusätzliche zytostatische Therapie. Diese sollte dann nach Meinung von rund 80% der Panelisten Anthrazykline und Taxane enthalten. Bei Hochrisikopatientinnen votierten 57% für eine dosisdichte Therapie unter G-CSF-Support.

TNBC: Platin weiterhin kein genereller Standard

Bei TNBC-Patientinnen bleiben anthrazyklin- und taxanhaltige Regimes für die grosse Mehrheit (92%) weiterhin Standard. 93% der Panelmitglieder lehnen Platinregimes generell für alle TNBC-Patientinnen ab. Bei Pa-

tientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation war das Panel uneins: 58% votierten für, 37% gegen den Einsatz platinbasierter Regimes in diesem Kollektiv. 78% der Experten betrachten ein Regime mit Anthrazyklin gefolgt von Taxan bei TNBC-Patientinnen mit BRCA-Mutation grundsätzlich als gerechtfertigt. Eine dosisdichte Chemotherapie per se bei TNBC-Patientinnen wurde überwiegend verneint (53% nein).

Bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs sprach sich die Mehrheit für anthrazyklinhaltige (89% ja) und taxanhaltige Regimes (97%) aus. Dabei sollte Trastuzumab gleichzeitig mit dem Taxan verabreicht werden (97% ja). Anti-HER2-Therapie und Chemotherapie sind ab dem Stadium T1b indiziert (81% ja; T1c: 100%). Bei Patientinnen mit HER2-positiven T1-Tumoren sprachen sich 58% für den Einschluss eines Anthrazyklins in die Chemotherapie aus. Die Kombination Paclitaxel plus Trastuzumab ist für 87% eine sinnvolle Option, insbesondere bei T1b-Tumoren. Die duale HER2-Blockade mit Trastuzumab plus Pertuzumab bzw. plus Lapatinib wird von der Mehrheit der Panelmitglieder (80% bzw. 92%) derzeit bei Patientinnen mit HER2-positiven T2-Tumoren nicht empfohlen.

Neoadjuvante Therapie

In der primär systemischen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms fanden sequenzielle Regimes mit Anthrazyklin gefolgt von Taxan plus Anti-HER2-Therapie ebenso wie taxanhaltige Regimes mit Trastuzumab plus Pertuzumab grosse Akzeptanz (97% bzw. 73% ja). Die Therapie mit platinhaltigen Regimes wurde nahezu einstimmig abgelehnt (91% nein). Über Regimes für die primär systemische Therapie des TNBC wurde analog zur adjuvanten Therapie abgestimmt: Standard sind sequenzielle Regimes mit Anthrazyklin und Taxan (95% ja). Für nab-Paclitaxel gefolgt von Anthrazyklin sprachen sich nur 23% der Panelmitglieder aus. Platinhaltige Regimes wurden auch in der Neoadjuvanz überwiegend abgelehnt (75% nein).

Die meisten Experten votierten gegen eine neoadjuvante Therapie für die Mehrheit der Luminal-A-Tumoren (nur 5% ja). Bei Luminal-B-Tumoren sprachen sich 38% der Panelisten dafür aus, die Chemotherapie als Option bei der Mehrheit betroffener Patientinnen zu diskutieren. Fast 90% sehen die neoadjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin responsivem Tumor als sinnvolle Option an. Sie sollte längerfristig über 4–8 Monate bzw. bis zum maximalen Ansprechen durchgeführt werden (je 43% ja).

Bei postmenopausalen Patientinnen plädierten 58% der Panelisten zwecks Prognoseverbesserung für die Gabe eines Bisphosphonats im Verlauf der adjuvanten endokrinen Therapie. Bei prämenopausalen Frauen, die einen LHRH-Agonisten und Tamoxifen erhalten, votierten 44% für ein Bisphosphonat. Denosumab hat in der adjuvanten Therapie anstelle eines Bisphosphonats derzeit keinen Stellenwert (89% nein). ■

Bericht: Dr. med. Katharina Arnhem
Quelle: 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference:
Session 14: „St. Gallen international consensus session on the optimal primary treatment of breast cancer“,
21. März 2015, Wien
■1512

Systemtherapie bei Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome sind eine inhomogene Gruppe seltener Tumoren, die aus mesodermalem oder ektodermalem Gewebe entstehen. Sie stellen aufgrund ihres ausserordentlich vielfältigen Erscheinungsbilds eine klinische Herausforderung dar. Die optimale Behandlung erfordert meist multimodale Behandlungskonzepte.



P. Reichardt,
Berlin-Brandenburg

Die Inzidenz von Weichteilsarkomen liegt bei 4–5/100 000/Jahr. Dies entspricht ca. 1% aller Tumoren im Erwachsenenalter. Weichteilsarkome zeigen mit Ausnahme der Uterussarkome keine Geschlechtsprädisposition und kommen in allen Altersstufen vor, im Erwachsenenalter bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Weichteilsarkom verstirbt innert 5 Jahren, meist an Metastasen. Die stadienadaptierten 5-Jahres-Überlebensraten betragen 80–90% im Stadium I, 65–75% im Stadium II, 45–55% im Stadium III und 10% im Stadium IV. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung von Metastasen liegt bei ca. 12–18 Monaten.

Chirurgische Therapie

Die Primärbehandlung lokalisierter Weichteilsarkome ist die radikale chirurgische Entfernung im Gesunden nach histologischer Sicherung. Marginale Resektionen führen in bis zu 90% der Fälle zu einem Lokalrezidiv und sind deshalb inakzeptabel. Bei unzureichender Radikalität einer Voroperation muss deshalb, wenn möglich, nachreseziert werden. Lokalrezidive sind grundsätzlich radikal zu entfernen.

Strahlentherapie

Nach operativer Entfernung eines Weichteilsarkoms ist in der Regel eine Nachbestrahlung indiziert. Diese

senkt signifikant das Risiko eines Lokalrezidivs. Erforderlich ist der Einsatz ausreichend hoher Dosen von 50–60Gy in Fraktionen von 1,8–2Gy, ggf. mit Boost bis 66Gy. Alternativ kann eine präoperative Strahlentherapie mit meist 50Gy durchgeführt werden. Dies hat den Vorteil einer besseren Schonung von Umgebungsgewebe. Ein Verzicht auf eine postoperative Strahlentherapie ist nach radikaler Tumorsektion (Amputation bzw. Kompartimentresektion) mit ausreichendem Sicherheitssaum und nach lokal weiter Resektion von Tumoren im Stadium IA möglich.

Chemotherapie

Bei der Wahl der Therapie sind der histologische Subtyp und das Grading, der Allgemeinzustand, das Alter und evtl. vorhandene Begleiterkrankungen des Patienten sowie das Behandlungsziel zu beachten.

Die wirksamsten Substanzen sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin sowie Ifosfamid mit Remissionsraten von 18–29% in der First-Line-Therapie. DTIC, Gemcitabin, Topotecan und die Taxane Paclitaxel und Docetaxel wurden in zahlreichen Studien als Monotherapien untersucht, wobei zum Teil sehr unterschiedliche Ansprechraten zwischen 0 und 27% beobachtet wurden. Eine Kombinationschemotherapie wurde in zahlreichen Phase-II-Stu-

KeyPoints

- Die Primärbehandlung lokalisierter Weichteilsarkome ist die radikale chirurgische Entfernung im Gesunden nach histologischer Sicherung.
- Nach operativer Entfernung eines Weichteilsarkoms ist in der Regel eine Nachbestrahlung zur Senkung des Lokalrezidivrisikos indiziert. Erforderlich ist der Einsatz ausreichend hoher Dosen von 50–60Gy in Fraktionen von 1,8–2Gy, ggf. mit Boost bis 66Gy.
- Eine Kombinationschemotherapie sollte in jedem Fall in Betracht gezogen werden, wenn ein Ansprechen des Tumors angestrebt wird, wie im Falle einer multimodalen und potenziell kurativen Indikation oder bei symptomatischen Patienten.
- Derzeit ist eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichteilbesarkoms nicht als Standard anzusehen. Mögliche Indikationen für eine adjuvante Kombinationschemotherapie bestehen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko und bei retroperitonealen Sarkomen.

dien, aber nur in wenigen randomisierten Phase-III-Studien untersucht. Die Ansprechraten bei den meisten modernen Kombinationstherapiestudien liegen mit 40% bis >50% und ca. 10% kompletten Remissionen wesentlich höher als die Raten von 15–25%, die bei einer Monotherapie erreicht werden, allerdings auf Kosten einer z.T. erheblichen Toxizität, insbesondere Hämatotoxizität. Diese erfordert den routinemässigen Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Ebenfalls signifikant verbessert wird das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben.^{1–3} Eine Kombinationschemotherapie sollte in jedem Fall in Betracht gezogen werden, wenn ein Ansprechen des Tumors angestrebt wird, wie im Falle einer multimodalen und potenziell kurativen Indikation oder bei symptomatischen Patienten.

Rezidivtherapie

Nach einer Vorbehandlung mit Doxorubicin als Monotherapie erfolgt meist eine Second-Line-Therapie mit Ifosfamid. Hoch dosiertes Ifosfamid besitzt selbst nach Vorbehandlung mit normal dosiertem Ifosfamid noch eine reproduzierbare Aktivität. Trabectedin ist seit 2007 für die Behandlung von Weichteilsarkomen nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid oder bei fehlender Anwendbarkeit dieser Substanzen zugelassen. In mehreren Phase-II-Studien zeigte sich im Median eine Ansprechrate von 8%.^{4–6} Bei etwa der Hälfte der Patienten wird eine z.T. länger anhaltende Stabilisierung der Erkrankung erreicht. In einer randomisierten Phase-II-Studie bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit Leiomyo- und Liposarkomen, für die ein besonders gutes Ansprechen auf

Trabectedin beschrieben wird, ergab sich für die 24-stündige 1,5mg/m²-Infusion alle 3 Wochen im Vergleich zur wöchentlichen 0,58mg/m²-3-Stunden-Infusion alle 3 Wochen ein signifikanter Vorteil für das mediane progressionsfreie Intervall (3,7 vs. 2,3 Monate; p=0,03). Auch das mediane Gesamtüberleben war besser – jedoch ohne statistische Signifikanz (13,9 vs. 11,8 Monate; p=0,19).⁷

Eine randomisierte Studie zur Second-Line-Therapie ergab eine Überlegenheit von Gemcitabin + Docetaxel gegenüber Gemcitabin alleine hinsichtlich der Ansprechrate, des progressionsfreien Überlebens (6,2 vs. 3 Monate) und auch des Gesamtüberlebens (17,9 vs. 11,5 Monate).⁸ Besonders profitierten Patienten mit Leiomyosarkomen und hochmalignen undifferenzierten pleomorphen Sarkomen von der Kombination. Gemcitabin hat bei Leiomyosarkomen auch als Monotherapie einen Stellenwert. Beide Substanzen sind für die Therapie bei Weichteilsarkomen indes nicht zugelassen.

Eine weitere Kombination, die in der Rezidivtherapie signifikant bessere Ergebnisse erbrachte als eine Monotherapie, ist Gemcitabin plus DTIC. Im Vergleich zu DTIC alleine war die Kombination sowohl im progressionsfreien Überleben (4,2 vs. 2 Monate) als auch im Gesamtüberleben (16,8 vs. 8,2 Monate) signifikant überlegen.⁹

Pazopanib, ein oraler multifunktionaler Tyrosinkinaseinhibitor mit Aktivität gegen VEGFR 1 bis 3, PDGFR- α und - β sowie KIT, zeigte eine hohe Rate an Krankheitsstabilisierung bei Patienten mit therapierefraktären Weichteilsarkomen mit Ausnahme adipozytischer Tumoren. Eine daraufhin durchgeführte randomisierte Phase-III-Studie ergab einen signifi-

kanten Vorteil im progressionsfreien Überleben von ca. 3 Monaten gegenüber Placebo (4,6 vs. 1,6 Monate), der zur Zulassung von Pazopanib in einer Dosierung von 800mg pro Tag bei therapierefraktären Weichteilsarkomen mit Ausnahme der Liposarkome geführt hat.¹⁰

Spezifische Therapieansätze

Weichgewebesarkome im Erwachsenenalter umfassen zahlreiche histologische Subtypen, die über viele Jahrzehnte, auch aufgrund ihrer jeweils geringen Inzidenz, meist als einheitliches Kollektiv betrachtet und behandelt wurden. Die molekulare Charakterisierung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und die daraus abgeleitete zielgerichtete Therapie fungierten als Schrittmacher für die gezielte Analyse von speziellen Subgruppen hinsichtlich klinischer Besonderheiten und Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte Therapieverfahren.

Eine Kombinationschemotherapie sollte in jedem Fall in Betracht gezogen werden, wenn ein Ansprechen des Tumors angestrebt wird, wie im Falle einer multimodalen und potenziell kurativen Indikation.

Trofosfamid, ein oral verfügbares Alkylant, zeigte in drei klinischen Studien eine Ansprechrate von 0 bis 18%, wobei jedoch z.T. länger anhaltende stabile Erkrankungsverläufe ohne Induktion einer echten Remission erreicht werden konnten. Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit stellt Trofosfamid vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten eine sinnvolle Behandlungsoption mit dem Ziel einer Progressionsverlangsamung bzw. Krankheitsstabilisierung dar.

Ifosfamid hat eine besonders hohe Wirksamkeit bei Synovialsarkomen,

weshalb einer entsprechenden Kombinationstherapie eine besondere Bedeutung zukommt.

Angiosarkome sprechen in besonderem Masse auf Paclitaxel an, obwohl die Substanz bei Weichteilsarkomen im Allgemeinen unwirksam ist. Nachdem in einer Phase-II-Studie bei 28 Patienten mit Weichteilsarkomen nur bei 2 Patienten ein Ansprechen auf Paclitaxel gesehen wurde, darunter eine komplette Remission bei einem Patienten mit einem Angiosarkom der Kopfhaut, wurden in einer weiteren Studie 9 Patienten mit Angiosarkomen von Kopfhaut und Gesicht mit Paclitaxel behandelt. 8 dieser 9 Patienten sprachen auf die Behandlung an.¹¹ Eine retrospektive Analyse mit 32 Patienten konnte dies mit einer Ansprechrate von 63% bestätigen.¹²

Für Leiomyosarkome des Uterus wurde eine gute Wirksamkeit der Kombination von Gemcitabin und Docetaxel beschrieben. Auch Doxorubicin in Kombination mit DTIC weist bei Leiomyosarkomen eine besonders hohe Aktivität auf.

Myxoide und rundzellige Liposarkome weisen häufig die spezifischen Translokationen t(12;16)(q13;p11) bzw. t(12;22)(q13;q12) auf, die zur Bildung des FUS-CHOP- bzw. des EWS-CHOP-Protoonkogens führen. Patienten mit myxoiden bzw. rundzelligen Liposarkomen sprechen besonders gut (RR >50%) und lange (medianes PFS 14 Monate) auf eine Therapie mit Trabectedin an.¹³

Alveoläre Weichteilsarkome (ASPS) wurden erst 1952 als eigenständige Entität beschrieben und sind mit einem Anteil von etwa 1% aller Weichteilsarkome ausserordentlich selten. Besondere Merkmale sind die weitgehende Resistenz gegenüber Chemotherapie und das häufige Auftreten von ZNS-Metastasen.¹⁴ Dagegen wurde berichtet, dass aufgrund der spezifischen Translokation t(17-X) (p11.2;q25), die in den meisten ASPS nachweisbar ist und zur Bildung des Fusionsproteins ASPSCR1-TFE3 führt, bei einem Teil dieser Patienten eine Therapie mit

dem Multitarget-Tyrosinkinasehemmer Sunitinib zu einem Ansprechen führt.¹⁵ Ausserdem gibt es Hinweise für die Wirksamkeit von Trabectedin.¹⁶

Aufgrund des molekularen Pathomechanismus unter Beteiligung von PDGFR- β spricht das Dermatofibrosarcoma protuberans sehr gut auf eine Therapie mit Imatinib an.

Weitere molekular begründete Therapiekonzepte sind mTOR-Inhibitoren bei PEComen, ALK-Inhibitoren bei inflammatorischen myofibroblastischen Tumoren sowie VEGFR- und MET-Inhibitoren bei alveolären Weichteilsarkomen.

Die isolierte Extremitätenperfusion mit Zytostatika und/oder Zytokinen, evtl. in Kombination mit Hyperthermie, ist ein Therapieverfahren, das wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten ist. Mit dieser Therapie ist bei ca. 75% der behandelten Patienten ein Extremitätenerhalt bei vorab inoperablen Tumoren erreichbar. Aus methodischen Gründen kommt diese Behandlungsform nur bei Extremitätensarkomen in Betracht.

Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der divergierenden Ergebnisse und meist kleinen Fallzahlen wurde 1997 eine Metaanalyse aller bis dahin publizierten 14 Studien durchgeführt. Für das lokale rückfallfreie Überleben, das metastasenfremie Überleben und das Gesamtüberleben ergab sich eine signifikante Verbesserung durch die Chemotherapie mit einem absoluten Vorteil von 6–10%. Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein nicht signifikanter absoluter Benefit von 4% nach 10 Jahren. Bemerkenswert ist allerdings, dass sich für die Subgruppe der Patienten mit Extremitätensarkomen als einziger ein signifikanter Vorteil auch für das Gesamtüberleben ergab.¹⁷

Nach Abschluss und Publikation von vier weiteren randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie, die aufgrund von positiven Daten bei der Behandlung von fortgeschritte-

nen Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter Ifosfamid-haltige Kombinationen verwendet hatten, wurde 2008 eine weitere Metaanalyse mit nun 18 Studien veröffentlicht.¹⁸ Diese Metaanalyse ergab nun insgesamt für die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des lokalrezidivfreien und metastasenfremie Überlebens. Für das Gesamtüberleben fand sich eine signifikante Überlegenheit für die Subgruppe der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten, mit einem absoluten Vorteil von 11% und einer „number needed to treat“ von 17, um einen Todesfall zu verhindern.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des Tumorgradings sowohl für die Prognose als auch für das Ansprechen auf die Chemotherapie führte die französische Sarkomstudien-gruppe eine retrospektive Analyse ihrer Datenbank hinsichtlich des Effektes einer adjuvanten Chemotherapie auf das metastasenfremie Überleben und das Gesamtüberleben in Korrelation mit dem histologischen Grading durch.¹⁹ In Bezug auf den Einfluss der adjuvanten Chemotherapie fand sich bei den Patienten mit Grad-2-Tumoren keine signifikante Verbesserung des metastasenfremie Überlebens und des Gesamtüberlebens. Für Patienten mit Weichteilsarkomen des Gradings 3 fanden sich hingegen ein signifikanter Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das metastasenfremie Überleben sowie ein hochsignifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben, entsprechend einer absoluten Reduktion des Risikos, am Weichteilsarkom zu sterben, von 13% (58 versus 45%). In die Metaanalysen noch nicht einbezogen wurden die Ergebnisse einer grossen randomisierten Studie der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group.²⁰ Hierbei zeigte sich weder im rückfallfreien 5-Jahres-Überleben noch im Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied. Wichtig ist allerdings, dass Patienten mit Sarkomen aller Lo-



Yondelis (Trabectedin),

Die **SECOND LINE** Option für **Patienten mit L-Sarkomen¹**



- **Langanhaltende Tumorstabilisierung bei L-Sarkomen²**
- **Gute Lebensqualität und Verträglichkeit³**
- **Second-line Option nach ESMO Richtlinien¹**
- **Keine kumulative Toxizität und keine organspezifische Toxizitäten³**

YON0814-723

Weitere Informationen: www.swissmedicinfo.ch Z: Wirkstoff: Trabectedinum Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; Hilfsstoffe: Saccharum, Kalidihydrogenophosphas; zur pH-Einstellung: Phosphorsäure, Kaliumhydroxid. I: Liposarkom, Leiomyosarkom nach Versagen oder Intoleranz von Anthrazyklinen und Ifosfamid. D: 1,5 mg/m² KOF, angewendet als i.v.-Infusion über 24 Stunden mit 3-wöchigem Intervall zwischen den Therapiezyklen. Darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arztes angewendet werden. 30 Minuten vor jeder Infusion Dexamethason 20 mg i.v. obligatorisch. Thrombozytenzahl muss bei $\geq 100'000/\text{mm}^3$, ANC bei $\geq 1'500/\text{mm}^3$, Hämoglobin bei ≥ 9 g/dl liegen. Wenn Laborwertkriterien nicht erfüllt sind, muss Therapieeinleitung um ≤ 3 Wochen verschoben werden. KI: Überempfindlichkeit gegen Trabectedin oder einen der sonstigen Bestandteile, begleitende schwere oder unkontrollierte Infektion, Schwangerschaft und Stillzeit, Kombination mit Gelbfieberimpfung, Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, Leberinsuffizienz, CPK $> 2,5 \times$ ULN. **WV:** Vorsicht bei Patienten mit klinisch relevanter Lebererkrankung. Überwachung von Kreatinin-Clearance, Differentialblutbild und Thrombozytenzahl. Dosisreduktion bei Patienten mit AST-, ALT-, AP-Erhöhung. Auf Alkoholkonsum ist zu verzichten. Antiemetische Prophylaxe in Kombination mit Dexamethason obligatorisch. Sofortige aktive supportive Behandlung bei Patienten, bei denen sich Fieber entwickelt. Überempfindlichkeit (in sehr seltenen Fällen tödlich) selten berichtet. Vorsicht bei gemeinsamer Anwendung von mit Hepatotoxizität assoziierten Arzneimitteln, mit Rhabdomyolyse assoziierten Arzneimitteln (z.B. Statinen), attenuierten Lebendvakzinen. Zentralvenöser Zugang dringend empfohlen. Kontrazeption erforderlich bei gebärfähigen Frauen und Männern im fertilen Alter; potentielle Genotoxizität. Nicht für Kinder und Jugendliche. Bei 2–8 °C gelagerte rekonstituierte Lösung innerhalb von 24 Stunden verwenden. **UW:** Sehr häufig: Anstieg von ALT, AST, AP, Gamma-GT, Kreatinin und CPK; Hyperbilirubinämie; Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abgeschlagenheit, Asthenie, vermindertes Albumin, Anorexie, Kopfschmerzen. Häufig: febrile Neutropenie, Dehydration, Appetitverlust, Hypokaliämie, Insomnie, Dysgeusie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Parästhesie, Flushing (Gesichtsröte), Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Durchfall, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Epigastrium, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Pyrexie, Ödem, peripheres Ödem, Reaktion an der Injektionsstelle, Gewichtsverlust. Sehr selten: Leberinsuffizienz, allergische Reaktionen, septischer Schock mit tödlichem Ausgang. **IA:** CYP3A4-Inhibitoren: Ketoconazol erhöht C_{max} und AUC von Trabectedin. Ggf. Dosis von Trabectedin anpassen bei Itaconazol, Voriconazol, Fluconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Aprepitant, Grapefruitsaft. CYP3A4-Induktoren: Rifampicin reduziert C_{max} und AUC von Trabectedin. Gleichzeitige Gabe vermeiden mit Barbituraten, Bosentan, Carbamazepin, Felbamet, Modafinil, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Topiramat, Johanniskraut. **P:** Pulver in Durchstechflaschen zu 0,25 mg und 1 mg Zulassungsnummer Swissmedic: 58734 **Abgabekategorie:** A; SL. **Stand der Information:** Juni 2014 ZulassungsinhaberIn: Adresse: PharmaMar AG, Aeschenvorstadt 71, 4051 Basel

kalisationen, jeglicher Grösse sowie mit Grading 2 und 3 eingeschlossen werden konnten.

