

Therapie

© SPL, picturefest.com

Ziel dieser Übersicht ist es, einen kurzen Überblick über neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Krebstherapie zu geben. Dabei geht es in erster Linie um Neuerungen im Bereich der soliden Tumore: Karzinome der Mammae, Ovarien, Lunge, von Colon und Rektum, des Pankreas sowie das Medulläre Schilddrüsenkarzinom. **Von Christian Dittrich und Robert Königsberg***

Der Bericht beschränkt sich bewusst auf keine bestimmte Klasse von Medikamenten, um einerseits erfolgreiche Entwicklungen von Agentien und Therapien, die nicht spezifisch mit einer oder wenigen Zielstrukturen interagierenden Substanzen in Verbindung zu bringen sind, nicht ausschließen zu müssen und nicht zuletzt auch, um nicht allfällige semantische Probleme - nämlich solche der Definition von Zielstrukturgerichtetheit - zum Entscheidungskriterium über den Ein- beziehungsweise Ausschluss zu erheben.

Die Neuigkeiten werden - auch wenn sie in Bezug auf die Substanzentwicklung

von Malignomen

Relevante Neuerungen - Teil 1

als zumindest teilweise austauschbar erscheinen mögen - stets in Bezug auf die jeweilige Tumorentität abgehandelt, um dem pragmatisch klinisch orientierten Vorgehen zu entsprechen.

Die Autoren haben sich bewusst auf Entwicklungen beschränkt, für die der mögliche Einsatz beim Patienten auf Grund der vorliegenden Zulassung der Substanz(en)/Therapien in Europa und/oder den USA bereits heutzutage gegeben ist und genutzt werden sollte, oder bei denen mit einer solchen im Jahr 2012 zu rechnen ist.

Der Überblick beschränkt sich auf Neuerungen im Bereich solider Tumoren und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Mammakarzinom

Neoadjuvante/präoperative Therapie

Der neoadjuvante (präoperative) antineoplastische Therapieansatz wurde früher primär zur Behandlung bei Patientinnen mit einem inflammatorischen oder inoperablen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom gewählt. In der Folge wurde diese Vorgangsweise auch bei Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom immer mehr eingesetzt, um die Erhaltung der erkrankten Brust bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen zu ermöglichen. Bei 15 bis 20 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom ist eine Amplifikation beziehungsweise Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktors Her2/neu nachzuweisen, welche für das Vorliegen einer aggressiven Form der Erkrankung sprechen und mit verkürztem

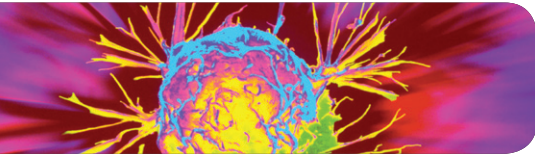
Überleben assoziiert sind. Neue, gegen den Her2/neu-Rezeptor gerichtete neoadjuvante Therapieansätze wurden in zwei unabhängigen Phase III-Studien, der Neo-ALTO-Studie und der NeoSphere-Studie, getestet; die Ergebnisse wurden erstmals am 33. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) im Jahr 2010 präsentiert.

Die Neo-ALTO-Studie untersuchte bei 450 Her2/neu-positiven Patientinnen mit einer Tumorgöße ab zwei Zentimeter die Wirkung von Trastuzumab (Herceptin®), die von Lapatinib (Tyverb®), einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der sowohl den Her2/neu- als auch den EGF (epidermal growth factor)-Rezeptor hemmt, und die der Kombination von beiden Substanzen. Die anti-Her2/neu-Therapie wurde über sechs Wochen entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie und anschließend in Kombination mit der einmalig wöchentlichen Gabe von Paclitaxel (Taxol®) für weitere zwölf Wochen verabreicht. Die kombinierte anti-Her2/neu-Blockade erwies sich bei der Hälfte (51,3 Prozent) der Patientinnen in Bezug auf das Erreichen des prognostisch wichtigen, histopathologisch kompletten Ansprechens (pCR [pathologic complete remission]) den singulären anti-Her2/neu-Strategien mit Trastuzumab (pCR 29,5 Prozent) respektive Lapatinib (pCR 24,7 Prozent) als signifikant ($p < 0.0001$) überlegen. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass Patientinnen im Kombinationsarm aufgrund von vermehrt aufgetretenen Nebenwirkungen (Diarrhöen, Lebertoxizität und Neutropenien) die Therapie häufiger abbrechen mussten.