Aufgrund von Daten aus Phase-II-Studien, die für eine Verbesserung der lokalen Kontrolle bei lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen durch eine zusätzlich zur Chemotherapie applizierte regionale Tiefenhyperthermie sprachen, wurde eine randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Chemotherapie plus regionale Hyperthermie mit Chemotherapie alleine bei 341 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen (>5cm, G2/3, Rezidiv oder inadäquate Operation) durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt, das lokale progressionsfreie Überleben, war für die kombinierte Therapie signifikant verlängert (HR: 0,58; p=0,003), was einem absoluten Vorteil von 15% entspricht (76% vs. 61%). Ebenso ergab sich für die zusätzliche Hyperthermie ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben (p=0,011). Die Ansprechrate war für die Kombination Chemotherapie + Hyperthermie mit 29% signifikant höher als die 13% mit alleiniger Chemotherapie (p=0,002). Kein Unterschied ergab sich jedoch in der „Intention to treat“-Analyse für das Gesamtüberleben (p=0,43).²¹

Insgesamt ist somit eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichgewebesarkoms nicht als Standard anzusehen. Mögliche Indikationen für eine adjuvante Kombinationschemotherapie bestehen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Grad 3, tief sitzend, >5cm) und bei retroperitonealen Sarkomen, bei denen aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten der Nachbestrahlung mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden muss. Wenn die Entscheidung zum Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie gefällt wird, sollte diese vorzugsweise präoperativ (zumindest teilweise) durchgeführt werden. Die Indikation muss individuell im aufgeklärten Konsens gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.²²

Literatur:

- ¹ Antman K et al: An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-1285
- ² Edmonson JH et al: Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 1: 1269-1275
- ³ Judson I et al: Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for firstline treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415-23
- ⁴ Le Cesne A et al: Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2004; 23: 576-584
- ⁵ Garcia-Carbonero R et al: Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1480-90
- ⁶ Yovine A et al: Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 890-99
- ⁷ Demetri GD et al: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4188-96
- ⁸ Maki RG et al: Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-2763
- ⁹ García-Del-Muro X et al: Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2528-33
- ¹⁰ van der Graaf WT et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-1886
- ¹¹ Fata F et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86: 2034-2237
- ¹² Schlemmer M et al: Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2433-6
- ¹³ Grosso F et al: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8(7): 595-602
- ¹⁴ Reichardt P et al: Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *Eur J Cancer* 2003; 39(11): 1511-1516
- ¹⁵ Stacchiotti S et al: Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1682-1690
- ¹⁶ Pink D et al: Efficacy of trabectedin in patients with advanced or metastatic alveolar soft-part sarcoma. *Onkologie* 2012; 35(5): 249-252
- ¹⁷ Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC): Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD001419
- ¹⁸ Pervaiz N et al: A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573-581
- ¹⁹ Italiano A et al: Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 2010; 21: 2436-2441
- ²⁰ Woll PJ et al: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1045-1054
- ²¹ Issels RD et al: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561-570
- ²² ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3): iii102-12

Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt
 HELIOS Klinikum Berlin-Buch
 Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
 Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
 Schwanebecker Chaussee 50

13125 Berlin

E-Mail: peter.reichardt@helios-kliniken.de

■1504



30 Jahre Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)

30 Jahre ABCSG

Österreich ist an der Spitze!

Am 20. März 2015 ist in Wien das 30-jährige Bestehen der ABCSG gefeiert worden, die auf Initiative von Prof. Dr. med. Raimund Jakesz, Medizinische Universität Wien, gegründet worden war. Mit mehr als 25 000 Studienpatienten kann Österreich auf eine imposante Leistung zurückblicken, die weltweit hervorragend ist. Nicht zuletzt ist dies dem Engagement zahlreicher Mitarbeiter zu verdanken, die von Anfang an davon überzeugt waren, dass es möglich ist, in Österreich klinische Studien auf höchstem Niveau durchzuführen und damit internationale Reputation zu erlangen.

ABCSG: Innovation, Spitzenrekrutierung und Progress

„Der Erfolg in der klinischen Forschung wäre nicht denkbar ohne den Einsatz vieler Menschen, vor allem der Patienten, die dazu beigetragen haben, den weltweiten Rekord von 25 117

Studienteilnehmern zu erzielen, den wir bis zum 16. März 2015 verzeichnet haben. Diesen Patienten ist Demut zu gebieten, weil sie der Teilnahme an innovativen Behandlungen zugestimmt haben und uns damit ermöglichen, immer effektivere Therapien anzubieten“, so die einleitenden Worte des Präsiden-

ten der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) Prof. Dr. med. Michael Gnant (Vorstand der Universitätsklinik für Chirurgie). Mit dem Ziel, gemeinsam Wissen zu schaffen, kann die ABCSG heute auf die Mitarbeit bzw. Teilnahme von >100 Studienzentren, >700 Prüfärzten und



„abcsfuture ist ein Nachwuchsförderungsprogramm, das entwickelt wurde, um junge Ärzte für die Philosophie der ABCSG zu begeistern und Karrieren zu fördern. Aktives Engagement im Rahmen von abcsfuture bedeutet Mitarbeit in der ABCSG auf höchstem Niveau.“

G. Pfeiler, Wien

Study Nurses und >40 Teammitgliedern stolz sein, die es ermöglichen, entscheidende Fortschritte v.a. in der Therapie von Mamma-, aber auch von Kolo- rektalkarzinomen zu erreichen.

Bei Brustkrebs (BC) kann inzwischen eine Brusterhaltung in bis zu 90% der Fälle realisiert werden. Seit Gründung der ABCSG im Jahr 1985 konnte die BC-bedingte Mortalität um 25% gesenkt werden, was einer Reduktion von 2000 Todesfällen pro Jahr gleichkommt. Aber auch auf internationaler Ebene ist Österreich wissenschaftlich erfolgreich, was sich in der Vielfalt von 120 Publikationen in renommierten Journals innert der vergangenen 15 Jahre und der Tatsache, dass bedeutende Krebskongresse wie die St. Gallen Breast Cancer Conference (erstmalig 2015), die European Breast Cancer Conference (2012) oder jener der ESMO (European Society of Medical Oncology) in Wien abgehalten werden, widerspiegelt. Auch die Leistungsentwicklung der medizinischen Universitäten zeigt, dass Österreich in den vorderen Rängen vertreten ist. „Österreich hat sich als Player in der internationalen Research-Szene einen Namen verschafft“, resümierte Gnant stolz. Prof. Dr. med. Gunter von Minckwitz, Leiter der GBG (German Breast Group), lobte die Leistung der ABCSG mit den folgenden Worten: „Mit der Rekrutierung von mehr als 25 000 Patienten hat Österreich eine Glanzleistung vollbracht – das ist weltweit die höchste Zahl, die mir bekannt ist, und nur möglich, weil die ABCSG alle Zentren davon überzeugt hat, möglichst viele Patienten in die Studien einzubringen!“ Die Zahl von 39 000 Studienpatienten,

die im selben Zeitraum in Deutschland in Studien aufgenommen wurden, mütet in diesem Zusammenhang als gering an.

Innovation von Beginn an im Fokus

Die ABCSG zeichnet sich in mehrfacher Hinsicht dadurch aus, dass von Beginn an neue Wege eingeschlagen wurden. Dazu zählt auch, dass im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, in denen BC-Patientinnen teilweise noch mindestens ein Jahrzehnt länger

residuale Tumorzellen imstande sind, in Knochenmarknischen einzuwandern und dort „geschützt“ zu überleben,² wurde in der ABCSG-12 die Effektivität von Zoledronsäure versus Placebo als Zusatz zur antihormonellen Therapie für 3 Jahre evaluiert. Die Ergebnisse können als „revolutionär“ bezeichnet werden, sie wurden in der Plenary Lecture beim ASCO-Meeting präsentiert und im „New England Journal of Medicine“³ publiziert. Derselbe Ansatz, nämlich die Prävention von pathologischen Frakturen bei

„Ich glaube, dass es im Laufe der nächsten 10 bis 20 Jahre möglich ist, zu einem Punkt zu gelangen, an dem Brustkrebs bei adäquater Behandlung eine Tumorentität darstellt, an der niemand mehr sterben muss. Und daran ist die ABCSG massgeblich beteiligt.“



M. Piccart, Brüssel

ohne Differenzierung nach der Tumorbio- logie nach dem gleichen Schema im Sinne von „one fits all“ behandelt worden sind, in den ABCSG-Studien Hormonrezeptor(HR)-positive und HR-negative Patientinnen immer schon in unterschiedlichen Studienkonzepten therapiert worden sind. Im Rahmen der antihormonellen Therapie hat die Frage nach Dauer und Länge von Anfang an eine grosse Rolle gespielt. So konnte bereits in der Studie ABCSG-6a an postmenopausalen HR-positiven Frauen gezeigt werden, dass die 3-jährige Gabe von Anastrozol nach einer antihormonellen Therapie von 5 Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate führt.¹ Eine nennenswerte innovative Strategie wurde auch bei prämenopausalen HR-positiven Frauen untersucht: Ausgehend von der Hypothese, dass

HR-positiven, metastasenfrenen BC-Patientinnen, wurde mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab (60mg, alle 6 Monate) versus Placebo in der Studie ABCSG-18 untersucht. Wie in vielen ABCSG-Studien konnte auch hier die Rekrutierung dank rascher Einbringung von Patientinnen (n=3302 in Österreich, n=123 in Schweden) im Juni 2014 frühzeitig abgeschlossen werden, der Datenbankschluss erfolgte in der Woche vom 16. März 2015. Die Ergebnisse sollen am ASCO 2015 präsentiert werden, und es besteht die Hoffnung, dass Österreich mit dieser Pionierstudie wieder einen entscheidenden Meilenstein in der Brustkrebsforschung gesetzt hat. Sollte sich bestätigen, dass Denosumab nicht nur das Frakturrisiko reduziert, sondern auch die erhofften antitumoralen Effekte aufweist und somit zu einer Ver-

„Der Erfolg in der klinischen Forschung wäre nicht denkbar ohne den Einsatz vieler Menschen, vor allem der Patienten, die dazu beigetragen haben, den weltweiten Rekord von 25 117 Studienteilnehmern zu erzielen, den wir bis zum 16. März 2015 verzeichnet haben. Diesen Patienten ist Demut zu gebieten, weil sie der Teilnahme an innovativen Behandlungen zugestimmt haben und uns damit ermöglichen, immer effektivere Therapien anzubieten.“



M. Gnant, Wien

längerung des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens führt, kann hier erneut von einem echten Breakthrough gesprochen werden.

Im Bereich des neoadjuvanten Settings werden mit Spannung die Ergebnisse der Studie ABCSG-34 erwartet, in der die Effekte des Immuntherapeutikums Stimuvax auf das Therapieansprechen untersucht wurden – die „Impfung gegen Krebs“, ein Konzept, das vielversprechend klingt, jedoch schon häufig gescheitert ist. Es wird sich zeigen, ob dieser mutige Ansatz erneut die ABCSG als „innovation leader“ bestätigen wird.

Akademische Studien

Die ABCSG kooperiert sehr eng mit den Partnern aus der Industrie. Für einige relevante Fragestellungen, die aus ökonomischer Perspektive für Pharmafirmen nicht interessant sind, wäre je-

Nichtsdestotrotz gibt sich Gnant zuversichtlich, dass es Wege gibt, um „diese nächste grossartige Idee demnächst in Österreich umzusetzen“. Aber auch in anderer Hinsicht wäre der Support von staatlicher Seite relevant, und zwar wenn es darum geht, die optimale Therapielänge einer neuen Substanz festzulegen. Insbesondere bei der Konzeption des Designs einer Phase-III-Studie handelt es sich um einen kritischen Schritt im Zuge des klinischen Entwicklungsprogramms: Die pharmazeutische Industrie investiert viel Geld und die Studien sind auf längere Dauer ausgerichtet. Als Beispiel führte Prof. Martine Piccart, Gründerin der BIG (Breast International Group), die Zulassungsstudie zu Trastuzumab⁴ an, in der die Therapiedauer mit 1 Jahr definiert worden war. Wenn dieser Aspekt erst Jahre später – wie im Fall von Trastuzumab, zu dem 2006 die Studie PHARE⁵ zur Untersuchung ei-

mit eine kürzere Therapiedauer zeitnah zu den Zulassungsstudien untersucht werden kann. Diese Strategie könnte letztendlich auch auf kostenökonomischer Seite Einsparungen bringen.“

BIG – Relevanz der internationalen Kooperation

Die Motivation zur Gründung der BIG entstand bei Prof. Piccart aus der Überlegung, dass in den 1980er-Jahren viele einzelne Gruppen ein und denselben Fragestellungen unabhängig voneinander nachgingen, bahnbrechende Erfolge jedoch rascher und in effektiverer Weise durch die enge Kooperation internationaler Forschergruppen möglich sind. 1996 wurde das Konzept von BIG geboren, 1999 wurde BIG eine internationale Non-Profit-Organisation, heute umfasst sie 55 Gruppen weltweit, darin von Beginn an eingebettet auch die ABCSG. Die Kooperation mit Nordamerika erfolgt über die NABCG (North American Breast Cancer Group), wobei auch regelmässige Meetings abgehalten werden. Nur auf diese Weise ist es möglich, riesige multinationale Studien mit mehreren



„Mit der Rekrutierung von mehr als 25 000 Patienten hat Österreich eine Glanzleistung vollbracht – das ist weltweit die höchste Zahl, die mir bekannt ist, und nur möglich, weil die ABCSG alle Zentren davon überzeugt hat, möglichst viele Patienten in die Studien einzubringen.“

G. von Minckwitz, Düsseldorf

doch die staatliche Förderung der klinischen Forschung von grosser Bedeutung; dass Österreich nach Griechenland das internationale Schlusslicht bildet, was die staatliche Förderung der klinischen Krebsforschung angeht, stimmt in diesem Zusammenhang besonders bedenklich. So ist es schwierig, Studien wie ABCSG „Exercise“, in der der Effekt von körperlicher Aktivität bei Patienten mit Kolorektalkarzinom untersucht werden soll, zu finanzieren.

ner sechsmonatigen Therapiedauer initiiert wurde – untersucht wird, ist es schwierig, die Nichtunterlegenheit zu demonstrieren. Darüber hinaus ist es häufig der Fall, dass sich bis zum Vorliegen von Langzeitdaten die Standardtherapie in der jeweiligen Indikation geändert hat. Prof. Piccart argumentierte folgendermassen: „Die einzige Möglichkeit, wie wir als Prüfarzte Studiendesigns ändern können, besteht im Erhalt einer staatlichen Förderung, da-

Tausend Patienten durchzuführen. Als kleines Land ist Österreich für das Datenmanagement von gross angelegten international laufenden Studien wie Penelope (ABCSG-36) oder Lorelei (ABCSG-38) zuständig. „Angesichts der Tatsache, dass die Subgruppen, die bei BC identifiziert werden, immer grösser werden, ist es umso wichtiger, dass wir eng zusammenarbeiten. Nur so können wir dieser Erkrankung effizient begegnen“, hielt Piccart fest.

Prof. Dr. med. Eric Winer, Direktor des Breast Oncology Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA, der in seinem Vortrag ebenfalls den innovativen Geist der ABCSG hervorhob, bestätigte, dass es nur durch gemeinsame klinische Forschung möglich ist, die Therapie von BC zunehmend individualisiert zu gestalten und die Thera-

einen Mentor an ihre Seite gestellt, der sie durch den Kongress leitet. Schliesslich geht es in den Modulen 3 und 4 v.a. um die Weitergabe von Wissen im Sinne eines Trainings im Präsentieren wissenschaftlicher Inhalte. „Aktives Engagement im Rahmen von abcsg.future bedeutet Mitarbeit in der ABCSG auf höchstem Niveau“, meinte Pfeiler.

ich habe immer daran geglaubt, dass es in Österreich möglich ist, sehr grosse Studien durchzuführen und eine Brusterhaltungsrate von 85 bis 90 Prozent zu erzielen.“ In diesem Zusammenhang dankte er dem Gründer der St. Gallen Oncology Conferences, Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn, der diese Vision „stark getriggert“ hat. ■



„Ich wollte erreichen, dass die Patienten in Österreich möglichst effizient und gleichzeitig schonend auch im Rahmen einer strukturierten Nachsorge behandelt werden. Initial hätte ich nie gedacht, dass so ein grosses Werk entsteht, aber ich habe immer daran geglaubt, dass es in Österreich möglich ist, sehr grosse Studien durchzuführen und eine Brusterhaltungsrate von 85 bis 90 Prozent zu erzielen.“

R. Jakesz, Wien

pie in Richtung Heilung voranzutreiben: „Ich glaube, dass es im Laufe der nächsten 10 bis 20 Jahre möglich ist, zu einem Punkt zu gelangen, an dem Brustkrebs bei adäquater Behandlung eine Tumorentität darstellt, an der niemand mehr sterben muss. Und daran ist die ABCSG massgeblich beteiligt.“

abcsg.future

abcsg.future ist ein Nachwuchsförderungsprogramm, das entwickelt wurde, um junge Ärzte für die Philosophie der ABCSG zu begeistern und Karrieren zu fördern. So auch Prof. Dr. med. Georg Pfeiler, MUW, der darüber berichtete, wie er von der ABCSG dabei unterstützt wurde, sich aktiv und erfolgreich in die wissenschaftliche Forschung einzubringen. Das Konzept ist aus mehreren Modulen zusammengesetzt: Im ersten Modul besteht die Möglichkeit, ein Auslandsstipendium zu erhalten, im zweiten Modul werden den jungen Forschern Kongressaufenthalte ermöglicht. Dabei bekommen sie

Auszeichnungen

Seit 2012 wird von der ABCSG im Rahmen des Nachwuchsförderungsprogramms der „Young Investigator Award“ verliehen, mit dem Prof. Pfeiler selbst im Jahr 2014 ausgezeichnet worden ist. Die Vergabe dieses Preises fördert zusätzlich die Begeisterung und die Motivation, in der klinischen Forschung Erfolge zu erzielen.

Schliesslich wurde in diesem Jahr erstmals auch ein „ABCSG Lifetime Award“ vergeben. Diesen erhielt konsequenterweise der Gründungspräsident der ABCSG, Prof. Dr. med. Raimund Jakesz, MUW, der die Präsidentschaft im November 2005 anlässlich der ABCSG-Jahrestagung an Prof. Gnant übergeben hat. Jakesz erinnerte sich an die Anfänge und berichtete: „Ich wollte erreichen, dass die Patienten in Österreich möglichst effizient und gleichzeitig schonend auch im Rahmen einer strukturierten Nachsorge behandelt werden. Initial hätte ich nie gedacht, dass so ein grosses Werk entsteht, aber

Literatur:

¹ Jakesz R et al: *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 1845-1853

² Shizawa Y et al: *Leukemia* 2008; 22: 941-950

³ Gnant M et al: *N Engl J Med* 2009; 360: 679-691

⁴ Slamon DJ et al: *SN Engl J Med* 2001; 344: 783-792

⁵ Pivot X et al: *ESMO* 2012; Abstract #LBA5

Bericht: Mag. Dr. med. Anita Schreiberhuber
Quelle: Jubiläumsfeier „30 Jahre ABCSG“,
20. März 2015, Wien

■1512◆

Kongress der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

22.–25. März 2015, Istanbul



Untersuchungen zum Hodgkin-Lymphom verdeutlichen Wert neuer Therapien

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine chemosensitive Erkrankung. Dennoch sind nahezu 35% der Patienten primär refraktär gegenüber der Erstlinienbehandlung oder haben einen Rückfall nach kompletter Remission. In diesen Fällen wird eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) als Salvage-Therapie empfohlen. Mit der ASCT können etwa 50% der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL geheilt werden. Rezidivieren die Patienten erneut, so geht dies mit einer schlechten Prognose einher und die weitere Therapie wird zur Herausforderung. Beim EBMT-Kongress 2015 wurde der Therapieerfolg diverser Therapielinien beim Hodgkin-Lymphom thematisiert.

Eine italienische Studie untersuchte den Therapieerfolg der ASCT der letzten Jahre und versuchte, prädiktive Variablen für einen Therapieerfolg zu identifizieren.¹ In der retrospektiven

Studie wurden Daten von 32 Patienten mit einem medianen Alter von 32 Jahren eingeschlossen, die ihre erste ASCT zwischen 2009 und 2013 in einem der drei toskanischen Zentren Florenz,

Pisa oder Siena erhalten hatten. 28% der Patienten stellten sich mit fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadien bei Diagnose vor und 37% der Patienten wiesen B-Symptome auf. 28% der Pa-

tienten hatten bereits mehr als zwei Therapielinien vor Transplantation erhalten. Der Remissionsstatus zur Zeit der ASCT war eine komplette Remission bei 44% der Patienten, eine partielle Remission bei 41% der Patienten und eine refraktäre Erkrankung bei 15% der Patienten. Als Zweitlinientherapie erhielten 47% der Patienten Hochdosis-ARA-C plus Platin und 47% IGEV. Nach ASCT zeigten 81% der Patienten eine komplette und 9% eine partielle Remission. Ein Patient verstarb innert 30 Tagen als Folge der Transplantation. Zur Zeit der letzten Nachbeobachtung waren noch 84% der Patienten am Leben. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) 82% und das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben (PFS) 80%.

Der Trend der Überlebenskurven für OS und PFS seien bemerkenswert identisch, was den Einfluss des Rückfalls auf das Gesamtüberleben bestätige, konstatieren die Autoren. Das 5-Jahres-OS und -PFS war höher bei Patienten, die vor ASCT eine komplette Remission erreichten, allerdings nicht statistisch signifikant. Das Ansprechen nach ASCT beeinflusste deutlich und signifikant sowohl das OS als auch das PFS ($p < 0,0001$). Das Zweitlinientherapieregime hatte keinen Einfluss auf OS und PFS, wie auch die Anzahl der vorhergegangenen Therapielinien, das Ann-Arbor-Stadium und die Anwesenheit von B-Symptomen nicht mit OS und PFS assoziiert waren.

Durch diese Studie wurde die ASCT als Therapieoption beim Hodgkin-Lymphom und ihr Nutzen als Salvage-Therapie für die Prävention eines Krankheitsrückfalls bestätigt. Die

Hochdosistherapie ist laut dieser Untersuchung am effektivsten, wenn die Tumormasse deutlich reduziert wird. Dies ist unabhängig von der Anzahl und Art der vorangegangenen Therapielinien. Neue Wirksubstanzen können möglicherweise die Rate an Komplettremissionen erhöhen und Patienten die Toxizität durch konventionelle Therapien ersparen, so das Fazit der Autoren.

AETHERA-Studie: effektive Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin

Die randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie AETHERA untersuchte, ob Brentuximab vedotin einen Progress bei Patienten mit HL und Rezidivrisiko nach ASCT aufhalten kann. Der primäre Endpunkt der Studie, eine signifikante Verlängerung des PFS laut unabhängigem Review, wurde erreicht (HR: 0,57; $p = 0,001$).² Beim diesjährigen EBMT-Kongress wurden nun Subgruppenanalysen des PFS laut Prüfarzten präsentiert.³

329 Patienten wurden in 78 Zentren in Nordamerika und Europa eingeschlossen und erhielten nach ASCT entweder Brentuximab vedotin oder Placebo. Während die unabhängigen Gutachter das PFS nur anhand von CT-Scans, Biopsieberichten und Todesfall bewerteten, führten die Prüfarzte zusätzlich ein Lymphom-Assessment durch. Die Subgruppenauswertung der Prüfarzte zeigte in Bezug auf das Ansprechen gegenüber der Primärtherapie eine Reduktion des Risikos für einen Progress im Vergleich zu Placebo von 45% bei refraktärer Erkrankung, von 50% bei einem Rückfall innert 12 Monaten und von 70% bei Patienten mit einem

Rückfall nach ≥ 12 Monaten. Es profitierten Patienten mit B-Symptomen nach Versagen der Primärtherapie sowie Patienten ohne B-Symptome, Patienten mit extranodaler Erkrankung zur Zeit des Prä-ASCT-Rückfalls sowie Patienten ohne extranodale Erkrankung und Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor (HR: 0,50), mit ≥ 2 Risikofaktoren und mit ≥ 3 Risikofaktoren. Das Nebenwirkungsprofil war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin nach ASCT eine effektive Therapieoption bei Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren für einen Progress nach ASCT ist, schlussfolgerten die Autoren.

Therapieerfolg der allogenen Transplantation bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Die Möglichkeit einer allogenen Transplantation ist nun für mehr Patienten gegeben durch verschiedene Methoden, wie die Transplantation mit weniger intensiver Konditionierung (RIC), Spenderlymphozyteninfusionen, biologisch basierte Behandlungen und den Einsatz von Brentuximab vedotin. Laut retrospektiver Untersuchung des IRCSS Casa Sollievo Della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italien, erhielten 14 Patienten mit Krankheitsprogress nach ASCT zwischen 2007 und 2014 eine RIC-Allo-SCT.⁴ Das mediane Alter der vier männlichen und zehn weiblichen Patienten betrug 29 Jahre. Bei Transplantation waren fünf Patienten in kompletter Remission, sechs Patienten in partieller Remission und drei Patienten hatten einen Krankheitsprogress. Die mediane Zeit von ASCT bis Allo-SCT betrug 6 Monate. Für die Konditionierung wurde bei einem Patienten Fludarabin-Melphalan, bei vier Patienten Busulfan-Fludarabin und bei neun Patienten Thiotepa-Busulfan-Fludarabin eingesetzt. Die Spender waren in vier Fällen HLA-identische Geschwister, in vier Fällen ein passender nicht verwandter Spender und in sechs Fällen ein haploidentisches Familienmitglied. Brentuximab vedotin wurde ab 2013 bei fünf Patienten eingesetzt.

KeyPoints

- Von einer Hochdosistherapie mit ASCT profitieren insbesondere Patienten mit deutlicher Reduktion der Tumormasse.
- Die Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin nach ASCT ist eine effektive Therapieoption bei HL-Patienten mit diversen Risikofaktoren.
- Die allogene Transplantation geht beim Hodgkin-Lymphom mit vergleichbarer TRM einher wie bei anderen malignen hämatologischen Erkrankungen. Brentuximab vedotin fördert den vorteilhaften Ausgang der Transplantation.

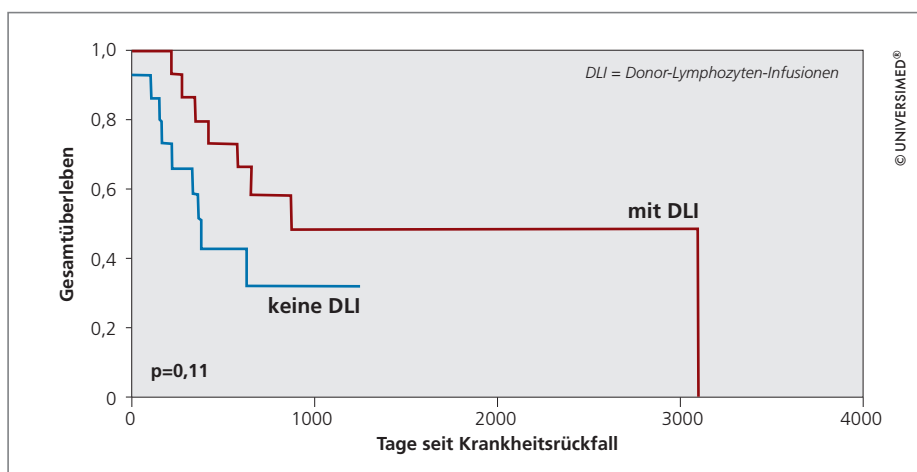


Abb. 1: Gesamtüberleben nach DLI versus Nicht-DLI-Subgruppe (mod. nach Sarina et al, EBMT 2015)

Bei allen Patienten erfolgte eine Transplantation. Die mediane Zeit bis zur Neutrophilenerholung betrug 14 Tage. Akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ≥ 2 wurde bei sechs von 14 Patienten dokumentiert. Sieben der 14 Patienten verstarben, zwei aufgrund von Infektionen, zwei Patienten mit chronischer GvHD verstarben an Herzversagen und Bronchiolitis obliterans und drei Patienten verstarben durch Fortschreiten der Erkrankung (primär refraktär mit „bulky disease“). Sieben Patienten waren zur Zeit der Auswertung in kompletter Remission.

Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass Brentuximab vedotin eine komplette Remission oder hohe Zyto-reduktion induzieren kann, wodurch ein vorteilhafter Ausgang der Transplantation unterstützt wird. Die frühe und späte Transplant-Related-Mortality (TRM) der allogenen Transplantation beim Hodgkin-Lymphom ist vergleichbar mit der bei anderen hämatologischen Malignitäten. Hohe Tumorlast und eine primär refraktäre Erkrankung bilden biologische Hindernisse für den Erfolg einer allogenen Transplantation.

Prognose von HL-Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation

Rezidiert ein Patient nach allogener Stammzelltransplantation, so sind keine standardisierten Therapien verfügbar. Zwei europäische Transplanta-

tionszentren analysierten retrospektiv 99 konsekutive HL-Patienten, die zwischen 1999 und 2013 einer allogenen Transplantation zugeführt wurden, in Bezug auf die Prognose bei Krankheitsrückfall.⁵

Das mediane Alter der Patienten betrug 30 Jahre, 78% der Patienten hatten eine komplette oder partielle Remission vor der Transplantation. Die Spender waren bei 47% der Patienten HLA-identische Geschwister, bei 14% nicht verwandte Spender, bei 36% haploidentische Spender und 2% der Patienten erhielten Stammzellen aus Nabelschnurblut.

35 Patienten (35%) erlitten nach allogener Stammzelltransplantation ein Rezidiv. Die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress betrug 4 Monate. 11% der rezidierten Patienten zeigten einen schlechten Allgemeinzustand und wurden supportiv weiterbehandelt. 17% unterzogen sich einer haploidentischen Transplantation. 43% erhielten Donor-Lymphozyten-Infusionen (DLI) in Kombination mit Radiotherapie (n=2), Chemotherapie (n=8) oder mit Brentuximab vedotin (n=5). 29% der Patienten erhielten eine alleinige Chemotherapie, 9% eine alleinige Radiotherapie.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten (6–101 Monate) ab Rezidiv betrug die OS-Rate 34% und die PFS-Rate 26%. In der Gruppe der 15 Patienten, die DLI erhielten, waren zur Zeit der letzten Auswertung 7 Patienten am Leben und 6 Patienten in kompletter Remission,

wogegen von den 15 Patienten, die kein DLI erhielten, 5 Patienten am Leben waren (p=0,11) (Abb. 1) und 2 Patienten in kompletter Remission (p=0,03).

Laut diesen Ergebnissen profitieren Patienten von Donor-Lymphozyten-Infusionen, auch wenn die Prognose insgesamt schlecht ist. Ein neues therapeutisches Herangehen, einschliesslich prophylaktischer und präventiver Strategien, werde benötigt, bemerkten die Autoren. ■

Literatur:

- 1 Iovino L et al: Autologous-stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: the Tuscany experience. EBMT 2015, Poster, Abstr. #P326
- 2 Moskowitz CH et al: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; doi:org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9
- 3 Sureda A et al: Subgroup analysis of patients participating in the AETHERA trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin lymphoma. EBMT 2015, Oral Presentation, Abstr. #O112
- 4 Greco MM et al: Allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a better therapeutic perspective. EBMT 2015, Poster, Abstr. #P334
- 5 Sarina B et al: Outcome of Hodgkin's lymphoma patients relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. EBMT 2015, Poster, Abstr. #P119

Bericht: Dr. med. Ine Schmale
Quelle: 41st Annual Meeting of the
European Society for Blood and
Marrow Transplantation (EBMT),
22.–25. März 2015, Istanbul
■1508◆



S. Aebi, Luzern

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die Auswahl aktueller Artikel fokussiert im April auf das Mammakarzinom und auf urologische Tumoren:

Aromatasehemmer (AI) verbessern die Prognose von Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem (ER+) Mammakarzinom gegenüber Tamoxifen. Die Therapietreue nach 5 Jahren beträgt für Tamoxifen und Anastrozol nur etwa 50%. Eine „Nebenwirkung“ ist der Preis, der in der Schweiz zwischen einem Generikum von Tamoxifen und Original-Aromatasehemmer neunfach schwanken kann. Der Preis der AI sagt in einer populationsbasierten Studie (Hershman et al: JNCI 2014) in den USA die Adhärenz voraus: Je teurer die Medikation, desto häufiger sind vorzeitige Therapieabbrüche, und zwar besonders bei Frauen mit geringem Einkommen. Offenbar beeinflussen damit hohe Selbstkosten für Medikamente die Prognose negativ.

Ob Nebenwirkungen der AI eine günstige Wirkung voraussagen, war umstritten, liess sich aber in einer Analyse der kanadischen Studie MA.27 (Stearns et al: JCO 2014) nicht zeigen. Umso wichtiger, dass Patientinnen mit Ärztinnen und Ärzten Wirkung und Lebensqualität individuell variieren. Das gilt auch für die iatrogene Menopause als adjuvante Therapie. Auf die Studie SOFT (Francis et al: NEJM 2014) hinzuweisen, ist vermutlich Wasser in den Rhein zu tragen. Trotzdem lohnt sich die Lektüre dieser Publikation, damit klar wird, dass es jüngere Patientinnen mit ausgezeichneter Prognose gibt, bei denen Tamoxifen allein adäquat ist, und andere, z.B. sehr junge Frauen mit höherem Rezidivrisiko, die von der Induktion der Menopause profitieren.

Die Langzeitergebnisse (16 Jahre) von IBIS-1, einer Studie zur Chemoprävention mit Tamoxifen (Cuzick 2015), zeigen eine Reduktion der Inzidenz von ER⁺-Brustkrebs; diese hält, wie der „Carry over“-Effekt der adjuvanten Behandlung, einige Jahre über das Therapieende hinaus an. Die Gesamtsterblichkeit sinkt aber nicht, sodass die Chemoprävention ohne Le-

bensqualitäts- oder ökonomische Studie nicht definitiv zu bewerten ist. Die atypische Hyperplasie, die bei etwa 10% der Brustbiopsien mit benignen Histologie gefunden wird, zeigt ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Hartmann: NEJM 2015); solche Patientinnen könnten von der Chemoprävention mit einem SERM oder einem Aromatasehemmer profitieren.

Zuletzt sei erwähnt, dass sich bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom das Auftreten von Hirnmetastasen mit Lapatinib nicht besser verhindern lässt als mit Trastuzumab (Pivot: JCO 2015). Die Studie zeigt bei geringer statistischer Power, dass sich ein biologisches Rationale nicht notwendig in klinischen Nutzen übersetzt.

Die adjuvante Pharmakotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase ist schlecht untersucht; eine europäische Studie bleibt inkonklusiv wegen ungenügender Rekrutierung (Sternberg: Lancet Oncol 2015). Am besten abgestützt bleibt die präoperative Cisplatin-basierte Chemotherapie.

„Active surveillance“ hat zum Ziel, bei Patienten mit Prostatakarzinom und niedrigem Progressionsrisiko den optimalen Zeitpunkt der Therapie zu finden. Langzeitergebnisse einer vor Jahren publizierten unkontrollierten Studie (Klotz: JCO 2015) zeigen, dass bei guter Auswahl der Patienten die Prostatakarzinom-spezifische Sterblichkeit niedrig und die „active surveillance“ sicher ist. Allerdings ist die Diagnose des geringen Progressionsrisikos wegen der Heterogenität des Tumors nicht einfach, und „sampling errors“ kommen vor. Eine vielversprechende Technik, die Fusion von MR und Ultraschall, könnte die Diagnose von höhergradigen Anteilen im Prostatakarzinom (Schwartz: JAMA 2015) und komplementär auch die Beratung in Richtung „active surveillance“ verbessern. Vor dem Einsatz dieser Technik scheint es ratsam, deren Leistung in einer unabhängigen Studie zu bestätigen.

INFO

NEJM Journal Watch Oncology & Hematology ist Ihre Quelle für Zusammenfassungen und klinische Kommentare zu den aktuellsten und relevantesten Ergebnissen aus der Forschung auf diesen Gebieten. Ob Sie nun Internist, Chirurg, Dermatologe oder ein interdisziplinärer Gynäkologe sind, *NEJM Journal Watch Oncology & Hematology* stellt sicher, dass Sie die neusten Durchbrüche nicht verpassen. Mehr als 300 000 Ärzte weltweit vertrauen darauf, dass *NEJM Journal Watch* sie auf dem Laufenden hält.

UNIVERSIMED als Partner von *NEJM* bringt Ihnen in jeder Ausgabe eine von einem namhaften Meinungsbildner selektierte und kommentierte Auswahl von Studien aus *NEJM Journal Watch Oncology & Hematology*. Die Vollpublikation von *NEJM Journal Watch Oncology & Hematology* finden Sie auf der Website jw-at.universimed.com.

Universimed Cross Media Content GmbH ist für die oben stehende Stellungnahme zu den ausgewählten *NEJM Journal Watch*-Artikeln verantwortlich; diese Stellungnahme entspricht nicht zwingenderweise den Ansichten der Redakteure des *NEJM Journal Watch*.

Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Chefarzt Medizinische Onkologie
Kantonsspital Luzern

The Impact of Copay on Adherence to Breast Cancer Medications

Women taking generic versus brand-name aromatase inhibitors were less likely to discontinue therapy.

One of the greatest challenges physicians face is encouraging patients to adhere to taking daily medications for many years.

Identifying and overcoming obstacles to compliance are critical, particularly when optimal use of such medications has been shown to improve outcomes. Such is the case with adjuvant endocrine therapy for breast cancer, as durations of as long as 10 years are now considered for many patients. Much has been written about the adverse musculoskeletal effects of such treatments, but other factors may play a role in nonadherence.

To determine whether the amount of the copay for prescriptions affects nonadherence in this setting, investigators evaluated pharmacy and claims data from a proprietary research database on 5511 women older than 50 who were taking brand-name or generic aromatase inhibitors (AIs) for early breast cancer from 2007 through 2012. In 2010, all three brand-name AIs had generic equivalents. The median monthly copay was \$33.30 for brand-name AIs and \$9.04 for generic AIs. Patients were considered adherent if the medication possession ratio (the number of pills supplied during a fixed period) was $\geq 80\%$ during the initial 2 years of therapy.

Multivariate analysis showed that women taking generic AIs were less likely than those taking brand-name AIs to discontinue therapy (hazard ratio, 0.69) and that discontinuation was much more likely with a monthly copay of \$15 versus \$30 (HR, 1.21) or of $< \$15$ versus $> \$30$ (HR, 1.49). Adherence was positively associated with use of generic versus brand-name AIs (HR, 1.53). Not surprisingly, patients with household

incomes $> \$100,000$ per year were more likely to be adherent.

COMMENT

Factors that affect outcome often go beyond medical and lifestyle. The reality of day-to-day economics for many patients may prevent them from taking prescribed medications as they should. Changes in policy to keep copays for needed medications manageable for our most vulnerable patients can potentially have a huge impact on health outcomes.

— **William J. Gradishar, MD**

reviewing Hershman DL et al. J Natl Cancer Inst 2014 Nov 12

Do Adverse Effects Foretell Efficacy of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer?

Neither baseline nor treatment-associated vasomotor or joint symptoms affected relapse-free survival.

Some reports have suggested that treatment-associated vasomotor symptoms (VMS) or arthralgias predict better response to aromatase inhibitor (AI) therapy. Investigators analyzed data from a trial in which 7344 menopausal women with receptor-positive invasive breast cancer were randomized to exemestane or anastrozole.

Preexisting vasomotor or joint symptoms were reported by 34% of participants. Among women without such symptoms at baseline, treatment-emergent symptoms occurred in 25% at 6 months and 52% at 12 months. At a median follow-up of 4 years, neither the baseline presence of these symptoms nor their development during the trial affected relapse-free survival.

COMMENT

This study — which is methodologically more robust than prior reports with contrasting findings — adds to the growing evidence refuting the traditionally cited, intuition-based “no pain, no gain” theory. While oncologists and women’s health clinicians alike should proactively address adverse effects of adjuvant breast cancer therapy, we should refrain from using the presence or absence of these symptoms to speculate about the efficacy of such treatment.

— **Andrew M. Kaunitz, MD**

reviewing Stearns V et al. J Clin Oncol 2014 Dec 15, Gradishar WJ. J Clin Oncol 2014 Dec 15

Ovarian Suppression for Young Women with Breast Cancer

Adding ovarian suppression to adjuvant tamoxifen or exemestane was effective in patients who received prior chemotherapy.

Adjuvant endocrine therapy for premenopausal patients with breast cancer has been limited to tamoxifen because functioning ovaries negate the effects of aromatase inhibitors. Small studies have shown that ovarian suppression (OFS) alone reduces the risk for breast cancer recurrence, but an appropriately sized, rigorously conducted trial to evaluate the effect of OFS in young patients has been lacking.

Now, investigators have conducted a prospective, randomized, phase III trial (the Suppression of Ovarian Function Trial [SOFT]), in which more than 3000 premenopausal women were randomized to 5 years of adjuvant tamoxifen therapy alone, 5 years of tamoxifen plus OFS, or 5 years of exemestane plus OFS. OFS was achieved with the gonadotropin-releasing-hormone agonist triptorelin, bilateral oophorectomy, or bilateral ovarian radiation.

Patients were stratified by receipt or nonreceipt of prior adjuvant chemotherapy.

At median follow-up of 5.6 years, results were as follows:

- For all patients, 5-year disease-free survival (DFS; the primary endpoint) was similar with tamoxifen alone, tamoxifen plus OFS, or exemestane plus OFS (86.4%, 88.4%, 90.9%, respectively).
- Patients who did not receive prior chemotherapy (90% were ≥ 40 years of age) tended to have favorable clinical features: 91% had node-negative status, 85% had tumors ≤ 2 cm in size, and 41% had low-grade tumors. For these patients, DFS was $>95\%$ across all three treatment groups.
- Patients who did receive prior chemotherapy tended to have more worrisome clinical features. For these patients, DFS was clearly improved with the addition of OFS: DFS with tamoxifen alone, tamoxifen plus OFS, or exemestane plus OFS was 78.0%, 82.5%, and 85.7%, respectively.
- In the youngest patients (age, ≤ 35), of whom 94% received chemotherapy, DFS with tamoxifen alone, tamoxifen plus OFS, or exemestane plus OFS was 67.7%, 78.9%, and 83.4%, respectively.
- Postmenopausal symptoms were more common with the addition of OFS.

COMMENT

The SOFT trial demonstrates that there is a group of premenopausal women with favorable clinical features who have an exceptionally good prognosis and that the type of adjuvant endocrine therapy they receive does not seem to matter. It also shows that for patients with more worrisome clinical features who are likely to receive a recommendation for adjuvant chemotherapy, particularly those younger than 35, ovarian suppression with an aromatase inhibitor offers the best strategy for reducing the risk for breast cancer recurrence.