Die vierarmige NeoSphere-Studie untersuchte bei 417 Her2/neu-positiven Patientinnen die Wirkung von Trastuzumab und Pertuzumab (Omnitarg®), einem humanisierten monoklonalen Antikörper, der als sogenannter Her-Dimerisierungs-Inhibitor die ligandenabhängige, das heißt Wachstumsfaktor-stimulierte Proliferation über die Her2/neu-Achse blockiert. Die NeoSphere-Studie, eine vierarmige prospektiv randomisierte Phase II-Studie, ist bis jetzt insofern einzigartig als erstmalig mit einer Chemotherapie-freien antineoplastischen Therapiestrategie, nämlich der Kombination der beiden Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab, bei 16,8 Prozent der Patientinnen ein histopathologisch komplettes Ansprechen erreicht werden konnte. Insgesamt erwies sich die Tripel-Kombination von Trastuzumab, Pertuzumab und Docetaxel (Taxotere®) mit einem histopathologisch kompletten Ansprechen von 45,8 Prozent der Patientinnen allen anderen Armen als überlegen. Die Kombination von Trastuzumab mit Docetaxel, respektive die Kombination von Pertuzumab mit Docetaxel, wiesen im Vergleich zur Tripel-Kombination signifikant weniger histopathologisch komplette Remissionen auf.

Adjuvante Therapiestrategien

Anthrazykline, Alkylantien und Taxane stellen die zur Zeit aktivsten etablierten chemotherapeutischen Medikamente dar, welche zur adjuvanten Behandlung bei Her2/neu-negativem Mammakarzinom herangezogen werden. Bis vor kurzem war es jedoch unklar, ob es im Hinblick auf das Gesamtüberleben ►►



►► beziehungsweise das krankheitsfreie Überleben infolge der unterschiedlichen Schemata, nämlich zwischen 6x TAC - Docetaxel (Taxotere®) als Taxan, Doxorubicin (Adriblastin®) als Anthrazyklin und Cyclophosphamid (Endoxan®), als Alkylans - und der sequentiellen Gabe von 4x AC, gefolgt von 4x T, einen Unterschied gibt.

Dieser Frage wurde bei rund 3.300 Patientinnen im Rahmen der randomisierten Phase III BCIRG-005-Studie nachgegangen. Bei einer medianen Nachkontrolle nach 65 Monaten konnte weder für das krankheitsfreie Überleben (DFS [disease free survival]) noch für das Gesamtüberleben (OS [overall survival]) ein signifikanter Unterschied zwischen TAC (79 Prozent bei 5a DFS, 88 Prozent bei 5a OS) und AC → T (79 Prozent bei 5a DFS; 89 Prozent bei 5a OS) gefunden werden. Allerdings zeigten TAC respektive AC → T unterschiedliche Toxizitätsprofile. Unter TAC traten vermehrt Neutropenie-induzierte Infektionen und Thrombozytopenien, unter AC → T vermehrt sensorische Neuropathien, Nagelveränderungen und Myalgien auf. Insgesamt wiesen die beiden Regime unterschiedliche Behandlungsdauern (sechs Zyklen TAC in dreiwöchigen Abständen beziehungsweise vier Zyklen AC gefolgt von vier Zyklen T in jeweils dreiwöchigen Intervallen) auf.