— William J. Gradishar, MD

reviewing Francis PA et al. *N Engl J Med* 2014 Dec 11

Long-Term Benefit of Tamoxifen Chemoprevention

The risk for developing breast cancer was reduced for more than a decade after 5 years of treatment.

The prior International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS-I) showed that, after a median follow-up of 8 years, tamoxifen reduced the risk for estrogen receptor (ER)-positive breast cancer in women at high risk for developing breast cancer (NEJM JW Oncol Hematol Mar 12 2007). Despite this finding and similar results from other large randomized trials, the adoption of tamoxifen in this population has remained very low.

Now, investigators report longer-term results of the IBIS-I study, which involved 7154 women (ages 35–70) with a ≥ 2 -fold risk for developing breast cancer who were randomized to 5 years of tamoxifen or placebo. Hormone replacement therapy (HRT) was received by 40.5% of patients in the tamoxifen group and by 49.5% in the placebo group. Approximately one third of patients had undergone a hysterectomy. The primary analysis evaluated the incidence of breast cancer, including ductal carcinoma in situ.

After 20 years of follow-up, patients who received tamoxifen versus placebo had lower risks for developing all breast cancers (7.8% vs. 12.3%) or invasive ER-positive breast cancer (4.9% vs. 8.3%). The impact was greater for women who did not receive HRT (38% vs. 12%). No reduction in breast cancer mortality was observed with tamoxifen, but no increase in overall mortality was attributed to tamoxifen-related effects. After 10 years, there were nonsignificant increases in mortality and ER-negative breast cancer with tamoxifen.

COMMENT

The reasons for the low adoption of chemoprevention for breast cancer are multifactorial and include non-oncology physicians prescribing drugs that are unfamiliar to them, an unwillingness by otherwise healthy women to take a medication for 5 years, and a lack of clear understanding of the risks for developing breast cancer and the adverse events related to medication. The results of this trial

show that tamoxifen chemoprevention clearly reduces the risk for developing breast cancer and that the benefit persists in the decade after completing 5 years of treatment. No data exist to suggest that more than 5 years of tamoxifen therapy would confer additional benefit. Understanding and surmounting the barriers to greater acceptance of chemoprevention will be critical to reaping the benefits of this strategy.

— William J. Gradishar, MD

reviewing Cuzick J et al. *Lancet Oncol* 2015 Jan

Atypical Hyperplasia of the Breast: Common, Important, and Not Adequately Recognized

Clinicians should pay more attention to this condition with respect to counseling, screening, and chemoprophylaxis.

Of the approximately one million benign breast biopsies performed annually in U.S. women, some 10% yield a diagnosis of atypical hyperplasia (AH, histologically classified as ductal or lobular). AH is associated with a 25-year cumulative risk for breast cancer approaching 30%. In a special report, experts make several points about AH:

- Given the high lifetime malignancy risk associated with AH, commonly used breast cancer risk prediction models are not accurate in women with this diagnosis. When counseling women with AH, it is best to refer to the 25-year cumulative risk.
- Screening guidelines should be updated to indicate that women with AH are candidates for magnetic resonance screening in addition to mammography. Likewise, women with AH should be included in future trials of new breast imaging technologies.
- Selective estrogen-receptor modulators (e.g., tamoxifen, raloxifene) and aromatase inhibitors reduce breast cancer risk in patients with AH; thus, these agents should be more widely used by such women.
- In general, a diagnosis of AH should not be considered an indication for risk-reducing bilateral mastectomy.

COMMENT

These authors do a service to women and their clinicians by pointing out the high long-term risk for malignancy faced by women with AH. They also appropriately emphasize that breast cancer will not develop in most women with AH and that, when breast cancer is diagnosed in such women, it may occur at an age when death from other causes is more likely than from breast cancer.

— **Andrew M. Kaunitz, MD**

reviewing Hartmann LC et al. *N Engl J Med* 2015 Jan 1

Strategies for Preventing Breast Cancer Brain Metastases

Incidence of brain metastases was similar with lapatinib plus capecitabine or trastuzumab plus capecitabine in patients with HER2-positive breast cancer.

In patients with metastatic breast cancer, the development of brain metastases is a devastating event, as it often portends a rapid decline in survival. Treatment has focused largely on surgery, when possible, or on various types of radiation therapy. An obstacle to the development of systemic treatments is the inability of drugs such as trastuzumab — which is effective for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer — to penetrate the blood-brain barrier. Two drugs that have been reported to both treat established brain metastases and, anecdotally, to prevent brain metastases are capecitabine and lapatinib.

Now, investigators have conducted an industry-supported, phase III, randomized, multicenter, open-label study (CEREBEL) to compare the incidence of brain metastasis in women with HER2-positive metastatic breast cancer who received either lapatinib plus capecitabine or trastuzumab plus capecitabine until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal. Patients were stratified according to previous trastuzumab or metastatic therapy and assessed at screening every 12 weeks through week 84 and every 24 weeks thereafter. Central nervous system (CNS) symptoms were assessed every 3 weeks.

Incidence of CNS metastases as first site of relapse (the primary endpoint) was similar with lapatinib plus capecitabine or trastuzumab plus capecitabine (3% and 5%, respectively). The initial statistical design required 650 patients to be randomized, but the study was terminated after 540 patients were enrolled. Median progression-free survival was shorter with lapatinib plus capecitabine (hazard ratio, 1.30), as was overall survival (HR, 1.34).

COMMENT

Treatment and prevention of brain metastases in breast cancer patients is an unmet need. Current systemic therapies fall short of claiming a standard of care exists. The primary decision for systemic therapy in the clinic should be based on best choices for management of systemic disease outside the CNS. Clinical trials of novel agents for CNS disease remain a high priority.

— **William J. Gradishar, MD**

reviewing Pivot X et al. *J Clin Oncol* 2015 Jan 20

Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for High-Risk Bladder Cancer

Overall survival was similar with either adjuvant or deferred treatment.

Level 1 evidence supports the role of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for patients undergoing cystectomy for muscle-invasive transitional cell cancer of the bladder. However, the use of adjuvant chemotherapy remains attractive to many clinicians given that patients are often referred following cystectomy.

To evaluate the effectiveness of adjuvant versus deferred cisplatin-based chemotherapy following cystectomy, European investigators conducted an intergroup, phase III, randomized, open-label study involving fit patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder. All patients underwent radical cystectomy and bilateral lymphadenectomy and within 90 days were randomized to receive either four cycles of adjuvant chemo-

therapy or six cycles of deferred chemotherapy at relapse. Patients received one of three chemotherapy regimens: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC); high-dose MVAC; or gemcitabine plus cisplatin. The trial was closed due to poor accrual after 284 of the planned 660 patients were recruited.

At a median follow-up of 7 years, the percentages of patients who died in the adjuvant and deferred treatment groups were 47% and 57%, respectively. Adjuvant treatment did not improve overall survival (the primary endpoint), although it did improve progression-free survival (PFS; 3.11 vs. 0.99 years; hazard ratio, 0.54; $P < 0.0001$). Myelosuppression was common with both treatments; one patient in each group died from toxicity.

COMMENT

What has historically been a U.S. problem of accruing patients for bladder cancer studies has unfortunately spread to Europe; this trial was closed prematurely because of poor accrual and was thus significantly underpowered. The PFS benefit is intriguing but not definitive. Although new therapeutics are on the horizon, neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy remains the standard of care for the majority of fit patients with adequate renal function.

— **Robert Dreicer, MD, MS, FACP, FASCO**

reviewing Sternberg CN et al. *Lancet Oncol* 2015 Jan

Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: An Update

New data on low mortality rates support the use of this strategy in low-risk and some intermediate-risk patients.

For men with favorable-risk prostate cancer, active surveillance — a strategy of prospectively assessing changes in disease biology, stage, and grade to determine the need for curative intervention — has increasingly become an alternative consideration to immediate therapy in selected patients with low-risk prostate cancer.

Now, to provide more robust data on outcomes associated with active surveillance, investigators report updated results of a prospective, single-center, single-arm, cohort study of this strategy in patients with low- and selected intermediate-risk prostate cancer (NEJM JW Oncol Hematol Dec 22 2009 and J Clin Oncol 2010; 1:126). The prior study followed 450 patients for a median of 6.8 years (range, 1–13 years). The current study followed 993 patients for a median of 6.4 years (range, 0.2–19.8 years).

Patients were offered prostate-specific antigen (PSA) testing every 3 months for 2 years and then, in stable patients, every 6 months. Patients received confirmatory biopsy within 12 months of the initial biopsy and then every 3 to 4 years until age 80. Those with shortening of PSA doubling time were evaluated with repeat biopsy or magnetic resonance imaging. Evidence of disease progression led to a recommendation for curative-intent local therapy.

Among all patients, 149 (15%) died; 10- and 15-year overall survival rates were 80% and 62%, respectively. Fifteen patients (1.5%) died from prostate cancer; 10- and 15-year disease-specific survival rates were 98% and 94%. Thirteen patients (1.3%) developed metastatic disease.

COMMENT

These results add to the evidence supporting the use of active surveillance in men with favorable-risk disease. As noted by an editoria- list, the future of this approach will depend on the evolution of “precision-medicine” technolo- gies to aid in risk stratification. Ultimately, the goal remains balancing the need to reduce overtreatment, with its harms and costs, against the need to intervene with curative intent in patients destined to die of prostate cancer.

— Robert Dreicer, MD, MS, FACP, FASCO

reviewing Klotz L et al. J Clin Oncol 2015 Jan 20,
Cooperberg MR. J Clin Oncol 2015 Jan 20

Targeted Fusion–Guided Biopsy May Improve Detection of High-Risk Prostate Cancer

Compared with standard biopsy, magnetic resonance/ultrasound fusion–guided biopsy detected 30% more high-risk disease.

Despite the evolution of standard prostate-bi- opsy technology, one of the major challenges with current methods continues to be a large degree of sampling error, which translates into missing the presence of high-grade prostate cancer. Recent advances in imaging technolo- gy have led to the development of targeted magnetic resonance (MR)/ultrasound fusion- guided biopsy, which essentially allows MR images to be superimposed in real time onto transrectal ultrasound images.

To compare the accuracy of targeted fusion- guided biopsy versus standard ultrasound- guided biopsy in this setting, investigators conducted a prospective cohort study of 1003 men with elevated prostate-specific antigen levels or abnormal rectal exam results who underwent both biopsy procedures during a 7-year period. The primary objective was to evaluate whether targeted fusion-guided biop- sy achieved a higher detection rate of high-risk prostate cancer (Gleason score, $\geq 4 + 3$). A se- condary endpoint was the detection of low- risk disease.

Both biopsy methods detected a similar num- ber of prostate cancers. However, targeted fu- sion-guided biopsy detected 30% more high- risk cancers and 17% fewer low-risk cancers compared with standard biopsy techniques ($P < 0.01$ for both). The authors concluded that targeted biopsy could improve risk stratifica- tion toward diagnosis of more high-risk disease.

COMMENT

As noted by editorialists, recent changes in prostate cancer screening recommendations will likely shift the patient population present- ing for biopsy, thus adding an additional layer of complexity in interpretation of this and other technologies. The costs associated with MR/ultrasound fusion-guided biopsy are po- tentially significant when applied broadly. The

call by the authors for further prospective evaluation of this approach prior to broad ac- ceptance is eminently rational.

— Robert Dreicer, MD, MS, FACP, FASCO

reviewing Siddiqui MM et al. JAMA 2015 Jan 27,
Schwartz LH and Basch E. JAMA 2015 Jan 27

■15

ASCO GI 2015

San Francisco



© iStockPhoto.com

Gastrointestinal Cancers Symposium 2015

Highlights aus San Francisco

Das Thema des diesjährigen Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI) war der Brückenschlag von der Biologie zur klinischen Onkologie bei gastrointestinalen Tumoren. In diesem Jahr waren dabei nicht nur die zielgerichteten Therapien von besonderem Interesse, sondern auch Immuntherapien scheinen zukünftig bei gastrointestinalen Tumoren ihren Platz zu erhalten. Im Folgenden eine Auswahl der relevanten Studien.

FOLFIRINOX wirksamer als FOLFIRI in der Erstlinientherapie des Kolorektalkarzinoms

In der Erstlinientherapie verglich die randomisierte Phase-III-Studie TRIBE die Regimes FOLFOXIRI und FOLFIRI jeweils in Kombination mit Bevacizumab bei 508 Patienten mit nicht resektablem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC).¹ Der primäre

Studienendpunkt war eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS). 65% der Patienten im FOLFIRINOX- und 53% der Patienten im FOLFIRI-Arm sprachen laut RECIST-Kriterien auf die Therapie an ($p=0,006$). Aktualisierte Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) nach 48,1 Monaten Nachbeobachtungszeit zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der FOLFI-

RINOX-Kombination (29,8 vs. 25,8 Monate; HR: 0,80; $p=0,030$) (Abb. 1). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 24,9% versus 12,4%. Die aktualisierten PFS-Ergebnisse bestätigten eine signifikante Verlängerung von 9,7 auf 12,3 Monate durch FOLFOXIRI-Gabe (HR: 0,77; $p=0,006$). Die Subgruppenanalyse identifizierte keine Patientengruppe, die nicht besser von FOLFOXIRI profitierte. 86,9% bzw. 88,7% der Pa-

tienten beider Studienarme waren potenzielle Kandidaten für eine Zweitlinientherapie nach Progress. Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass FOLFOXIRI plus Bevacizumab eine neue wertvolle Option für die Erstlinientherapie des nicht resektablen mCRC ist.

Um das Verhalten der praktizierenden Ärzte bezüglich der Verschreibung von Panitumumab in Europa zu untersuchen, wurden ab 2012 Ärztebefragungen und Analysen der medizinischen Patientenberichte durchgeführt. In den ersten zwei Befragungen wurde der Umgang mit KRAS-Exon-2-Mutationen und in den laufenden Befragungen der Umgang mit dem RAS-Mutationsstatus überprüft. Beim ASCO GI wurde die Auswertung der KRAS-Befragungen präsentiert.² Es zeigte sich, dass nahezu allen Ärzten (99,3%) die Indikation von Panitumumab und die Notwendigkeit der KRAS-Testung vor Therapiebeginn bewusst waren. 97,7% der Onkologen kannten den KRAS-Status ihrer Patienten vor der Panitumumab-Behandlung und 94,0% der Ärzte applizierten ihren Patienten Panitumumab in korrekter Indikation.

Ramucirumab ist möglicherweise eine Zweitlinienoption beim mCRC

Die RAISE-Studie untersuchte randomisiert und placebokontrolliert die Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Ramucirumab zu FOLFIRI nach Progress unter oder nach Bevacizumab/FOLFOX-Therapie.³ 1072 Patienten mit Kolorektalkarzinom wurden bis Progress oder nicht akzeptabler Toxizität behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen hatte KRAS-mutierte Tumoren und die Zeit bis zum Progress nach der Erstlinientherapie war bei drei Vierteln der Patienten länger als sechs Monate. 17% hatten nur Lebermetastasen und jeweils ein Drittel eine, zwei oder drei und mehr Metastasenlokalisationen. Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Das OS war mit 13,3 versus 11,7 Monaten im explorativen Studienarm signifikant gegenüber dem Kontrollarm verlängert (HR: 0,84; p=0,0219). Der

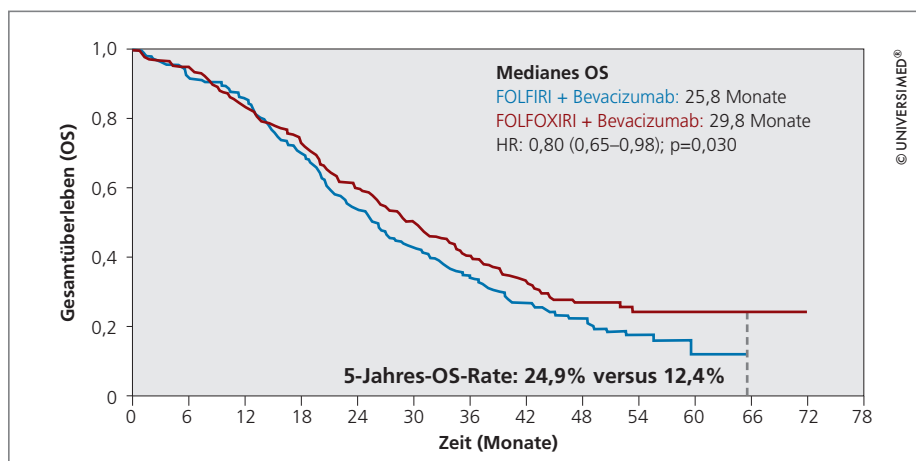


Abb. 1: TRIBE-Studie: Gesamtüberleben nach einer Nachbeobachtungszeit von 48,1 Monaten (mod. nach Cremolini C et al: ASCO GI 2015)

Überlebensvorteil wurde für alle untersuchten Subgruppen beobachtet. Das PFS betrug 5,7 versus 4,5 Monate (HR: 0,79; p=0,0005), die Ansprechrate (CR + PR) 13,4 versus 12,5% (p=0,6336) und die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD) 74% versus 68,8% (p=0,0587). 54,1% versus 56,0% der Patienten der beiden Studienarme wurden in weiteren Therapielinien mit vergleichbaren Substanzen behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war kontrollierbar. Eine febrile Neutropenie (alle Grade) trat bei 3,6% der Patienten im Ramucirumab- und bei 2,7% im Placeboarm auf. An Nebenwirkungen von speziellem Interesse wurden u.a. bei 43,9% vs. 22% der Patienten Blutungen (Grad ≥3: 2,5% vs. 1,7%), bei 26,1% vs. 8,5% Bluthochdruck (Grad ≥3: 11,2% vs. 2,8%) und bei 17,0% vs. 4,5% Proteinurie (Grad ≥3: 3,0% vs. 0,2%) beobachtet.

Verträglichkeit von Regorafenib in der Drittlinientherapie beim mCRC

Die Phase-III-Studien CORRECT und CONCUR zeigten einen Überlebensvorteil für Patienten, die nach Progress unter Erst- und Zweitlinien-Standardtherapien mit Regorafenib im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Für die weltweite CORRECT-Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der Studienarme bezüglich der Lebensqualität der Patienten gesehen. Beim ASCO GI wurde nun die Lebensqualitätsauswertung der asiati-

schon CONCUR-Studie präsentiert.⁴ Die Lebensqualität wurde mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D sowie einer visuellen Analog-Skala (VAS) festgestellt. Alle Patienten füllten die Fragebögen zu Beginn der Studie aus, 93% bzw. 86% unter Regorafenib und Placebo am Ende der Behandlungszeit. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen gesehen. In beiden Patientengruppen liessen der allgemeine Gesundheitszustand und die physischen Funktionen laut EORTC-QLQ-C30-Fragebogen im Vergleich zum Studienbeginn nach.

Da unter Regorafenib häufig Fatigue und Anorexie auftreten, wurde die abendliche Gabe untersucht, um den veränderten nächtlichen Metabolismus der Nebenniere zu nutzen.⁵ 12 Patienten erhielten 120mg Regorafenib. Der ECOG-Performance-Status, Fatigue-Kriterien und Gewichtsveränderungen wurden monatlich gemessen. Zehn Patienten waren für die abendliche Einnahme von Regorafenib auswertbar: Es wurde keine Veränderung des ECOG-PS gesehen, kein Patient zeigte eine Gewichtsabnahme von mehr als 5% und nur sechs Patienten hatten eine Fatigue von Grad 1. Acht der zehn Patienten konnten nach zwei Wochen auf 160mg Regorafenib eskaliert werden. Trotz der kleinen Patientenzahl wird angedeutet, dass die abendliche Applikation von Regorafenib für die Patienten, zumindest in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil, eventuell von Vorteil ist.

Komplexe Problematik der MET-Inhibition beim Magenkarzinom

Beim Magenkarzinom zeigt sich in besonderer Weise, dass zielgerichtete Therapien bei einem spezifizierten Patientenkollektiv eingesetzt werden sollten. Zwei Studien zu MET-Inhibitoren erbrachten konträre Ergebnisse, die wahrscheinlich mit der Patientenselektion einhergehen.

AMG 337 ist ein hochselektiver MET-Inhibitor. In einer multizentrischen Phase-I-Studie wurde AMG 337 als Monotherapie bei 90 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit MET-Amplifikation laut FISH oder NGS und MET-Überexpression laut IHC untersucht.⁶ Bei 62,2% der Patienten wurden Nebenwirkungen von Grad 1/2 und bei 21,1% von Grad ≥ 3 beobachtet, darunter am häufigsten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue. 21 Patienten mit Magenkarzinom wurden eingeschlossen, von denen 13 Patienten ausgewertet wurden. Die objektive Ansprechrates betrug bei diesen Patienten 62%. Eine nachfolgende Phase-II-Studie ist am Rekrutieren (NCT02016534).

In einer placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde die zusätzliche Gabe von Onartuzumab zu mFOLFOX6 bei 123 Patienten mit metastasiertem HER2-negativem gastroösophagealem Karzinom in der Erstlinientherapie untersucht.⁷ Die Zugabe des MET-Inhibitors konnte das progressionsfreie

Überleben (PFS) weder bei einer unselektierten Patientenpopulation noch bei Patienten mit MET-positiven Tumoren verlängern: Das mediane PFS der ITT-Population betrug 6,77 vs. 6,97 Monate (HR: 1,06; $p=0,71$) und der MET-positiven Patienten 5,95 versus 6,8 Monate (HR: 1,38; $p=0,45$). Das Sicherheitsprofil war mit früheren Studien vergleichbar: Ödeme, venöse Thromboembolien und andere Nebenwirkungen führten zu einem häufigeren Therapieabbruch im experimentellen verglichen mit dem Placeboarm. In der Diskussion der beiden MET-Inhibitor-Studien verwies Jaffer A. Ajani vom MD Anderson Cancer Center auf die bisher unzufriedenstellenden Ergebnisse bei Patienten, bei denen IHC++ als Biomarker für eine Überexpression fungierte. Die Studie zu AMG 337 zeigte hingegen vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit MET-Amplifikation. Das Thema MET-Inhibition sei noch nicht abgeschlossen, so Ajani. Die duale Inhibition mit verschiedenen MET-nachgeschalteten Signalwegen könnte eine bessere Wirksamkeit erreichen und ein MET-Toxin-Konjugat eine Option für das MET-überexprimierende Magenkarzinom sein.

Immuntherapie mit PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab beim Magenkarzinom

Die Immuntherapie hält auch beim Magenkarzinom Einzug. Die KEY-

NOTE-012-Studie untersuchte den PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab bei 39 Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren.⁸ Das mediane Alter der Patienten war 63 Jahre, 72% waren männlich und jeweils die Hälfte der Patienten war asiatischen oder kaukasischen Typs. 67% der Patienten hatten bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten. Bei vier Patienten (10,3%) wurde eine Therapie-assoziierte Nebenwirkung von Grad 3–5 gesehen. Jeweils ein Patient entwickelte eine Pneumonie (Grad 4), Fatigue, periphere sensorische Neuropathie oder Appetitverlust (Grad 3). Ein Patient verstarb an Hypoxie. Das Ansprechen betrug 22,2% laut zentraler Bewertung ($n=36$) und 33,3% laut Bewertung der Studienärzte ($n=39$). Eine stabile Erkrankung wurde bei 13,9% bzw. 12,8% der Patienten festgestellt, ein Tumorprogress bei 52,8% bzw. 53,8% der Patienten. Nach 6 Monaten waren 24% der Studienteilnehmer ohne Progress (PFS) und 69% am Leben (OS) (Abb. 2). Die nachfolgende Phase-II-Studie KEYNOTE-059 ist bereits am Rekrutieren.

Patienten mit Pankreaskarzinom profitieren von nab-Paclitaxel-Kombinationstherapie

Das Pankreaskarzinom gehört immer noch zu den Tumorentitäten, bei denen Patienten eine schlechte Prognose und wenig Therapieoptionen haben. Die Phase-III-Studie MPACT verglich die Kombination von nab-Paclitaxel plus Gemcitabin versus die Gemcitabin-Monotherapie bei 842 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Es konnte durch die zusätzliche Gabe von nab-Paclitaxel eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von median 6,6 auf 8,7 Monate erreicht werden (HR: 0,72; $p<0,001$). Aus einer Auswertung bezüglich der Grösse des Primärtumors und der Metastasen kann nun gefolgert werden, dass die Kombination von Paclitaxel plus Gemcitabin wahrscheinlich auch beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wirksam ist.⁹ Der Grössenunterschied zwischen Baseline und Nadir der Primärtumoren betrug im Kombinationsarm

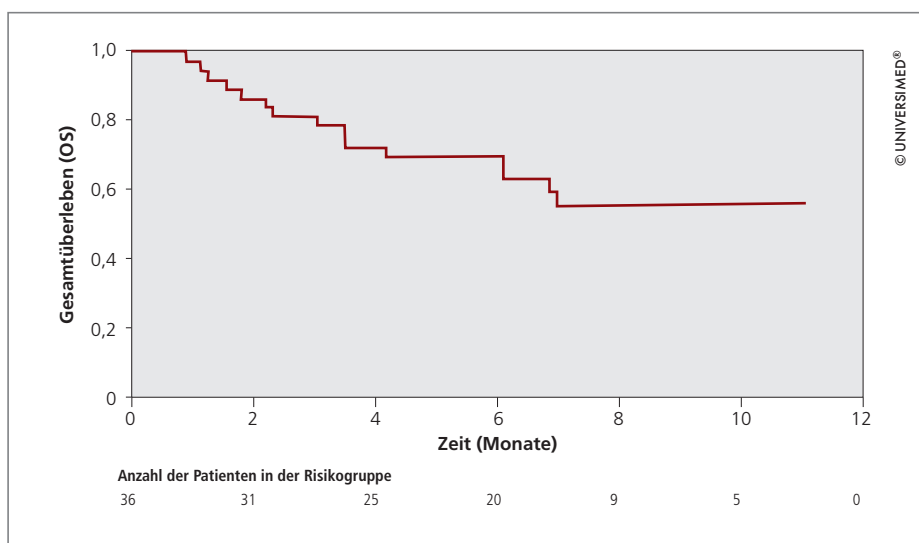


Abb. 2: KEYNOTE-012-Studie: Gesamtüberleben unter Immuntherapie mit Pembrolizumab (mod. nach Muro et al: ASCO GI 2015)

median -22,15% und durchschnittlich -24,69% versus -7,02% bzw. -10,05% im Gemcitabin-Mono-Arm ($p < 0,001$). Eine Messung der Metastasen kam zu einem vergleichbaren Ergebnis: Im Median betrug die Änderung zwischen Baseline und Nadir -24,27% und im Durchschnitt -27,34% versus median -8,74% bzw. -10,40% ($p < 0,001$). Zu bemerken ist, dass bei einer Gabe von ≥ 3 Zyklen in beiden Studienarmen eine grössere Reduktion erreicht wurde als mit weniger als 3 Zyklen.

Da Studien zur Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom in der Regel mit jüngeren Patienten durchgeführt werden, untersuchte eine italienische Analyse unter „Real life“-Bedingungen die Effektivität und Sicherheit von Gemcitabin/nab-Paclitaxel bei 43 Patienten ≥ 70 Jahre retrospektiv und verglich die Ergebnisse mit den Daten aller behandelten Patienten ($n=120$).¹⁰ Insgesamt zeigte die Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Therapie in der alltäglichen Praxis ähnliche Ansprechraten wie in der MPACT-Studie. Dabei wurde kein Unterschied zwischen älteren Patienten und der Gesamtpopulation beobachtet (27,9% vs. 28%; $p=0,60$). Das Toxizitätsprofil war bei den älteren Patienten nicht schlechter, aber anders als bei den jüngeren Patienten – vorwiegend bezüglich der nicht hämatologischen Nebenwirkungen.

Option für die Zweitlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom

Die dreiarmige, randomisierte Phase-III-Studie NAPOLI-1 untersuchte liposomales Irinotecan (MM-398) versus 5-FU/LV versus MM-398 plus 5-FU/LV bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die vorher eine Gemcitabin-basierte Therapie erhalten hatten. Beim ASCO GI 2015 wurde der Vergleich der Studienarme MM-398 plus 5-FU/LV versus 5-FU/LV präsentiert.¹¹ 113 Patienten erhielten randomisiert MM-398 plus 5-FU/LV und 102 Patienten 5-FU/LV (ITT-Population). 66 Patienten bzw. 71 Patienten wurden „per protocol“ (PP-Population) behandelt. Das OS war durch die zusätzliche Gabe von MM-398 signi-

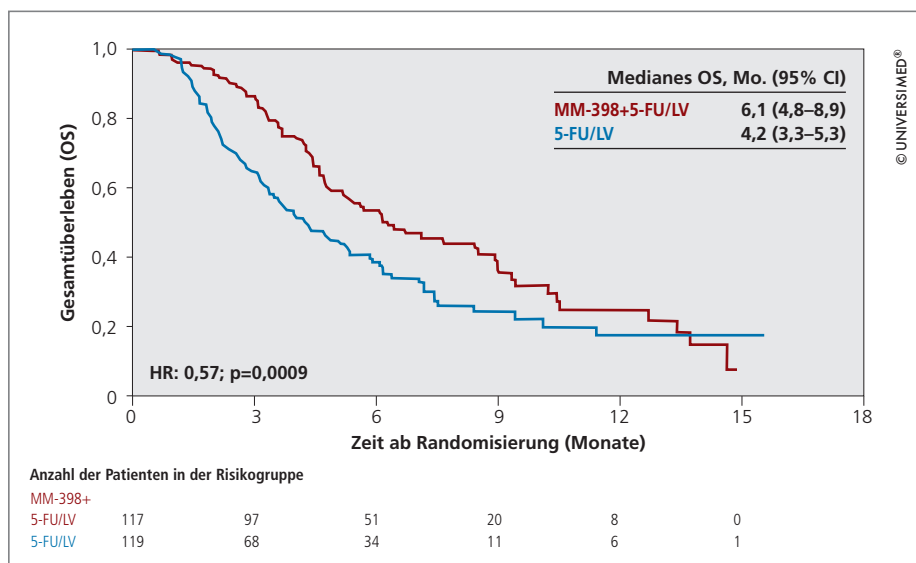


Abb. 3: NAPOLI-1-Studie: Gesamtüberleben unter der Therapie mit MM-398 + 5-FU/LV versus 5-FU/LV (mod. nach Chen et al: ASCO GI 2015)

fikant in der ITT-Population verlängert (4,2 vs. 6,1 Monate; HR: 0,57; $p=0,0009$) (Abb. 3). Die „per protocol“ therapierten Patienten erreichten ein medianes OS von 5,1 vs. 8,9 Monate (HR: 0,47; $p=0,0018$). Subgruppenanalysen bestätigten den Therapie-vorteil für alle untersuchten Patientengruppen. Das Nebenwirkungsprofil war handhabbar mit Neutropenie, Fatigue, Diarrhö und Erbrechen als häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten. ■

Literatur:

- Cremolini C et al: FOLFIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of mCRC: updated survival results of the phase III TRIBE trial by the GONO group. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #657
- Torjan J et al: Panitumumab use in metastatic colorectal cancer and patterns of KRAS testing: results from a Europe-wide physician survey and medical records review. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #547
- Tabernero J et al: RAISE: a randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #512
- Qin S et al: Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life (HRQoL) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CONCUR trial. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #697
- DeSimone PA et al: Nightly dosing of regorafenib. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #549

- Kwak EL et al: Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. ASCO GI 2015, General Session 1, Abstr. #1
- Shah MA et al: Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, Onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). ASCO GI 2015, General Session 1, Abstr. #2
- Muro K et al: Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-012. ASCO GI 2015, General Session 1, Abstr. #3
- Kunzmann V et al: Tumor reduction in pancreatic vs metastatic sites in a randomized phase III study (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine vs gemcitabine alone. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #382
- Giordano G et al: Nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) as first-line chemotherapy (CT) in advanced pancreatic cancer (APDAC) elderly patients (pts): a "real life" study. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #424
- Chen LT et al: Expanded analyses of NAPOLI-1: phase 3 study of MM-398 (nal-IRI), with or without 5-fluorouracil and leucovorin, versus 5-fluorouracil and leucovorin, in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. ASCO GI 2015, Poster, Abstr. #234

Bericht: Dr. med. Ine Schmale

Quelle: Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI), 15.–17. Januar 2015, San Francisco

■1502◆

Innovationen in der Onkologie

Neues in der Behandlung von Brustkrebspatientinnen

In der Brustkrebsbehandlung sind verschiedene Bewegungen, die nicht durch eine spezifische und einzige Innovation begründet sind, im Gange. So beschäftigen uns verschiedene grössere Themenbögen, die mit Resultaten einzelner Studien in gewisse Richtungen getrieben werden. Das Brustscreening führt zu mehr Brustkrebs- und DCIS-Diagnosen in frühen Stadien. Sollen wir ein durch ein Screeningprogramm diagnostiziertes Mammakarzinom gleich behandeln wie ein Mammakarzinom, das durch ein opportunistisches Screening diagnostiziert wird?



C. K. Baumann, Bern

Eine weitere Bewegung ist die „Abnahme der Chirurgie“: Es gibt immer mehr Situationen, in denen die Axilladissektion nicht mehr nötig ist. Die notwendigen Resektionsränder sind kleiner geworden. Sollte dadurch die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie erweitert werden? Neue Moleküle führen zu neuen Medikamentenkombinationen.

Können und sollen also neoadjuvante Therapien unsere Therapiewahl beeinflussen? In all diesen Bewegungen und Fragen wird nicht so sehr die Technik der einzelnen Therapiemodalitäten anspruchsvoller, sondern die Interdisziplinarität, d.h. das gemeinsame Definieren des besten Therapiekonzeptes für die individuelle Situation der Patientin.

Im Folgenden diskutiere ich völlig neue Studienresultate oder neue bestätigende Studienresultate, welche die gesunde Frau, die Patientin, das multidisziplinäre Team und das Gesundheitssystem ansprechen.

Rat für die Frau

Wie kann eine gesunde Frau einem Brustkrebs vorbeugen? Sportliche Aktivität von mehr als einer Stunde pro Tag reduziert das Risiko von Brustkrebs bei gesunden Frauen unabhängig von ihrem Körpergewicht und ihrem Alter. Bei starker sportlicher Betätigung von mindestens einer Stunde pro Tag wird das Brustkrebsrisiko im Vergleich mit sehr schwacher sportlicher Betätigung um 12% reduziert. Dieser Effekt wurde für alle Brustkrebstypen beobachtet, jedoch war er am grössten bei hormonrezeptornegativen Brustkrebs-erkrankungen. Zu dieser Erkenntnis kommt eine Metaanalyse von 37 Studien, die zwischen 1987 und 2013 über 4 Mio. Frauen einschloss, bei denen insgesamt 114 100 Brustkrebs-erkrankungen aufgetreten waren. Es waren auch Studien dabei, in denen der brustkrebsfördernde Effekt von Hormonersatztherapie untersucht wurde. Der

KeyPoints

- Sport ist als Prävention und Nebenwirkungstherapie ein immer besser untersuchter Aspekt der Patientenkompetenz.
- Adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie kann schon bei nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten erwogen werden.
- Adjuvante Radiotherapie bei über 65-jährigen Frauen ist nicht obligat.
- Therapiedauer: adjuvante Hormontherapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) – 10 Jahre für „high risk“, 5 Jahre für „low risk“.
- Neue Option in der adjuvanten Hormontherapie für prämenopausale Frauen: Aromatasehemmer kombiniert mit GnRH-Analogen für 5 Jahre.
- Adjuvante Bisphosphonate, z.B. Zoledronat, bei postmenopausalen Patientinnen: leichtfertig verordnen!
- Es spricht vieles für eine neoadjuvante Therapie bei Hochrisikosituationen (G3, tripelnegativ oder HER2-positiv kombiniert mit Hormonrezeptornegativität).
- Bei tripelnegativem Brustkrebs: neoadjuvante Therapie mit Platin erwägen.
- Screening: ja, aber differenziert!

positive Effekt von Sport fiel bei einer Hormonersatztherapie praktisch weg.¹

Rat für die Patientin

Immer mehr unserer Patientinnen mit Brustkrebs fragen uns irgendwann im Verlauf der Diagnose und Therapie: „Was kann ich selbst für mich und gegen den Krebs tun?“ Sie möchten selbst aktiv im Heilungsprozess mitwirken. Diese Bewegung nennt man, unabhängig von der Frage, welche Aktivität die Patientin wählt, kennt und anwendet, „Patientenkompetenz“. So ist es sehr erfreulich und zeitgemäss, dass es die erwähnte Metaanalyse über die Wirkung von Sport in Bezug auf die Krebsentstehung bei gesunden Frauen gibt.

In der kurativen Situation nach einer Brustkrebsoperation wurde in San Antonio im Dezember 2013 eine andere Frage zur Effektivität von Sport untersucht: Kann Sport Arthralgien, die durch eine adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer entstanden sind, positiv beeinflussen? 50% aller Patientinnen mit Aromatasehemmtherapien haben Arthralgien. In der HOPE-Studie (HORMones and Physical Exercise study) wurde eine Randomisation von „normaler“ Aktivität bei der einen Patientinnengruppe zu 150 Minuten moderatem Aerobic pro Woche bei der anderen Gruppe, kombiniert mit supervisiertem Training von zweimal pro Woche, gewählt. Die Patientinnen mussten bereits mindes-

tens sechs Monate lang die Aromatasehemmertherapie eingenommen haben. Die starken Gelenkschmerzen konnten nach 12 Monaten mit dem genannten Sportprogramm signifikant reduziert werden: Sie waren 20% geringer im Vergleich zu einer Beschwerdebesserung von 3%, wenn kein Sportprogramm eingesetzt wurde ($p=0,025$).² Ein weiterer Rat an die Patientin betraf die Frage nach adjuvanter Radiotherapie nach Mastektomie und axillärer Lymphadenektomie. In der im „Lancet“ publizierte Metaanalyse wurden 3786 Patientinnen mit axillärer Lymphadenektomie nach Mastektomie zusammengefasst, die 0 bis 4 befallene axilläre Lymphknoten hatten. Wenn eine Radiotherapie der Brustwand, in

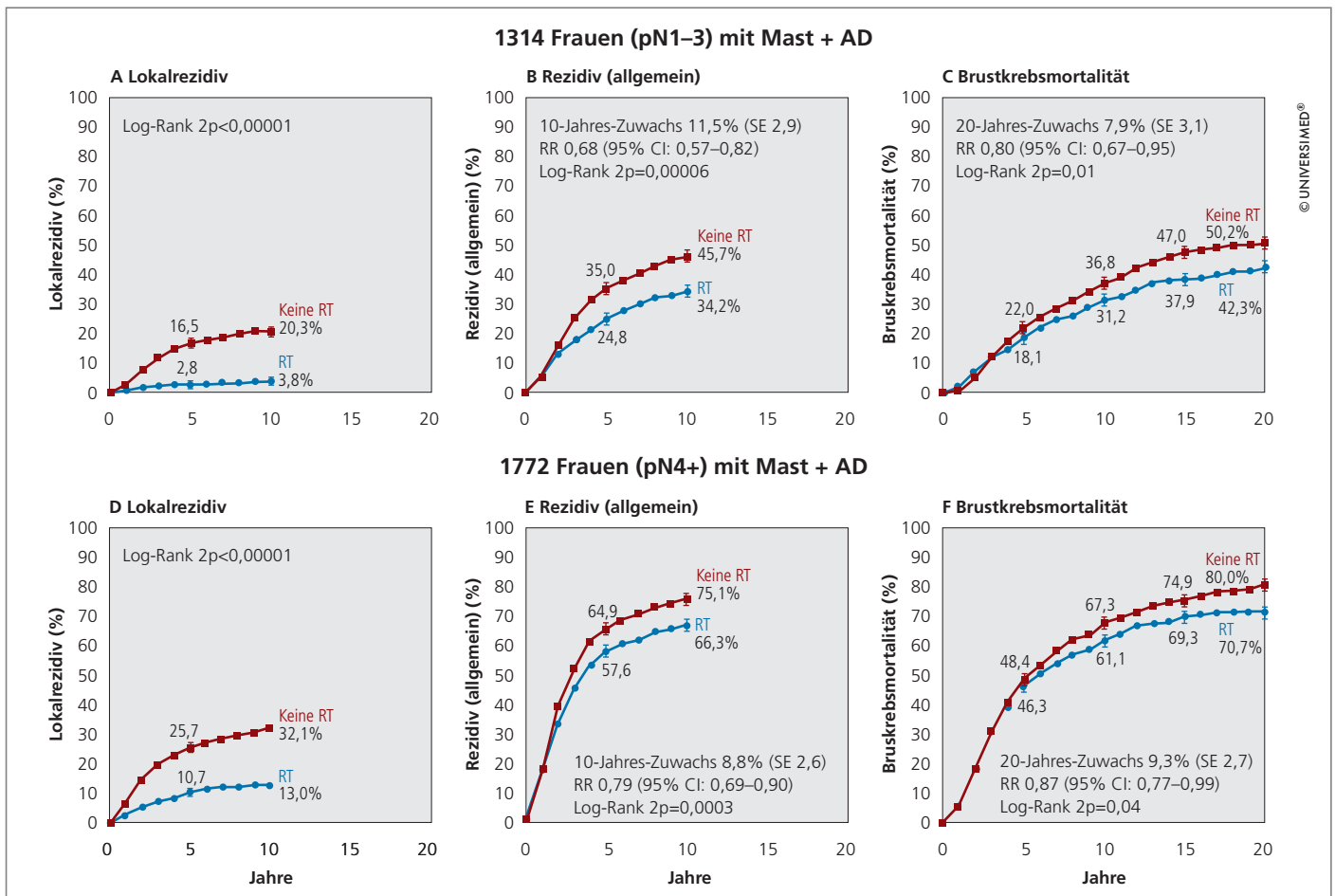


Abb. 1: Auswirkungen der Radiotherapie (RT) nach Mastektomie und Axilladissektion (Mast + AD) auf das 10-Jahres-Risiko des Auftretens eines Lokalrezidivs, eines Rezidivs im Allgemeinen und auf die krankheitsspezifische 20-Jahres-Mortalität bei 1314 Frauen mit 1 bis 3 pathologisch positiven Lymphknoten (pN1-3) und bei 1772 Frauen mit 4 oder mehr pathologisch positiven Lymphknoten (nach Doll R et al³)

der supraklavikulären oder/und axillären Gegend und der Mammaria-interna-Region durchgeführt wurde, hatte dies einen Effekt auf das lokale Rückfallrisiko, sobald Lymphknoten tumorbefallen waren, so wie auch auf die Brustkrebsmortalität. Dieser Effekt konnte auch in der Gruppe von Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten beobachtet werden. Dort konnten eine Rückfallreduktion um 31% und ein 20%iger Brustkrebsmortalitätsrückgang verzeichnet werden (Abb. 1).³ Eine adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie bei nur 1 bis 3 befallenen Lymphdrüsen war bis anhin kein Standard. In Risikosituationen sollte sie diskutiert und durchgeführt werden.