Bei Her2/neu-positiven Patientinnen mit einem Mammakarzinom verbessert die Kombination von Anthrazyklinen und Trastuzumab in der adjuvanten Therapiesituation das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Jedoch wird unter dieser Kombination ein vier- bis fünffacher Anstieg der Herzinsuffizienzrate beobachtet. Aus diesem Grund verglich die BCIRG-006-Studie bei 3.222 Her2/neu-positiven Patientinnen die Effektivität und das Auftreten von Nebenwirkungen einer anthrazyklinfreien mit einer anthrazyklin-hältigen Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab. Im Hinblick auf das

DFS und OS zeigte sich im Rahmen einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit zwischen der anthrazyklinfreien und der anthrazyklin-hältigen Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab kein signifikanter Unterschied (DFS:AC-TH 84 Prozent, TCH 81 Prozent, OS: AC-TH 92 Prozent, TCH 91 Prozent). Allerdings war die Rate der Patientinnen mit durch anthrazyklin-hältige Chemotherapie verursachter Herzinsuffizienz signifikant höher als im anthrazyklinfreien Therapiearm ($p < 0.001$). Während in den beiden Anthrazyklin-hältigen Armen insgesamt sieben Fälle von akuter Leukämie auftraten, lag lediglich ein Fall im TCH-Arm vor. Somit stellt die Anthrazyklin-freie, Platin-haltige Chemotherapie für Patientinnen mit leicht eingeschränkter Herzfunktion eine empfehlenswerte adjuvante Behandlungsalternative dar.

Palliative Therapiestrategien

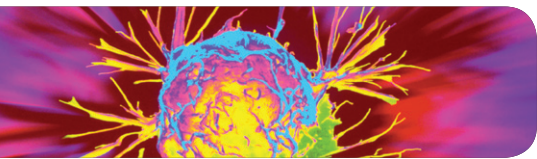
Für Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom besteht die dringende Notwendigkeit für neue, das Gesamtüberleben verlängernde antineoplastische Medikamente. Eribulin (Halaven®) ist ein solches Chemotherapeutikum, das als Inhibitor des Mikrotubulusapparates Tumorzellen in deren Wachstumsphase hemmt. Eribulin wurde als ein strukturell modifiziertes Analogon nach dem Vorbild eines der Inhaltsstoffe (Halichondrin B) des pazifischen Meeresschwammes, *Halichondria okadai*, synthetisiert. Im Rahmen der sogenannten EMBRACE-Studie erhielten 508 mit diversen Chemotherapeutika vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom Eribulin. Die primäre Intention der EMBRACE-Studie war es, eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens mit Eribulin im Vergleich zu bereits etablierten antineoplastischen Substanzen (wie zum Beispiel Xeloda®, Navelbine®, Gemzar®) zu erreichen. Mit Eribulin behandelte Patientinnen erreichten ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 13 Monaten, was sich mit einer Hazard ratio (HR) von 0.81 als statistisch signifikant ($p=0.041$) dem Kontrollarm,

der in Behandlung nach Wahl des Therapeuten bestand, überlegen erwies. Periphere Neuropathie erwies sich bei fünf Prozent der behandelten Patientinnen als die häufigste Nebenwirkung, welche zu Therapieabbruch führte.

Das tripel-negative Mammakarzinom, welches durch fehlende Expression von Hormonrezeptoren und durch fehlende Her2/neu-Expression charakterisiert ist, stellt eine klinisch-relevante Hochrisikogruppe von Patientinnen mit verkürztem Gesamtüberleben dar. Für die Behandlung dieser Patientinnen stehen weder antihormonelle Therapien noch Antikörpertherapie mit Trastuzumab als Therapieansatz zu Verfügung, sondern primär lediglich Chemotherapie.

Während Patientinnen mit einem tripel-negativen Mammakarzinom auf die meisten Therapeutika weniger ansprechen als solche mit zusätzlichen Merkmalen, scheint dies für den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab (Avastin®) nicht der Fall zu sein, weshalb sein Einsatz in dieser speziellen Situation erwogen werden kann.