Hingegen kann man sich überlegen, ob man bei jeder über 65-jährigen Frau nach brusterhaltender Operation eine adjuvante Radiotherapie durchführen sollte. Eine Untersuchung von 1326 solcher Frauen mit Tumoren ≤ 3 cm Grösse, die hormonrezeptorpositiv sein mussten und keine Lymphangiomas carcinomatosum oder Angiomas carcinomatosum aufweisen durften, zeigte, dass die adjuvante Radiotherapie das lokale Rückfallrisiko zwar signifikant senkt, aber auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss hat (Abb. 2).⁴

Zwei Studien haben gezeigt, dass 10 Jahre adjuvantes Tamoxifen mehr Rückfälle verhindern kann als 5 Jahre Tamoxifen. Wir haben zwei grosse Fragen, die sich in Bezug auf die beiden Studien, ATLAS und aTTom, stellen: Die meisten unserer postmenopausalen Patientinnen haben einmal einen Aromatasehemmer eingenommen. So lautet die erste Frage: Gilt der positive Effekt auch für eine verlängerte Therapie mit einem Aromatasehemmer? Die zweite Frage, die uns interessiert, ist, ob wirklich alle Patientinnen von der 10-jährigen Therapie profitieren oder ob es Subgruppen gibt, die davon zu wenig profitieren. Es wurde nun eine Zusammenstellung präsentiert, welche die Tamoxifen-Studien ATLAS und aTTom und auch die MA.17-Studie zusammenfassend betrachtet. In der MA.17 wurde die verlängerte Therapie nach 5 Jahren Tamoxifen mit Letrozol durchgeführt. Es zeigte sich, dass Tumoren mit gutartigen Charakteristika und weniger befallenen Lymphdrüsen (z.B. im Stadium I) wesentlich weniger von einer verlängerten Therapie profitieren als Tumoren im Stadium III mit schlechterer Differenzierung. Zwei Beispiele aus der Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.⁵ So gesehen sollte nicht jede Frau eine 10-jährige adjuvante Hormontherapie

erhalten. Frauen mit kleinem Tumor, fehlenden axillären Lymphknotenmetastasen und einem niedrigen Grading profitieren kaum von einer verlängerten Hormontherapie.

Eine weitere Information über adjuvante Hormontherapiekonzepte haben wir aus dem Resultat der ersten Analysen aus den Studien TEXT (Tamoxifen and EXemestane Trial) und SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) erhalten. Es werden bei prämenopausalen Frauen drei verschiedene Hormontherapiestrategien miteinander verglichen: 5 Jahre Tamoxifen alleine, 5 Jahre Tamoxifen und GnRH-Analogen oder 5 Jahre Exemestan und GnRH-Analogen. In der SOFT-Studie wurden die kombinierten Therapien mit Tamoxifen alleine verglichen und in der TEXT-Studie wurde nach dem Ermessen des behandelnden Teams eine Chemotherapie eingesetzt. Die gemeinsamen Therapievarianten aus den beiden Studien wurden nun zusammen analysiert: Exemestan und GnRH-Analogen versus Tamoxifen und GnRH-Analogen. Die Therapie mit dem Aromatasehemmer Exemestan in Kombination mit Triptorelin (das gewählte GnRH-Analogen in der Studie) war nach 5-jähriger Beobachtungszeit in Bezug auf das rückfallfreie Überleben besser (92 vs. 88%). Das Gesamtüberleben war nach dieser kurzen Zeit und bei insgesamt prognostisch guter Patientinnenpopulation nicht unterschiedlich. Es lag bei beiden Gruppen bei ungefähr 96%. Im Gegensatz zu vorgängigen Daten (z.B. ABCSG 12, in der 3 Jahre lang mit Anastrozol und GnRH behandelt wurde) zeigt diese Studie, dass der Aromatasehemmer bei prämenopausalen Frauen, wenn er während 5 Jahren in Kombination mit einem GnRH-Analogen eingenommen wird, einen Vorteil hat. Die Gesamtverträglichkeit der Therapie war ausgeglichen und entsprach den erwarteten Nebenwirkungspotenzialen der gewählten Therapien. Es stellt sich hier neu die Frage, ob bei durch GNRH-Analoga

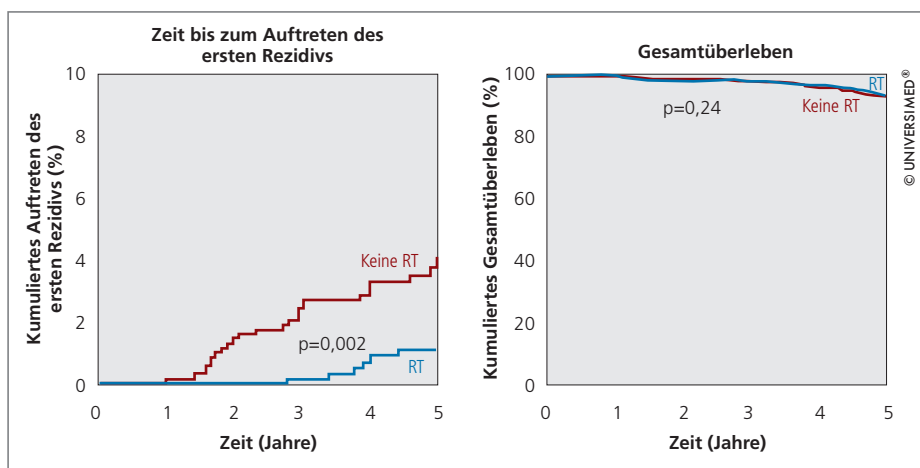


Abb. 2: Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs (kumulativ) und Überleben nach brusterhaltender Operation mit oder ohne Bestrahlung bei über 65-jährigen Frauen mit Low-Risk-Tumoren (nach Kunkler I et al⁴)

Stadium, Grad	Alter 45 oder jünger bei Diagnose			Alter 50 oder älter bei Diagnose		
	N	Ereignisse	% EFS Jahr 5–10 (95% CI)	N	Ereignisse	% EFS Jahr 5–10 (95% CI)
Stadium I, Grad 1	110	6	98,2 (92,9; 99,5)	1037	57	95,4 (93,7; 96,6)
Stadium III, Grad 3	52	11	78,0 (62,1; 87,9)	150	40	72,0 (62,8; 79,3)

Tab. 1: Rückfallrisiko nach 5 Jahren Tamoxifen-Einnahme in Abhängigkeit von Tumorstadium und Grading (nach Lohrisch C et al⁵)

postmenopausal gemachten Frauen eine knochenstärkende Therapie, die allenfalls noch einen antitumoralen Effekt haben könnte, leichtfertig eingesetzt werden sollte.⁶

Eine sehr einfache und doch hilfreiche Studie untersuchte die Frage, ob monatliches Goserelin (3,6mg) gleich gut oder besser ist als dreimonatlich verabreichtes Goserelin (10,8mg). Der Effekt bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs war identisch, sowohl in Bezug auf das Resultat wie auch in Bezug auf die gemessenen Östrogenlevels.⁷

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Bisphosphonate das rückfallfreie Intervall in adjuvanter Situation verlängern können. Es existieren aber dem widersprechende Daten, die diesen Effekt nicht zeigen können. Die Oxford-Overview-Gruppe zeigte in einer Metaanalyse, dass nur postmenopausale Patientinnen eine Verlängerung des rückfallfreien und auch des gesamten Überlebens haben. In den 22 randomisierten Studien erhielten 11 575 Patientinnen Zoledronat, 5174 orales Clodronat, 4273 orales Ibandronat und 1424 orales Pamidronat. Das Resultat scheint abhängig zu sein vom gewählten Produkt und von der gewählten Dosis. Das beste Resultat konnte gesehen werden, wenn Zoledronat alle 6 Monate während 36 Monaten intravenös verabreicht wurde. Andere Bisphosphonate waren in der Metaanalyse untervertreten und hatten einen geringeren antitumoralen Effekt. Alendronat und Risedronat scheinen zu diesen zu gehören. Die Brustkrebsmortalität wurde für alle in dieser Metaanalyse untersuchten Bisphosphonate nach 10 Jahren von 18,3 auf 15,2% reduziert.⁸

Rat an das multidisziplinäre Team

Multimodale Konzepte sind bei der Behandlung von Brustkrebs unabdingbar notwendig. Es ist heutiger Standard, dass Radiologen, Chirurgen, Onkologen, Radiotherapeuten, Genetiker und Patientinnencoaches gemeinsam den Patientinnen optimale Therapieansätze machen können. Das ideale Konzept und die ideale Reihenfolge der möglichen und notwendigen Therapieschritte sind wissenschaftlich gesehen nicht immer geklärt. Eine Frage, die sich an unseren wöchentlichen Tumorboards stellt, lautet: Welche Patientin profitiert von einer neoadjuvanten Chemotherapie mehr als von einer adjuvanten Chemotherapie? Ob eine neoadjuvante Therapie eine bessere Prognose zur Folge hat als eine adjuvante Therapie, ist in vielen Fällen nicht klar zu beantworten. Diese Frage wird bei neueren Studien auch nicht mehr gestellt. Es werden aber die wirkungsvollsten Therapieregimes gesucht. Eine Möglichkeit, die Wirkung zu messen, ist die komplette pathologische Remission. Eine gute Remission kann die Chirurgie erleichtern. Das Gesamtüberleben und somit die Prognose sind bei Hochrisikopatientinnen vermindert, wenn die Chemotherapie spät eingesetzt wird. Frauen mit Tumoren, die tripelnegativ oder HER2-positiv und hormonrezeptornegativ waren, hatten ein signifikant kürzeres Überleben, wenn die Chemotherapie nicht innert 30 Tagen nach der Operation begonnen wurde. Zum Beispiel lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patientinnen mit tripelnegativem Brustkrebs bei 70%, wenn die Chemotherapie innert 30 Tagen nach der Operation erfolgte. Wenn die Chemotherapie zwischen dem 31. und dem 61. Tag nach Ope-

ration begann, lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren nur bei 59%.⁹ In der NeoALTTO-Studie (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization), in der verschiedene präoperative Therapieschemata miteinander verglichen wurden, interessierte auch der Zusammenhang zwischen kompletter Remission und Überleben. Ein verlängertes Überleben konnte in der Subgruppe der Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs kombiniert mit fehlenden Hormonrezeptoren gesehen werden, wenn eine komplette Remission erreicht wurde. Weitere Langzeitergebnisse werden zeigen, ob diese Resultate stabil bleiben werden und welche Patientinnen eine Korrelation zwischen kompletter pathologischer Remission und Gesamtüberleben haben. In dieser Studie folgte eine komplette pathologische Remission bei 61% der Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren, wenn eine duale HER2-Blockade mit Lapatinib und Trastuzumab zusätzlich zur Chemotherapie verabreicht wurde. Trastuzumab alleine mit Chemotherapie hatte bei den gleichen Tumoren eine komplette Remission von 36,5% zur Folge.¹⁰ Zurzeit sind duale Therapien gegen HER2 in der neoadjuvanten Situation erfolgversprechender als in der adjuvanten Situation. In der korrelierenden ALTTO-Studie (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization), die Lapatinib und Trastuzumab nach der Operation prüft, konnte kein Vorteil gesehen werden für die duale HER2-Therapie mit Trastuzumab und Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie. Bei HER2-positiven und hormonrezeptornegativen Tumoren sollten unabhängig von der Operabilität eine neoadjuvante Chemotherapie und eine HER2-gerichtete

Therapie in Erwägung gezogen werden. Dasselbe gilt für tripelnegative Tumoren. Bei tripelnegativen Tumoren kann sogar der Einsatz von Carboplatin in Erwägung gezogen werden. In der GeparSixto-Studie zum Beispiel wurde Carboplatin mit einer Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie kombiniert. Wenn Carboplatin verabreicht wurde und der Tumor ein tripelnegatives Profil hatte, konnte eine komplette pathologische Remission von 53,2% erreicht werden, im Vergleich zu 36,9%, wenn Carboplatin bei der gleichen Gruppe von Patientinnen nicht eingesetzt wurde. Bei HER2-positiven Tumoren brachte Carboplatin keinen zusätzlichen Effekt.¹¹

Rat an das Gesundheitssystem

In Bezug auf das Mammascreeing ist eine Verknüpfung von Medizin und Politik entstanden, die hitzige nationale und internationale Debatten ausgelöst hat. In der Schweiz wird das Screening erst etabliert. In Ländern im Norden Europas wird darüber nachgedacht, wie man das Screening, wie es dort seit Jahrzehnten etabliert ist, modifizieren sollte. Es wird darüber diskutiert, wie viele Leben das Screening retten kann. Können bei Früherkennung belastende Therapien vermieden werden, und wird damit die Prognose besser? Kann die Screeninguntersuchung auch Schaden anrichten, indem unnötige Behandlungen durchgeführt werden? Diese Fragen werden in verschiedenen Studien unterschiedlich analysiert und beantwortet. Aus wissenschaftlicher Sicht stellt sich die Frage, ob es sinnvoll und modern wäre, ein personalisiertes Screening durchzuführen. Eine interessante englische Studie namens PROCAS (Predicting Risk Of breast Cancer At Screening) wurde im Frühling mündlich rapportiert. Es wurde eine Risikostratifizierung mit einem Score (Tyrrer-Cuzick), der die genetische, senologische und hormonelle Vorgeschichte einer Frau einbezieht,

vorgenommen. Zusätzlich wurde die Brustdensität berücksichtigt. Daraus wurde ein 19-Jahres-Risiko für Brustkrebs berechnet. Unter den 53 467 Frauen im Alter von 47 bis 73 Jahren konnten in den 4 Beobachtungsjahren 2,3% Brustkrebsfälle registriert werden, wenn ein berechnetes Risiko von 8% vorlag. Wenn das berechnete Risiko bei 3,5% lag, traten 1,7% Brustkrebsfälle auf. Wenn es sehr gering war, bei unter 1%, traten in 4 Jahren 0,4% Brustkrebsfälle auf.¹²

Diese Studie sollte anregen, über neuartige Screeningstrategien nachzudenken und sie klinisch zu prüfen. Zum Beispiel könnte für Frauen mit einer High-Risk-Situation ein jährliches Screening mit einer sensitiveren Methode als der digitalen Mammografie durchgeführt werden. Für Frauen mit Low-Risk-Situation könnte ein klassisches Screening, z.B. alle 3 Jahre, evaluiert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt könnten dahingehend auch prospektive Studien durchgeführt werden. Bis ein praktikables personalisiertes Screening durchgeführt werden kann, sind wir angehalten, unsere Patientinnen über Nutzen und Risiken eines Screenings individuell aufzuklären. ■

Literatur:

- ¹ Autier P et al: Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. EBCC-9 2014, Glasgow; Abstract P102
- ² Irwin M et al: Randomized trial of exercise vs. usual care on aromatase inhibitor-associated arthralgias in women with breast cancer: the hormones and physical exercise (HOPE) study. 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2013; Abstract S3-03
- ³ Doll R et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014; 383: 2127-2135
- ⁴ Kunkler I et al: The PRIME 2 trial: Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± postoperative whole breast irradiation in women ≥ 65 years with early breast cancer managed by breast conservation. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013; Abstract S2-01

⁵ Lohrisch C et al: Risk of recurrence following 5 years of adjuvant hormone therapy for hormone receptor positive early breast cancer. British Columbia Data. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013; P1-13-01

⁶ Pagani O et al: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer (TEXT and SOFT). N Engl J Med 2014; 371(2): 107-18

⁷ Kim H et al: An open label, randomised, parallel group, multicentre study to compare goserelin 10.8mg given every 12 weeks with goserelin 3.6mg given every 4 weeks in premenopausal women with estrogen receptor positive advanced breast cancer (PRESTIGE study). EBCC-9 2014, Glasgow; Abstract 400

⁸ Coleman R et al: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Paper presented at: 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2013; Abstract S4-07

⁹ Gagliato D de M et al: Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(8): 735-44

¹⁰ Piccart-Gebhart M et al: The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2013; Abstract S1-01

¹¹ von Minckwitz G et al: Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15(7): 747-56

¹² Evans G et al: Assessing individual breast cancer risk within the U.K. National Health Service Breast Screening Program: first prospective results from PROCAS. EBCC 2014; Abstract 0672

Autorin:

Dr. med. Christa K. Baumann
FMH für Onkologie und Innere Medizin
Leiterin Prolindo, Onkologie- und
Hämatologieteam
Praxis im Lindenhofspital, Bern
E-Mail: christa.baumann@lindenhofgruppe.ch
www.prolindo.ch

Leitungsmitglied Brustzentrum Bern
www.brustzentrumbern.ch

■1215◆

Adjuvante Radiotherapie nach Mastektomie (PMRT)

Ein Update

Es kommt wieder Bewegung in die Diskussion, ob eine Radiotherapie nach Mastektomie durchgeführt werden soll. Dies, weil die Mastektomierate zunimmt und zudem vor Kurzem neue Übersichtsdaten aus Oxford publiziert worden sind. Was bedeutet es für uns als Radioonkologen, wenn in Zukunft trotz positiven Sentinellymphknotens auf die Axilladisektion verzichtet wird?



G. Gruber, Zürich

Mastektomie wieder im Vormarsch

Obwohl die Brusterhaltung schon lange ein etabliertes und favorisiertes Konzept bei der Initialbehandlung des Mammakarzinoms darstellt, ist die Mastektomie in bestimmten Situationen (z.B. grosser Primärtumor, Wunsch der Patientin) nach wie vor notwendig. Gemäss dem Jahresbericht der DKG (Deutschen Krebsgesellschaft) über zertifizierte Brustzentren (einige davon auch in Österreich und in der Schweiz) nimmt die Anzahl von Brustentfernungen wieder zu: Die Mastektomierate betrug gemäss dem Jahresbericht 2014 (Auditjahr: 2013, Kennzahlenjahr: 2012) im Median 28,6%, drei Jahre zuvor lag dieser Wert bei 22,2%. Es erstaunt dabei die hohe Varianz: Die Mastektomierate lag je nach Brustzentrum bei 10,3% bis 58,5%!¹

PMRT – die dänischen Studien und deren Umsetzung

Trotz Mastektomie stellt sich die Frage, welche Patientinnen von einer adjuvanten Radiotherapie (RT) profitieren könnten. Studien aus Dänemark bei prä- und postmenopausalen Patientinnen haben einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Postmastektomie-RT (PMRT) sowohl bei 1–3 als auch bei ≥ 4 axillären Lymphknoten(LK)-Metastasen nachgewiesen.²

Da die lokoregionären Rückfallraten in den dänischen Studien höher waren als in vergleichbaren Studien im selben Zeitraum, haben internationale Therapierichtlinien die Empfehlung zur PMRT bei nodal-positiven Patientinnen nicht vorbehaltlos übernommen. So wird in der aktuellen NCCN(National Comprehensive Cancer Network)-Guideline³ die Indikation zur PMRT bei ≥ 4 befallenen axillären LK gestellt, bei 1–3 sollte eine solche „strongly considered“, also ernsthaft in Betracht gezogen werden (Tab. 1). Am Konsensus-Meeting in St. Gallen 2013 haben sich die Panel-Mitglieder bei ≥ 4 befallenen LK klar für die PMRT ausgesprochen (95%), bei 1–3 befallenen LK befürworteten aber nur 30% der Experten diese Strategie. Hingegen gab es eine Zustimmung von 62% bei einem Befall von 1–3 befallenen LK und dem Vorliegen von weiteren Risikofaktoren, wobei diese nicht näher definiert wurden.⁴

PMRT – wie weiter?

Bei Patientinnen mit intermediärem Rückfallrisiko (1–3 befallene LK; „high risk“ pN0) konnte die Studie SUPREMO(„selective use of postoperative radiotherapy after mastectomy“)/BIG 2-04 Ende April 2013 abgeschlossen werden.⁵ Bis zum Vorliegen erster Ergebnisse wird es aber noch eine Weile dauern.

Die Strategie der IBCSG (International Breast Cancer Study Group) bestand darin, insbesondere bei Patientinnen mit 1–3 positiven LK verschiedene Risikokategorien zu definieren.⁶ Insgesamt wurden in 13 IBCSG-Studien 12 409 Patientinnen mit Mastektomie identifiziert, 8106 davon ohne PMRT, aber mit adäquater Systemtherapie und einer bekannten Anzahl von befallenen und nicht befallenen axillären LK. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug >15 Jahre. Führende prognostische Parameter für die lokoregionäre Rezidivwahrscheinlichkeit waren die Anzahl befallener, aber auch die Anzahl nicht befallener LK, Alter und Gefässinvasion. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse bei 1–3 positiven LK und den vorher genannten Faktoren als Beispiel für Patientinnen <40 Jahren. Die 10-Jahres-Lokalrezidivrate variierte dabei innert dieser gut definierten Subgruppe zwischen ca. 10 und 19%, die axilläre Rückfallrate betrug 2–8% und die supraklavikuläre Rückfallrate 3–8%. Eine entsprechende Varianz fand sich auch für Patientinnen in den anderen Alterskategorien. Die DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) versuchte ebenfalls, verschiedene Risikogruppen zu definieren. Interessant war, dass die grösste Risikoreduktion (RR) von Lokalrezidiven durch die PMRT bei Patientinnen mit hohem Risiko (mindestens 2 von 3 Faktoren: ≥ 4 positive LK; Tumorgrosse >5 cm; G3) erreicht werden konnte (ab-

≥4 positive LK:	PMRT! (Brustwand + periklavikulär) RT der Mammaria-interna-LK „strongly considered“
1–3 positive LK:	PMRT „strongly considered“ (Brustwand + periklavikulär + Mammaria-interna-LK)
pN0, T1/2, R0 (1mm):	keine PMRT!
LK: Lymphknoten, RT: Radiotherapie, PMRT: Postmastektomie-RT	

Tab. 1: NCCN-Therapieempfehlung zur postoperativen Radiotherapie nach Mastektomie und chirurgischem Axillastaging (modifiziert nach ³)

solite RR von Rezidiven: 36%). Diese Ergebnisse zeigten jedoch keine Effekte auf das tumorspezifische Überleben nach 15 Jahren. Bei Patientinnen mit mindestens 4 der nachfolgenden 5 Kriterien (<4 positive LK; Tumorgroße <2cm; G1; Östrogen(ER)- und Progesteronrezeptor(PR)-positiv; HER2-negativ) lag die absolute RR lediglich bei 11%, was aber mit einer Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens von ebenfalls 11% (1:1-Ratio!) einherging.⁷ Neue Ansätze mit Verwendung von Tumorgewebe der DBCG befassen sich mit der Bedeutung von intrinsischen molekularen Subtypen und einem Genprofil, welches für das Ansprechen auf die PMRT prädiktiv sein soll.⁸ Erste Ergebnisse sind vielversprechend, aber es bleibt derzeit unklar, ob das identifizierte Genprofil, das an relativ wenig Patientinnen (n=112) validiert werden konnte, auch ausserhalb von Dänemark als Prädiktor reproduziert werden kann. Interessant ist, dass sich tripelnegative (TN; [ER- und PR-negativ, HER2-negativ]) Patientinnen hinsicht-

lich der lokoregionären Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich unterscheiden können: Die Prognose für TN mit dem „Core basal“-Subtyp war mit anderen molekularen Subtypen vergleichbar, deutlich schlechter hingegen für „non-basal“ TN-Karzinome (ER- und PR-negativ; HER2-negativ; CK5/6-negativ; EGF-negativ).⁹ An dieser Stelle soll noch erwähnt sein, dass bei TN-Patientinnen die PMRT in einer randomisierten Phase-III-Studie zu einem signifikanten Überlebensvorteil geführt hat, und dies, obwohl >80% der Patientinnen (558 von 681) nodal-negativ waren.¹⁰ Die EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) hat vor Kurzem erneut Daten zur PMRT publiziert.¹¹ Dabei wurden 8135 individuelle Patientendaten aus insgesamt 22 Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst. Das Hauptaugenmerk war in der aktuellen Analyse auf Patientinnen mit mindestens einer Level-I/II-Axilladisektion mit vs. ohne PMRT (n=3786) gerichtet. Bei 700 nodal-negativen Patientinnen wurde kein Vor-

teil durch die PMRT verzeichnet, bei den 1314 Patientinnen mit 1–3 positiven LK hingegen führte die PMRT zu einer Reduktion des krankheitsspezifischen Mortalitätsrisikos von ca. 20%. Dieser Effekt war identisch für Patientinnen sowohl mit 2–3 als auch mit nur einem positiven LK. Der absolute krankheitsspezifische Überlebensvorteil nach 20 Jahren betrug bei 1–3 positiven LK 7,9%. Es bleibt anzumerken, dass trotz Metaanalyse die Patientenzahlen eher niedrig (z.B. Patientinnen mit nur einem positiven LK: mit PMRT n=145, ohne PMRT n=173) und die Daten zum Teil sehr alt sind (Randomisierungszeitpunkt zwischen 1964 und 1986). Vor allem die EBCTCG-Metaanalyse hat die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) zur aktuellen Stellungnahme veranlasst, dass jede nodal-positive Patientin nach Mastektomie eine adjuvante RT erhalten sollte.¹² Die oben erwähnten NCCN-Guidelines haben sich – zumindest bis jetzt (Zugriffsdatum 24. 11. 2014) – nicht geändert.