Im März 2011 wurde nab-Paclitaxel (Abraxan®) in mehr als 42 Ländern einschließlich der EU zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen. Nab-Paclitaxel wird durch Hochdruck-Homogenisierung von Paclitaxel in Kombination mit Albumin hergestellt, so dass eine kolloidale Suspension mit durchschnittlich 130 nm großen Nanopartikeln entsteht. Nab-Paclitaxel führt im Vergleich zu Paclitaxel weniger zu sensorischen Neuropathien. Wegen lediglich geringer Neigung zu hyperergen Reaktionen ist bei nab-Paclitaxel keine Prämedikation mit Kortikosteroiden notwendig. Eine kürzlich publizierte Phase III-Studie zeigte, dass nab-Paclitaxel (260 mg/m² i.v. alle drei Wochen) bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom eine dem Paclitaxel (175 mg/m²; mit Prämedikation) überlegene antitumorale Wirkung in Form von ►►



►► Ansprechen (33 % vs. 19 %: HR=0.75, p=0.006) aufweist.

Als ein weiteres, die Praxis der künftigen Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms veränderndes Ergebnis muss das der sogenannten BOLERO-2-Studie von Baselga et al. angesehen werden. Hintergrund ist die Erkenntnis, dass Hormonresistenz unter anderem durch kompensatorische Hyperaktivierung des sogenannten Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) - mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalweges verursacht sein kann. Die Hemmung desselben beispielsweise durch einen mTOR-Hemmer sollte demnach zur Überwindung einer derartigen Resistenz führen. Ein erster Nachweis für die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch die sogenannte TAMRAD-Studie der GINECO geliefert. Patientinnen mit Resistenz auf Aromataseinhibitoren wurden in einer Phase II-Studie entweder in einen Arm mit Tamoxifen-Monotherapie oder einen mit Tamoxifen kombiniert mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) randomisiert. Sowohl das primäre Studienziel in Form von signifikanter Überlegenheit bezüglich der klinischen Benefit-Rate (CR+PR+SD) als auch des Zeitintervalls bis zur Tumordiversion durch die Everolimus beinhaltende Kombinationstherapie wurden erreicht.

Als weitergehender Beweis für dieses Wirkprinzip kann die BOLERO-2 Phase III-Studie angesehen werden. Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinom, das auf vorangegangene Therapie mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor refraktär war, zeigten nach Randomisierung in einen Arm mit Exemestan-Monotherapie vs. Exemestan + Everolimus einen hochsignifikanten Vorteil für die mTOR-hältige Kombination für das Progressions-freie Intervall als primärem Endpunkt der Studie sowohl bei der Auswertung der Studienzentren (HR=0.43[95 Prozent CI: 0.35-0.54]; p<0.001; medianes PFS: Exemestan

2,8 Monate; Exemestan+Everolimus 6,9 Monate) als auch bei zentraler Auswertung (HR 0.36: 95 Prozent CI 0.27-0.47; p<0.001; medianes PFS: Exemestan 4,1 Monate, Exemestan+Everolimus 10,6 Monate). Noch ist Afinitor® für diese Indikation nicht registriert.

Darüber hinaus wurde Pertuzumab in einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie an Her2/neu-positiven Patientinnen in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel mit dem Standard Trastuzumab und Docetaxel plus Placebo verglichen. In dieser sogenannten CLEOPATRA-Studie wurde das primäre Studienziel, signifikant verlängertes Progressions-freies Überleben (18,5 Monate mit Pertuzumab vs. 12,4 Monate im Kontrollarm, HR für Progression oder Tod 0.62; 95 % CI [0.51 - 0.75]; p<0.001), erreicht und stellt damit auch die Grundlage für die Einreichung um Zulassung der Doppel-Antikörpertherapie in Kombination mit Standard-Chemotherapie bei Her2/neu-positiven Patientinnen bei der FDA (Food and Drug Administration) dar.

Lungenkarzinom

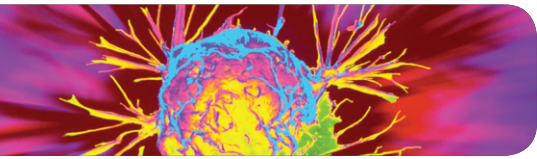
Nab-Paclitaxel zeigte auch in der Erstlinientherapie des metastasierten Lungenkarzinoms Wirksamkeit. Bei mehr als 1.000 Patienten wurde die Kombination von nab-Paclitaxel und Carboplatin mit der kombinierten Gabe von Paclitaxel und Carboplatin verglichen. Das Gesamtansprechen in der nab-Paclitaxel/Carboplatin-Gruppe war signifikant höher (33 vs. 25 Prozent, p = 0.005).

Pemetrexed (Alimta®) ist in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge zugelassen. Pemetrexed hemmt unter anderem die Thymidylat-Synthase (TS), die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und die Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase (GARFT), die alle Folat-abhängige Schlüsselenzyme der de novo-Biosynthese von Pyrimidin und Purin-Nukleotiden darstellen.

Beim ASCO 2011 wurden die Daten der PARAMOUNT-Studie zur Erhaltungstherapie mit Pemetrexed präsentiert. Nach einer Induktions-Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin über vier Zyklen erhielten 539 Patienten entweder Pemetrexed als Erhaltungstherapie oder Placebo. Das mediane Progressions-freie Überleben in der Pemetrexed-Gruppe mit einer HR von 0,64 war der Placebogruppe signifikant überlegen. Pemetrexed wurde von der FDA und der EMA für den genannten Einsatz zugelassen. Für eine Subgruppe von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge liegt mit Crizotinib (Xalkori®), einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor, eine neue Behandlungsmöglichkeit vor. Crizotinib hemmt spezifisch das "echinoderm microtubule-associated protein-like 4"-Gen und das "anaplastic lymphoma kinase" (EML4-ALK)-Fusions-Onkogen, welches bei vier bis 13 Prozent der Lungenkarzinome gefunden wird. Unüblicherweise konnte bis zur Anwendung als Drittlinien-Therapie und darüber hinaus ein vergleichbar hohes Ansprechen (jeweils über 50 Prozent) dokumentiert werden. Bei 82 EML4-ALK-positiven mit Crizotinib behandelten Patienten betrug das Ein-Jahresüberleben 77 Prozent und das Zwei-Jahresüberleben 64 Prozent. Diese überragenden präliminären Ergebnisse führten zur „vorläufigen Zulassung“ von Crizotinib für den Einsatz bei der molekular charakterisierten (EML4-ALK-mutierten) Kohorte von Patienten mit Bronchuskarzinom durch die FDA und EMA. Diese Ergebnisse führten zur Initiierung einer randomisierten Phase III-Studie, welche Crizotinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin vergleicht.

Melanom

Bis vor kurzem betrug das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit einem metastasierten Melanom weniger als ein Jahr. Durch die traditionellen, bisher applizierten zytotoxischen Medikamente blieb das Gesamtüberleben ►►



▶▶ während der letzten Jahrzehnte nahezu unverändert. Dacarbazin, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien, wurde in den 1990er Jahren zugelassen und galt bisher als Standardtherapie der fortgeschrittenen Erkrankung. Interferon wurde zunächst ebenfalls für die fortgeschrittene Erkrankung registriert und später für Subgruppen auch in der adjuvanten Therapie mit wechselhaftem Erfolg eingesetzt.

In den letzten beiden Jahren jedoch hat es eine interessante Entwicklung in der Therapie des metastasierten Melanoms gegeben. Melanomzellen werden seit Jahrzehnten als attraktive Ziele für eine Immuntherapie wie beispielsweise mit dem Zytokin Interleukin (IL)-2, welches die T-Zell-Proliferation stimuliert, angesehen, weil von diesen Tumorzellen Antigene exprimiert werden, welche als Basis für eine T-Zell mediierte Immunantwort dienen. Kürzlich wurde Ipilimumab (Yervoy®), ein Antikörper der gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (Anti-CTLA-4) gerichtet ist, in zwei Phase III-Studien getestet und aufgrund des erstmals seit Jahrzehnten nachgewiesenen verlängerten Gesamtüberlebens von annähernd drei Monaten sowie dem mit bis mehr als 19 Monaten besonders lang anhaltenden Ansprechen zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen.