Alter (Jahre)	PVI	Zahl der nicht befallenen LK	Lokalisation des Rezidivs				Patientenzahl
			lokal (%)	axillär (%)	supraklavikulär (%)	LRF ± DF (%)	
<40	Ja	0–7	18,90	8,15	7,95	31,77	29
<40	Ja	8–11	18,29	5,84	6,58	28,48	38
<40	Ja	12–16	17,36	4,69	5,90	25,14	31
<40	Ja	17+	14,45	2,94	4,31	20,77	42
<40	Nein	0–7	13,49	5,63	5,30	22,78	35
<40	Nein	8–11	13,04	4,01	4,37	20,28	39
<40	Nein	12–16	12,36	3,22	3,91	17,78	57
<40	Nein	17+	10,24	2,01	2,85	14,57	39

PVI: Gefässeinbrüche; LK: Lymphknoten; LRF: lokoregionäre Rückfälle; DF: Fernmetastasen

Tab. 2: Kumulierte 10-Jahres-Rückfallinzidenz bei Patientinnen mit 1–3 positiven axillären Lymphknoten, als Beispiel Subgruppe <40 Jahre alt⁶

Relevanz dieser Daten in Zeiten der Sentinel-Lymphonodektomie?

Der Verzicht auf eine axilläre Dissektion bei positivem Sentinel-LK nimmt zu. Selbst vor Publikation der Studien ACOSOG Z0011¹³ (+/- Axilladissektion bei 1–2 Mikro-/Makrometastasen), IBCSG 23-01¹⁴ (+/- Axilladissektion bei Mikrometastasen) und AMAROS¹⁵ (Axilladissektion versus axilläre/regionäre RT bei Mikro-/Makrometastasen) – alle ergaben keinen Vorteil für die Axilladissektion – wurde gemäss einer nationalen Datenbank in den USA in 45,2% bei Sentinel-Mikrometastase/n und in 17% der Fälle bei Sentinel-Makrometastase/n auf die Axilladissektion verzichtet.¹⁶ Diese Zahlen dürften weiter zunehmen. Was sind die Konsequenzen und wie sollen wir zukünftig vorgehen, wenn wir die genaue Anzahl befallener Lymphknoten nicht mehr kennen? Leider gibt es nur wenige klinische Daten zur Wertigkeit der RT bei positivem Sentinel-LK nach Mastektomie. Die Mastektomie in den soeben erwähnten Studien betrug (in der Reihenfolge der Aufzählung) 0%, 9% bzw. 17%. Da gemäss den Studiengruppen mit Axilladissektion^{13, 15} weitere LK-Metastasen bei positivem Sentinel-LK in ca. 30% zu erwarten sind, ist in Analogie zu obigen Daten die PMRT zumindest bei Vorliegen einer Makrometastase gerechtfertigt. Abschliessend muss festgehalten werden, dass die Diskussion über die PMRT nur in Zusammenschau mit der regionären RT geführt werden kann. Letztere kann zu einem kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil führen.¹⁷ Bei diesen Studien wurde in der Regel auch eine lokale Radiatio durchgeführt.

Fazit

Die PMRT ist bei ≥ 4 befallenen Lymphknoten gut etabliert. Bei 1–3 positiven LK ist aufgrund der Publika-

tionen der EBCTCG und DEGRO mit einer Zunahme der Indikationsstellung zu rechnen. Trotzdem wird voraussichtlich die individuelle Risikokonstellation bei diesen Patientinnen nach wie vor mit in Betracht gezogen werden. Bei pN0 wird auf die PMRT verzichtet, ausser es liegt ein grösserer Primärtumor (T4; T3 mit Risikofaktoren) oder eine R1-Situation vor. Interessant dürften weitere Daten bei nodal-negativen, tripelnegativen Karzinomen werden. Bei (einer) Sentinel-Makrometastase/n ohne Axilladissektion erscheint die PMRT mit regionärer RT indiziert. Liegt lediglich eine Mikrometastasierung ohne sonstige Risikokonstellation vor, werden die meisten Zentren wohl auf die PMRT verzichten. ■

Literatur:

- <http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtr/1deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/jahresberichte.html> (Zugriff: 24. 11. 2014)
- Overgaard M et al: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 247-53
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_breast.pdf (Zugriff: 24. 11. 2014)
- Goldhirsch A et al: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206-2223
- <http://supremo-trial.com/news.asp> (Zugriff: 24. 11. 2014)
- Karlsson P et al: International Breast Cancer Study Group: Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2852-2858 (Tabelle S2 im Supplement)
- Kyndi M et al: High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90(1): 74-79
- Tramm T et al: Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer: a

study of gene expression in the DBCG82bc cohort. *Clin Cancer Res* 2014; 20(20): 5272-5280

- Tramm T et al: Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014; 53(10): 1337-1346
- Wang J et al: Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2011; 100(2): 200-204
- EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9935): 2127-2135
- Wenz F et al: Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO): DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV: radiotherapy following mastectomy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(8): 705-714
- Giuliano AE et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569-575
- Galimberti V et al: International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297-305
- Donker M et al: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303-1310
- Bilimoria KY et al: Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2946-2953
- Budach W et al: Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013; 8: 267. doi:10.1186/1748-717X-8-267

Autor:

Priv.-Doz. Dr. med. Günther Gruber
Institut für Radiotherapie
Zürich

E-Mail: guenther.gruber@hirslanden.ch

Quelle: Update Mamma (Radioonkologie/
Radiologie), Vortrag „Radiotherapie nach
Mastektomie“, 23. ABCSG-Jahrestagung,
7.–8. November 2014, Saalfelden

■1512

Update periphere T-Zell-Lymphome

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des lymphatischen Systems dar, die ihren Ursprung in transformierten, reifen T-Zellen haben. Es handelt sich um eine relativ seltene Gruppe von malignen hämatologischen Erkrankungen, die etwa 10% aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmachen, was ungefähr der Häufigkeit von Hodgkin-Lymphomen und Mantelzelllymphomen entspricht.¹ Der folgende Artikel liefert ein Update über neue Ansätze in der Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms.



F. Krasniqi, Basel

Eine Analyse von 1314 Patienten mit T-Zell-Lymphom, die von der internationalen Lymphoma Project Group im Zeitraum von 1990 bis 2002 aus 22 verschiedenen Standorten weltweit erfolgte, zeigt, dass periphere nicht näher klassifizierbare T-Zell-Lymphome (PTCL-NOS) mit 25,9% am häufigsten vorkommen, gefolgt vom angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom (AITL, 18,5%), dem „Natural Killer“-T-Zell-Lymphom (NK-TCL, 10,4%), der/dem adulten T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATCL/ATLL, 9,6%) und dem ALK-positiven und ALK-negativen anaplastischen grosszelligen Lymphom (ALK⁺/ALK⁻ALCL, 12,1%).^{2,3}

Die Prognose der Patienten mit PTCL ist weiterhin schlecht im Vergleich zu Patienten mit B-Zell-Lymphomen (BCL). Sie hängt ab von dem histologischen Subtyp und dem Internationalen Prognose-Index (IPI). Eine Ausnahme bilden Patienten mit einem ALK⁺ALCL, die unabhängig vom Stadium und IPI eine gute Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 70% haben.⁴ Patienten mit anderen nodalen PTCL, wie dem ALK⁻ALCL (49%), AITL (32%) und PTCL-NOS (32%), haben in Abhängigkeit von dem IPI (>1) eine ungünstige Prognose.²

Primärtherapie/Erstlinientherapie

Fortschritte in der Therapie der PTCL, wie sie in den letzten Jahren bei nahezu allen B-Zell-Lymphomen (BCL)

zu sehen sind, sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in Europa und Nordamerika sowie der Heterogenität der Erkrankung erschwert. Aufgrund dieser Besonderheiten wurden Patienten mit PTCL in der Vergangenheit mit BCL-Patienten in gemeinsamen Therapiestudien, die als Standardarm meist CHOP oder CHOP-ähnliche Therapieschemata verwendet haben, behandelt. Bei den so erhobenen Daten handelt es sich häufig um Ad-hoc-Analysen mit kleinen Patientenzahlen, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss. Die Daten der prospektiv-randomisierten Studien für PTCL stehen noch aus. Aus diesen Gründen besteht bis heute kein verbindlicher Konsens über die optimale Therapie von PTCL. Eine durch prospektive und randomisierte Studien abgesicherte Standardtherapie ist derzeit weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie etabliert.⁵ Umso wichtiger ist es, dass alle Patienten mit PTCL im Rahmen von Therapiestudien behandelt werden, damit eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden kann.

Auch die Versuche, durch Dosismodifikation anthrazyklinbasierter Schemata und die Hinzunahme von anderen Substanzen zur Verbesserung der Therapieergebnisse beizutragen, zeigten keine Erfolge.

Die Daten der deutschen Studiengruppe (DSHNHL) zeigen in einer Ad-hoc-Analyse, dass die Hinzunahme

von Etoposid (CHOEP) das „event-free survival“ (EFS) bei Patienten mit einem ALK⁺ALCL von 51% auf 74% verbessert, was statistisch signifikant ist.⁴ Bezüglich des „overall survival“ (OS) ist eine Tendenz zugunsten von Etoposid zu sehen, eine statistische Signifikanz liegt aber nicht vor. Bei den restlichen Subtypen der PTCL zeigt sich nur eine Tendenz für die CHOEP-Gruppe bzgl. des EFS. Es liegt aber keine statistische Signifikanz vor. Die Interpretation dieser Daten ist schwierig, da es sich um eine retrospektive Analyse einer prospektiv randomisierten Studie mit einer sehr kleinen Patientenpopulation handelt. Auch andere Studiengruppen, u.a. die französische Studiengruppe (GELA), haben den Einsatz dosisintensivierter Therapieschemata, VIP-rABVD, im Vergleich zu CHOP-21 bei unbehandelten PTCL-Patienten untersucht. Auch hier zeigte sich kein Benefit bezüglich EFS und OS durch eine Intensivierung der Therapie.⁶ Aufgrund dieser Daten und anderer hier nicht erwähnter Analysen wird die Primärtherapie bei PTCL in der Regel mit einer Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema mit oder ohne Hinzunahme von Etoposid (CHOEP) durchgeführt.

Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation

Der Stellenwert einer konsolidierenden Hochdosis-Chemotherapie mit

Studienautor (Jahr)	n	Regime	Transplantiert, %	Outcomes, %
Corradini (2006)	62	Mitoxantrone / Melphalan oder BEAM	73	12-Jahres-EFS: 30 12-Jahres-OS: 34
Rodriguez (2007)	26	MegaCHOP ± IFE	73	3-Jahres-PFS: 56 3-Jahres-OS: 84
Mercadal (2008)	41	Hochdosis CHOP/ESHAP	41	4-Jahres-PFS: 30 4-Jahres-OS: 39
Reimer (2009)	83	dexaBEAM oder ESHAP ± TBI	66	3-Jahres-PFS: 36 3-Jahres-OS: 48
D'Amore (2012)	160	CHO(E)P-14 x 6 ± BEAM/BEAC	71	5-Jahres-OS: 51 5-Jahres-PFS: 44

Tab. 1: Übersicht über die aktuelleren TCL-spezifischen Studien¹⁸⁻²⁰

anschliessender autologer Blutstammzelltransplantation in erster Remission ist noch nicht geklärt. Nebst einigen retrospektiven Daten zu dieser Fragestellung gibt es einige prospektive Phase-II-Studien. Eine Übersicht über die aktuelleren TCL-spezifischen Studien ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Die grösste prospektive, einarmige Phase-II-Studie wurde von der Nordic Lymphoma Group (NLG-01-Studie) von D'Amore et al im JCO 2012 veröffentlicht. Es wurden 166 Patienten mit einem PTCL mit Ausnahme von ALK⁺ALCL eingeschlossen. Alle Patienten wurden nach dem CHOEP-14-Schema behandelt. Die Patienten, die eine komplette oder partielle Remission erreichten, erhielten eine Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation. Das OS und PFS nach 5 Jahren lag bei 51% respektive bei 44%. Schaut man sich die einzelnen Subgruppen an, dann fällt auf, dass Patienten mit ALK⁻ALCL am meisten von dieser Therapiestrategie profitieren. Das OS und PFS dieser Subgruppe nach 5 Jahren lag bei 73% respektive 64% (Tab. 2), im Vergleich mit historischen Daten ein Fortschritt. Trotzdem kann aus diesen Daten keine Empfehlung für eine Konsolidation mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation in erster Remission abgeleitet werden. Es handelt sich hierbei zwar um eine prospektive, aber einarmige Phase-II-Studie, die jedoch nicht für die folgende Fragestellung konzipiert ist: „Ist eine upfront autologe Blutstammzelltrans-

plantation im Vergleich zu konventioneller Polychemotherapie (CHOP/CHOEP) zu empfehlen?“ Die Erkenntnis, die wir aus diesen und anderen prospektiven Phase-II-Studien sowie retrospektiven Analysen gewinnen können, ist, dass Patienten, die eine komplette Remission vor Transplantation erreichen, eine wesentlich günstigere Prognose haben. Für diese Subgruppe von Patienten kann möglicherweise durch eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie eine Verlängerung des Langzeitüberlebens erreicht werden.⁵

Eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation sollte aber geeigneten Patienten mit TCL abhängig vom Therapieansprechen angeboten werden – auch wenn die Datenlage eher spärlich ist und es sich bei den uns zur Verfügung stehenden Studien um retrospektive Analysen und prospektive, einarmige Studien mit kleiner und sehr heterogener Patientengruppe handelt, die für diese Fragestellung nicht konzipiert sind.^{8,9,10}

Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation

Die Frage, wann eine allogene Blutstammzelltransplantation indiziert ist, ist nicht einfach zu beantworten. Aktuell fehlen uns Daten zu prospektiven, randomisierten Studien, um diese Frage zu beantworten. Es gibt einige retrospektive Analysen und Registerstudien mit kleinen Patientengruppen, die bei therapierefraktären und rezidierten TCL-Patienten für mehr als 50% der Patienten eine anhaltende Krankheitsremission erreichen, wobei

das Vorliegen einer chemosensitiven Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation eine wesentliche Voraussetzung für ein günstiges Ergebnis zu sein scheint.^{11,12}

Die allogene Blutstammzelltransplantation sollte bei primär therapierefraktären TCL und bei Rezidiven nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation als Therapieoption bei jüngeren und fiten Patienten diskutiert werden. Der Stellenwert einer upfront allogenen im Vergleich zur autologen Blutstammzelltransplantation wird derzeit von der deutschen Studiengruppe (DS-HNHL) untersucht, in der nach einer verkürzten Induktions-Chemotherapie mit 4 Zyklen CHOEP-14 gefolgt von einem Zyklus DHAP (Dexamethason, Hochdosis-AraC, Cisplatin) zwischen einer konsolidierenden allogenen Blutstammzelltransplantation und einer autologen Blutstammzelltransplantation randomisiert wird. Die Ergebnisse sind noch abzuwarten.

Neues vom ASH 2014

Von den neu entwickelten Substanzen, die bei rezidierten PTCL-Patienten in Phase-I/II-Studien untersucht wurden, erscheinen vor allem die Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren) wie das Romidepsin interessante Kombinationspartner mit dem Standard-CHOP zu sein. Romidepsin zeigte in zwei Phase-II-Studien bei rezidierten PTCL-Patienten eine „overall response rate“ (ORR) von 25–38%.^{13,14} Die französische Studiengruppe präsentierte ihre Daten der Phase-Ib/II-Studie zu Romidepsin in Kombination mit CHOP bei nicht vorbehandelten PTCL-Patienten beim ASH 2014. Insgesamt wurden 27 Patienten eingeschlossen. Die ORR lag bei 68% mit 51% kompletten Remissionen und 17% partiellen Remissionen. Das berechnete PFS lag bei 57% nach 18 Monaten und das OS bei 76,5%. An Nebenwirkungen traten vor allem die Hämatotoxizität mit febriler Neutropenie (13,5%), Verschlechterung des Allge-

meinzustandes (13,5%), Pneumonie (10,8%) und Erbrechen (8%) auf. Romidepsin ist mit CHOP kombinierbar unter Inkaufnahme der Hämatotoxizität, die jedoch gut beherrschbar zu sein scheint.¹⁵ Die PFS-Raten erscheinen vielversprechend. Aktuell wird diese Kombination versus CHOP alleine in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie untersucht. Eine weitere interessante Kombinationstherapie stellte die asiatische Lymphomgruppe vor. Sie kombinierte Panobinostat, einen HDAC-Inhibitor, mit Bortezomib, einem Proteasominhibitor, bei therapierefraktären und rezidivierten PTCL/NK/TCL-Patienten. 25 Patienten wurden eingeschlossen. Als Hauptnebenwirkungen wurden Hämatotoxizität, Diarrhö und Fatigue sowie Polyneuropathie registriert. Die ORR lag bei 43% mit einer CR-Rate von 22%. Fünf Patienten erhielten anschliessend eine allogene Blutstammzelltransplantation und sind in anhaltender Remission. Diese Medikamentenkombination scheint ein gut verträgliches Therapieregime zu sein, mit einem Nebenwirkungsprofil, das managbar ist. Vielleicht findet es seinen Stellenwert als Induktionstherapie vor geplanter allogener Blutstammzelltransplantation.¹⁶ Eine weitere interessante Substanzklasse, deren Einsatz bei TCL in Phase-I/II-Studien untersucht wird, scheinen die Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Inhibitoren wie das Duvelisib, ein PI3K- δ,γ -Inhibitor, zu sein. Die amerikanische Lymphomgruppe hat Duvelisib als Monotherapie bei 33 Patienten mit therapierefraktären oder rezidivierten PTCL und

CTCL(kutane T-Zell-Lymphome)-Patienten untersucht.¹⁷ Die mediane Anzahl an Therapielinien lag bei 4, somit handelte es sich um stark vorbehandelte Patienten. Die ORR lag bei 42%. 79% der Patienten entwickelten Nebenwirkungen \geq Grad 3. Hauptsächlich traten ein Anstieg der Transaminasen (AST/ALT), Hautausschlag und Neutropenie auf. Duvelisib zeigte bei dieser Patientenpopulation eine klinische Aktivität mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Weitere Ergebnisse bleiben abzuwarten. ■

Literatur:

¹ Savage KJ et al: Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev* 2007; 21: 201-216

² The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918

³ Vose J et al: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-4130

⁴ Schmitz N et al: Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116(18): 3418

⁵ Neumann S et al: 9 Periphere T-Zell-Lymphome. www.onkodin.de 2011

⁶ Audry Simon et al: Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Hematol* 2010; 151(2): 159-66

⁷ Kyriakou C et al: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome - Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 218-224

⁸ Song KW et al : Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* 2003; 120(6): 978-85

⁹ Rodriguez J et al : High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience. *Haematologica* 2003; 88(12): 1372-7

¹⁰ Schetelig J et al : Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2003; 88(11): 1272-8

¹¹ Chen AL et al: Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 741-747

¹² Le Gouill S et al: Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2264-2271

¹³ Piekarczyk RL et al: Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood* 2001; 98(9): 2865-8

¹⁴ Coiffier B et al: Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(6): 631-6

¹⁵ Dupuis J et al: Final Analysis of the RO-CHOP Phase Ib/II Study: Romidepsin in Association with CHOP in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). *ASH* 2014; Abstr. #504

¹⁶ Goh YT et al: A Phase 2 Study of Panobinostat (PAN) in Combination with Bortezomib (BTZ) in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) or NK/T-Cell Lymphoma (NKL). *ASH* 2014; Abstr. #503

¹⁷ Horwitz SM et al: Duvelisib (IPI-145), a Phosphoinositide-3-Kinase- δ,γ Inhibitor, Shows Activity in Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Lymphoma. *ASH* 2014; Abstr. #803

¹⁸ Reimer P et al: Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 106-13

¹⁹ Hosing C et al: Stem-cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1471-7

²⁰ D'Amore et al: Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30(25): 3093-9

Subtyp	OS		PFS	
	3 Jahre	5 Jahre	3 Jahre	5 Jahre
PTCL-NOS (n=62)	51%	47%	43%	38%
AITL (n=30)	57%	52%	54%	49%
ALCL ALK-neg. (n=31)	77%	73%	64%	64%
Enteropathie (n=21)	52%	48%	47%	38%

Tab. 2: „Overall survival“ und „progression free survival“ bei verschiedenen Subtypen des T-Zell-Lymphoms²⁰

Autorin:
 Dr. med. Fatime Krasniqi
 Abteilung Onkologie
 Universitätsspital Basel
 E-Mail: fatime.krasniqi@usb.ch

■0815

Supportiv oder palliativ – Gedanken zur Terminologie

Je weiter sich Palliative Care von einem Versorgungsansatz zu einer eigenständigen Fachdisziplin entwickelt, umso deutlicher wird die immer noch unzureichende inhaltliche Definition insbesondere der Begriffe supportiv und palliativ. Der folgende Beitrag ist der Versuch einer Einordnung und Klärung der Begriffe „palliativ“ und „supportiv“.