Ein anderer aussichtsreicher Therapieansatz ist Vemurafenib (Zelboraf®), ein selektiver Inhibitor insbesondere des V600E mutierten Onkogens BRAF, einer Serin/Threonin-Kinase. BRAF-Mutationen werden bei 40 bis 50 Prozent der kutanen Melanome gefunden. Vemurafenib wurde in einer Phase III-Studie bei 675 Therapie-naiven Patienten mit einem metastasierten Melanom mit BRAF V600E Mutation im Vergleich zum Standardtherapeutikum Dacarbazin getestet. Vemurafenib zeigte sich mit einer 63-prozentigen Verminderung des Sterberisikos assoziiert. Das Gesamtüberleben nach sechs Monaten in der

Vemurafenib-Gruppe betrug 84 Prozent, jenes in der Dacarbazin-Gruppe lediglich 64 Prozent. Das Risiko des Rückfalls der Erkrankung beziehungsweise das Risiko, daran zu versterben, wurde gegenüber dem alten Standard um 74 Prozent verringert ($p < 0.001$).

Ovarialkarzinom

Zunächst sei die Klärung einer bisher unbeantworteten Fragestellung in den Vordergrund gerückt. Im Rahmen einer kooperativen Studie konnte geklärt werden, dass die Behandlung von Patientinnen aufgrund des Wiederanstieges von CA-125 Werten nach kompletter Remission auf Platin-hältige Chemotherapie keinen Überlebenszeitvorteil bietet. Deshalb sollten diese Patientinnen erst bei einer klinischen beziehungsweise symptomatischen Wiedererkrankung behandelt werden.

Mit Trabectedin (Yondelis®), einem pleiotrop wirkenden antitumoralen Agens maritimen Ursprungs, wurde nach langer Zeit der Stagnation das Reservoir der gegen Ovarialkarzinom wirkenden Substanzen erweitert. Zunächst wurde die monotherapeutische Aktivität bei Rezidiv nach Platin-hältiger Standard-Ersttherapie in Phase II-Studien sowohl für die dreistündige Infusion als auch die 24-Stunden-Applikation demonstriert. Deshalb steht dem Einsatz der Substanz in der Monotherapie nichts im Wege, auch wenn der Substanz mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin (Caelyx®) derzeit der in der Zulassungsstudie eingesetzte Kombinationspartner aus produktionstechnischen Gründen passager abhanden gekommen ist.

Die neueste Facette bei der Bereicherung der Therapie des Ovarialkarzinoms stellt der Einsatz von Bevacizumab (Avasatin®) dar. Nachdem in Phase II-Studien eindeutige antitumorale Aktivität für Bevacizumab als Monotherapie beobachtet wurde, haben zwei unabhängige Phase III-Studien mittlerweile zur Zulassung von Bevacizumab in der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms in Kombination mit

dem chemotherapeutischen Standard-Regime bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel geführt. In der dreiarmligen GOG 218-Studie wurde die gleichzeitige Gabe von Bevacizumab und Chemotherapie einerseits und die gleichzeitige und im Sinne einer Remissionserhaltung für 16 weitere Zyklen fortgesetzte Therapie mit Bevacizumab der ausschließlichen Chemotherapie gegenübergestellt. Die Gabe von Bevacizumab über 22 Zyklen (das heißt während 15 Monaten) führte zu einer eindrucksvollen Verlängerung des Progressions-freien Überlebens von mehr als sechs Monaten (CP: 13,1 Monate vs. CP + Bevacizumab → Bevacizumab: 19,1 Monate). In dieser Studie wurde Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg alle drei Wochen eingesetzt.