Während des Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahr 2011 erhielt Jamie H. Von Roenn, Onkologin an der Northwestern University's Feinberg School of Medicine in Chicago und Medical Director des Home Hospice Program am Northwestern Memorial Hospital, den ASCO/ACS-Award für ihre Pionierarbeit in Palliative Care. In ihrem anschließenden Festvortrag schilderte sie den berührenden Fall einer jungen Frau, die schwanger an einem Lymphom erkrankte und dank intensiver supportiver Bemühungen die anschließende, kurativ intendierte Chemotherapie gut überstand, die Krankheit besiegte und ein gesundes Kind entband. Der Fallbericht sollte als Beispiel gelten für die Möglichkeiten einer guten Palliativversorgung. Anschliessend auf den entscheidenden Unterschied zwischen palliativ und supportiv intendierter Therapie angesprochen, meinte sie: „The principles are the same but the labels are different ...“¹

Begriffsdefinition und -verwendung

Ausgehend von der angedeuteten Problematik untersuchte die Gruppe um D. Hui et al² aus dem MD Anderson Cancer Center, Texas, 1213 Publikationen mit den Suchworten „palliative care“, „supportive care“, „best supportive care“, „hospice care“, „terminal care“, „end-of-life“, „terminally ill“, „goals of care“, „actively dying“ und „transition of care“ aus den Jah-

ren 2004 und 2009. Es war festzustellen, dass die Termini „palliative care“, „end-of-life“ und „terminally ill“ mehr in Palliative-Care-Journals, die Begriffe „supportive care“ und „best supportive care“ aber eher in onkologischen Zeitschriften benutzt wurden ($p < 0,001$). Die inhaltliche Unsicherheit wird insofern deutlich, als für den Begriff „palliative care“ 16 (!) verschiedene Definitionen zitiert wurden; gleichsam wurde „hospice care“ in 13 Varianten definiert, „supportive care“ wurde kaum definiert. Ganz offensichtlich findet sich also der Terminus „supportiv“ eher im onkologischen Sprachgebrauch.

Schauen wir auf die Semantik beider Adjektive. Es ist hinlänglich bekannt, dass sich der Terminus „palliativ“ vom lateinischen Wort „pallium“ für den griechischen Mantel ableitet und somit das Verb „palliare“ schliesslich „verhüllen“ bedeutet, was hier mit umsorgen, bedecken, warmhalten übersetzt werden kann. Auch das Adjektiv „supportiv“ ist lateinischen Ursprungs; aus „sub-portare“ assimiliert, bedeutet es zunächst herbeischaffen, zuführen, im übertragenen Sinne auch untersetzen, unterstützen, helfen.

Die WHO definierte 2002 Palliative Care als Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und deren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen: durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, un-tadelige Einschätzung und Behandlung

von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Damit hat die WHO aus ihrer früheren Definition von 1990 den Passus „zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf eine kurative Behandlung anspricht“ entfernt, sich mithin von der Bedingung einer Betreuungssituation am Lebensende distanziert. Sie erweitert damit den Blickwinkel der Palliativversorgung auf Patienten und deren Angehörige, die mit einer ernsten, aber nicht zwingend zum Tode führenden Erkrankung konfrontiert sind.³

Die European Association of Palliative Care (EAPC) wie auch die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) hingegen definieren Palliative Care als aktive und allumfassende Versorgung von Patienten, deren Krankheit auf eine kurative Behandlung nicht anspricht. Kontrolle von Schmerzen und anderen Symptomen sowie von sozialen, psychologischen und spirituellen Problemen ist das oberste Ziel. Mit dem Hinweis auf eine inkurable Behandlungssituation wird der Fokus von Palliative Care klar auf Patienten begrenzt, die mit ihrem Lebensende und damit existenziellen Problemen konfrontiert sind.

Beiden Definitionen gleich ist das Ziel der Bewahrung von Lebensqualität. Im europäischen Raum wird eine Palliativversorgung zunächst mit einer terminalen Lebenssituation assoziiert, wohingegen die WHO auch Patienten mit bedrohlichen, aber nicht letztlich letal verlaufenden Erkrankungen

palliativmedizinische Versorgung zu erkennen.

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) definiert als Supportive Care die Vorsorge und das Management von Folgen und Nebenwirkungen einer Krebserkrankung und ihrer tumorgerichteten Behandlung. Dies beinhaltet einerseits die Kontrolle von Symptomen und Neben-

($p < 0,001$), damit erfolgten auch 41% mehr palliativmedizinische Konsultationen. Im ambulanten Versorgungsbereich waren eine Verkürzung des Zeitraums von der Krebsdiagnose bis zur ersten Palliative-Care-Konsultation von 6,9 auf 5,2 Monate sowie ein längeres Gesamtüberleben nach der ersten Konsultation (6,2 vs. 4,7 Monate; $p < 0,001$; Bruera) zu erfassen. Wenn

ein eigenes Fachgebiet darstellt, das sich auf die Versorgung aller Menschen mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung bezieht.

Andererseits erhält Palliativversorgung gerade durch die Betreuung onkologischer Patienten einen erheblichen Anteil ihrer Existenzberechtigung, ob schon durch moderne Tumorthapien immer mehr Remissionen und schliess-

lich auch Heilungen erreicht werden. Im eigenen Patientengut eines grossen deutschen spezialisierten Palliativversorgers haben 93% der Patienten eine onkologische Hauptdiagnose.⁶ Spätestens durch die Untersuchung der Gruppe von J. F. Temel

aber,⁷ auf deren Publikation viele weitere Arbeiten zur Problematik einer Early Integration folgten, ist bekannt, dass onkologische Patienten erheblich von einem frühzeitigen, simultanen onkologischen und palliativmedizinischen Therapiekonzept profitieren. Die daraufhin 2012 erschienene Provisional Clinical Opinion der ASCO empfiehlt dringend, allen onkologischen Patienten mit erheblicher Symptomlast bzw. in einer terminalen Krankheitssituation frühzeitig eine simultane palliative Betreuung anzubieten.⁸

Jonathan D. King, University of Wisconsin-Madison, prägte kürzlich das Adjektiv „oncopalliative“,⁹ um damit auf die organische Verbindung zwischen tumorgerichteter onkologischer und auf Lebensqualität zielender palliativer Therapie hinzuweisen. Nach einer aktuellen Suchmaschinenrecherche ist dieses zusammengesetzte Adjektiv bisher im internationalen Schrifttum noch nicht verwendet worden. Es beschreibt aber so offenkundig das organische Miteinander von onkologischem und palliativem Bemühen, dass diese Neuschöpfung auch in den deutschen Sprachgebrauch aufgenommen werden sollte.



„Wenn der Terminus ‚palliativ‘ so negativ besetzt sein sollte, dass Patienten nicht mehr entsprechenden Stationen zugewiesen werden, dürfte in erster Linie ein Kommunikations- oder Verständnisproblem vorliegen, da das Ziel der Palliativversorgung in jedem Falle positiv, nämlich mit dem Erhalt von Lebensqualität verbunden ist.“

J. Papke, Zwickau

wirkungen während der Tumorerkrankung von der Diagnose über die Tumorthapie bis zur Nachsorge; andererseits seien auch die Rehabilitation, die Sekundärprävention und End-of-Life-Care Bestandteil einer Supportivversorgung.⁴

In ihrem Weissbuch weist die EAPC darauf hin, dass die meisten Experten der Meinung sind, dass Supportive Care eine tumorspezifische Therapie begleitet, mithin Bestandteil einer onkologischen Therapie ist, wohingegen der Schwerpunkt der Palliativversorgung auf der Betreuung von Patienten mit weit fortgeschrittenen Erkrankungen liegt, bei denen eine gezielte Tumorthapie nicht mehr indiziert ist.³

Vermeidung des Begriffs „Palliative Care“ häufig

Die bereits oben zitierte Arbeitsgruppe aus dem MD Anderson Cancer Center unter Eduardo Bruera⁵ berichtet über eine bessere Akzeptanz bei Vermeidung des Terminus Palliative Care: Mit der Namensänderung in Department of Supportive Care wurden in einem vergleichbaren Zeitraum statt 733 nunmehr 1451 Patienten eingewiesen

der Terminus „palliativ“ so negativ besetzt sein sollte, dass Patienten nicht mehr entsprechenden Stationen zugewiesen werden, dürfte in erster Linie ein Kommunikations- oder Verständnisproblem vorliegen, da das Ziel der Palliativversorgung in jedem Falle positiv, nämlich mit dem Erhalt von Lebensqualität verbunden ist. Eine selbstständige Abteilung für Supportivtherapie zu schaffen, erscheint angesichts deren Bindung an eine simultane tumorspezifische Behandlung als nicht sinnvoll. Vielmehr sollte diese Therapie zum Leistungsangebot aller onkologischen Abteilungen gehören.

Aus dieser Diskrepanz ergeben sich Unterschiede im Verständnis der Inhalte von Palliative Care sowie ein Verwaschen der ohnehin fliessenden Übergänge zur Supportivversorgung. Beiden Therapiewegen gleich ist das Ziel der Verbesserung bzw. Erhaltung von Lebensqualität. Die EAPC empfiehlt, dass „Supportive Care“ nicht als Synonym für „Palliativversorgung“ verwendet werden sollte. Supportive Care setzt stets eine gezielte onkologische Behandlung voraus, deren Realisierung sie unterstützt oder ermöglicht, wohingegen Palliativversorgung

Positives Image durch Informations- und Fortbildungsaktivitäten

Es ist daher zu fordern, dass durch weitere Informations-, Fort- und Weiterbildungsaktivitäten dem Fachgebiet Palliative Care ein positives Image gegeben wird. Zusammenfassend muss auf das Fehlen einer klaren begrifflichen Definition der genannten Begriffe – auch im deutschen Sprachraum – hingewiesen werden. Standardisierte Begriffsklärungen sind erforderlich, um administrative, klinische und Forschungsvorhaben zu verbessern.² Es gilt, auch in der Nutzung der Terminologie zu Offenheit und Ehrlichkeit zu finden, um damit die Kommunikation mit unseren Patienten zu verbessern.

Wenn wir bei der Betreuung eines unheilbar Kranken „best supportive care“ empfehlen, meinen wir dann nicht eigentlich vielmehr „best palliative care“ und sollten dies auch so formulieren? ■

Memo

Die EAPC empfiehlt, dass „Supportive Care“ nicht als Synonym für „Palliativversorgung“ verwendet werden sollte. Supportive Care setzt stets eine gezielte onkologische Behandlung voraus, deren Realisierung sie unterstützt oder ermöglicht, wohingegen Palliativversorgung ein eigenes Fachgebiet darstellt, das sich auf die Versorgung aller Menschen mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung bezieht.

Literatur:

- ¹ Von Roenn JH: Persönliche Mitteilung (E-Mail vom 6. 6. 2011)
- ² Hui D et al: The lack of standard definitions in the supportive and palliative oncology literature. *J Pain Sympt Manag* 2011; 43: 582-592
- ³ Radbruch L, Payne S: Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa. Teil 1. Weissbuch zu Empfehlungen der EAPC. *Z Palliativmedizin* 2011; 12: 216-227
- ⁴ www.mascc.org

- ⁵ Dalal S et al: Association between a name change from palliative to supportive care and the timing of patient referrals at a comprehensive cancer center. *Oncologist* 2011; 16: 105-11
- ⁶ Papke J: Specialised palliative care in rural areas. *BMJ Supp Palliat Care* 2012; 2(suppl 1): A25-26
- ⁷ Temel JF et al: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2010; 363: 733-42
- ⁸ Smith TJ et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-87
- ⁹ King J et al: Integrated oncopalliative care versus standard care for patients with metastatic lung cancer: a single institution retrospective review. *ASCO Annual Meeting* 2013, # 9566, *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl)

Autor:
 Prof. Dr. med. Jens Papke
 Westsächsische Hochschule Zwickau,
 Fakultät Gesundheits- und Pflegewissenschaften
 Honorarprofessor für Palliative Care
 Zwickau
 E-Mail: mail@drpapke.de ■15

Wir unterstützen die Krebsliga Schweiz mit dieser Gratiereinschaltung.

**SPENDEN WIRKT:
 ICH BIN DER
 LEBENDE BEWEIS.**

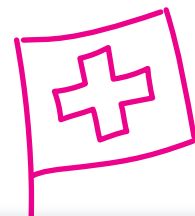
Walter (74) ist einer von rund 37'500 Menschen, die im Jahr 2006 in der Schweiz an Krebs erkrankt sind.

krebsliga
 Danke für Ihren Beitrag:

JETZT 25 FRANKEN SPENDEN: SMS MIT BEWEIS 25 AN 488
KREBSLIGA.CH/BEWEIS



Die weltweit wichtigsten Fachkongresse. Für Mediziner in der Schweiz.



Dabei sein ist für unsere Redaktoren alles. Denn nur wer die international relevanten Fachkongresse persönlich miterlebt, kann speziell für Ärzte in der Schweiz kompetent und ausführlich darüber berichten.

Im Journal LEADING OPINIONS und auf www.universimed.com



UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS





DIAGNOSE

3 MONATE

12 MONATE

≤10% BCR-ABL^{1,2,4}

MMR^{1,2,4}

MR4,5¹⁻⁴

TASIGNA® vs. Imatinib bei Ph+ CML-CP⁴

SCHNELLERES ANSPRECHEN.⁴⁻⁷
TIEFERES ANSPRECHEN.⁴⁻⁷
WENIGER PROGRESSIONEN.^{4,6,7,*}



RESPONSE MATTERS.

* Im Vergleich zu Imatinib

MMR: Major Molecular Response BCR-ABL ≤ 0,1%

MR4,5: Deep Molecular Response 4,5: BCR-ABL < 0,0032% BCR-ABL1 IS

Referenzen: 1. Bianconi E, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40(6): 463-471. 2. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8; 122(6): 872-84. 3. Baccarani M, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006 Sep 15; 108(6): 1809-20. 4. Tasigna® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. Stand: Januar 2014. 5. Hughes TP et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014; 123(9):1353-1360. 6. Larson RA et al. Efficacy and Safety of Nilotinib (NIL) vs Imatinib (IM) in Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Long-Term Follow-Up (f/u) of ENESTnd. *Blood* 2014;124(21). [Abstract 4541] 7. Hochhaus A, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(118):3703-3708.

TASIGNA® (Nilotinibum) Z: Kapseln 150 mg und 200 mg Nilotinib. **I:** Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase. Behandlung von Patienten mit Ph+ CML in der chronischen und in der akzelerierten Phase bei Resistenz oder hoher Toxizität unter Vorbehandlung mit Imatinib. **D:** 300 mg 2x täglich (Erstlinienbehandlung) bzw. 400 mg 2x täglich (Resistenz/intoleranz unter Imatinib) im Abstand von ca. 12 h, mindestens 1 h vor und 2 h nach einer Mahlzeit. Empfehlungen zur Überwachung, Dosisanpassung infolge Toxizität und Spezielle Dosierungsempfehlungen, unter 18 Jahren nicht empfohlen. Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Nilotinib oder einem Hilfsstoff (z.B. Laktose). **VM:** Während 2 Monaten vollständiges Blutbild alle 2 Wochen, anschl. monatlich oder wenn klinisch indiziert aufgrund der Gefahr einer Myelosuppression. Auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet und der Harnsäurespiegel vor der Therapie kontrolliert werden aufgrund der Gefahr einer Tumolyse. Monatlich oder häufiger, wenn klinisch indiziert, hepatische Transaminasen-, Bilirubin-, Serumlipase- und Amylase-Spiegel bestimmen. Vorsicht bei Pankreatitis in Vorgeschichte. Patienten mit unkontrollierten oder klinisch signifikanten Herzkrankheiten. Eine gleichzeitige Einnahme mit CYP3A4-Inhibitoren und/oder Arzneimitteln mit bekanntem Potenzial zur QT-Verlängerung sollte vermieden werden. Gelegentliche Fälle (0,1-1%) plötzlichen Herztodes wurden bei Patienten in klinischen Studien berichtet, die kardiologischen Vorerkrankungen oder signifikanten kardialen Risikofaktoren aufwiesen. Flüssigkeitsretention: Unter Tasigna Behandlung wurden Schwere Formen von Flüssigkeitsretention wie Pleuraerguss, Lungenödem und Perikarderguss beobachtet. Eine unerwartete, schnelle Gewichtszunahme sollte sorgfältig abgeklärt werden. Unter Nilotinib wurden erhöhte Blutglukosespiegel von Grad 4 beobachtet. Vor Einleitung einer Behandlung sowie wenn klinisch angezeigt den Blutglukosespiegel überprüfen. Unter Tasigna Behandlung wurden erhöhte Cholesterinspiegel im Serum beobachtet, weshalb das Lipidprofil vor Behandlungsbeginn bestimmt und während der Behandlung überwacht werden soll. Weitere Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch. **IA:** CYP3A4, -Substrate, -Inhibitoren (beispielsweise von Pgb) und -Induktoren; CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1; Coumarine; Midazolam. Nahrungsmittel (Grapefruitsaft und ähnliche): mind. 2 h vor und mind. 1 h nach einer Dosis keine Mahlzeit einnehmen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann Tasigna 2 h vor oder 10 h nach Famotidin bzw. 2 h vor oder 2 h nach einem Säureblocker [Aluminium Hydroxid/Magnesium Hydroxid/Simethicon] verabreicht werden. **UW:** *Sehr häufig:* Myelosuppression (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie), Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Hyperbilirubinämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Lipaseerhöhung, Hautausschlag, Pruritus, Myalgie, Müdigkeit, Alopezie, Hypophosphatämie (einschliesslich erniedrigte Phosphorwerte im Blut), erhöhtes Lipoprotein (einschliesslich very low density and high density), totales Cholesterin erhöht, Hypertriglyceridämie. *Häufig:* Infektionen der oberen Atemwege (inkl. Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis), Follikulitis, Papillome der Haut, fiebrige Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie Eosinophilie, Panzytopenie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, erhöhtes Lipoprotein (einschliesslich very low density and high density), Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Anorexie, Bauchschmerzen, vermindertes Appetit, Schlaflosigkeit, Angst, Depression, Schwindel, periphere Neuropathie, Hypoästhesie, Parästhesie, Juckreiz der Augen, Konjunktivitis, trockene Augen (einschliesslich Xerophthalmie), Augenblutung, periorbitales Ödem, Vertigo, Palpitationen, QT-Verlängerung, Angina pectoris, Arrhythmie (inkl. Tachykardie, Bradykardie, AV Block, Herzflattern, Extrasystolen, Vorhofflimmern), Hypertonie, Flush, (Belastungs-) Dyspnoe, Epistaxis, Husten, Dysphonie, Bauchbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Pankreatitis, Geschmacksstörungen, Flatulenz, Leberfunktionsstörung, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, vermindertes Hämoglobin, erhöhte alkalische Phosphatase erhöhtes Bilirubin, erniedrigtes oder erhöhtes Körpergewicht, erhöhtes Insulin, Nachtschweiss, Ekzem, Urtikaria, Erythem, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschliesslich allergische, exfoliative und akneiforme), trockene Haut, muskuloskelettrale Schmerz, muskuloskelettrale Brustschmerz, Arthralgie, Muskelkrämpfe, Knochenschmerz, erhöhte Kreatininphosphokinase, erhöhte Blutglucose, Flankenschmerzen, Muskelschwäche, Pollakisurie, Fieber, Thoraxschmerzen, Schmerz (inkl. Nacken- und Rückenschmerz), thorakale Beschwerden, Asthenie, Unwohlsein, periphere Ödeme. *Gelegentlich:* Dyslipidämie, Gicht, erniedrigte Blutglucose, Bronchitis, Herpesvirusinfektion, Candidiasis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Hyperthyreoidismus, Hypothyreose, Dehydratation, verstärkter Appetit, intrakranielle Blutung, ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Hirninfarkt, Bewusstseinsverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Migräne, Tremor, Hyperästhesie, verminderte Sehschärfe, Sehestörung, verschwommenes Sehen, Lidödem, Photopsie, Augenreizung, konjunktivale Blutung, Hyperämie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Perikarderguss, koronararterielle Erkrankungen, Zyanose, Herzgeräusche, Perikarderguss, Zyanose, hypertensive Krisen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Claudicatio intermitens, Arteriosklerose, Hämatom, Lungenödem, Pleuraerguss, interstielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerz, Pleuritis, Rachen-/Halsschmerzen, Irritation des Rachens, gastrointestinale Blutungen, Meläna, Refluxbeschwerden, Stomatitis, Ösophagusbeschwerden, Mundtrockenheit, Gastritis, Empfindlichkeit der Zähne, Ulzeration im Mund, Amylaseerhöhung, Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Gelbsucht, verminderte Globuline, exfoliativer Hautausschlag, Arzneimitteltoxanthem, Schmerzen der Haut, Ekchymose, Gesichtsschwellung, muskuloskeletale Steifigkeit, Muskelschwäche, Gelenkschwellung, Dysurie, Harnträngsymptomatik, Nykturie, erhöhte LDH, Brustschmerz, Gynäkomastie, erektiler Dysfunktion, Gesichtssödem, Ödem in unteren Extremitäten, grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Gefühl von Körpertemperaturwechsel, Asthenie. *Selten und sehr selten* s. www.swissmedicinfo.ch. **P:** Kapseln zu 150 mg Nilotinibum: 112, Kapseln zu 200 mg Nilotinibum: 28 und 112; Verkaufskategorie: **A.** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte www.swissmedicinfo.ch. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11