In der zweiarmligen multinationalen ICON-7 Studie wurde die simultan zur Chemotherapie erfolgte Gabe von Bevacizumab gefolgt von Bevacizumab-Monotherapie als Remissionserhaltung über weitere zwölf Zyklen (das heißt insgesamt zwölf Monate) in der niedrigeren Dosierung von 7,5 mg/kg alle drei Wochen im Vergleich zum Chemotherapie-Standard (Carboplatin AUC 5 oder 6 plus Paclitaxel 175 mg/m²) geprüft. Das mediane Progressions-freie Überleben unter zusätzlicher Gabe von Bevacizumab war mit 19,8 Monaten dem Kontrollarm mit 17,4 Monaten signifikant überlegen ($p = 0.039$). Diese Ergebnisse haben zur Zulassung von Bevacizumab in der Ersttherapie des Ovarialkarzinoms in der Dosierung von 15 mg/kg über 15 Monate in Kombination mit sechs Zyklen Standard-Chemotherapie geführt und stellen einen über viele Jahre versagt gebliebenen Fortschritt in der Erstlinientherapie dieser Erkrankung dar.

Kolorektal-Karzinom

In der sogenannten VELOUR-Studie wurde in der Zweitlinien-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms geprüft, ob die Gabe des Fusionsproteins

Aflibercept (VEGF trap), das gegen VEGF/PIGF gerichtet ist, zusätzlich zu Chemotherapie mit FOLFIRI zur Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressions-freien Überlebens nach Vorbehandlung mit Oxaliplatin-hältiger Chemotherapie führte. Die Gabe von Aflibercept (Zaltrap®) führte zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens (13,5 vs. 12,06 Monate; HR: 0.817, $p=0.0032$) und des Progressions-freien Überlebens (6,90 vs. 4,67 Monate; HR: 0.758; $p=0.00007$). Dabei ist bedeutungsvoll hervorzuheben, dass dieser Effekt auch nach Vorbehandlung mit dem gegen VEGF gerichteten Antikörper Bevacizumab gegeben war.

Pankreaskarzinom

Mit dem sogenannten FOLFIRINOX-Schema ist es erstmals seit mehr als einem Jahrzehnt gelungen, eine Therapie zu entwickeln, die zu einer Überlebenszeitverlängerung gegenüber dem bisherigen Standard Gemcitabin-Monotherapie geführt hat.

FOLFIRINOX ist aus den Substanzen Oxaliplatin (85 mg/m^2), Irinotecan (180 mg/m^2), Leukovorin (400 mg/m^2) und Fluorouracil (400 mg/m^2 als Bolus gefolgt von 2.400 mg/m^2 als 46-Stunden Dauerinfusion), Wiederholung alle zwei Wochen, aufgebaut. Mit diesem Regime wird ein medianes Überleben von 11,1 Monaten erreicht im Vergleich zu 6,8 Monaten unter Gemcitabin-Monotherapie (HR 0.57; 95 Prozent CI [0.45-0.73; $p<0.001$]). Auch das mediane Progressions-freie Intervall konnte etwa verdoppelt werden (FOLFIRINOX: 6,4 Monate; Gemcitabin: 3,3 Monate; HR 0.47; 95 Prozent CI [0.37-0.59; $p<0.001$]).

FOLFIRINOX war von ausgeprägteren Nebenwirkungen begleitet, wenngleich sich dies nicht in der Lebensqualitätsbeurteilung manifestierte. Während nach sechs Monaten etwa ein Drittel der Patienten im Experimentalarm eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität

angaben, lag die diesbezügliche Rate für die Standardtherapie bei rund zwei Drittel. FOLFIRINOX stellt eine Behandlungsoption für Patienten mit gutem Allgemeinzustand dar.

Neuroendokrines Pankreaskarzinom

Ausgehend von der Erkenntnis, dass über Insulin-like Growth factor 1 (IGF-1) medierte autokrine Aktivierung des „mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaltransduktionsweges“, pankreatische neuroendokrine Tumorzellen in ihrem Wachstum stimuliert werden, hat der Einsatz von mTOR-Inhibitoren zu antitumorale Aktivität in Phase II-Studien geführt. In einer konsekutiven Phase III-Studie, in der Everolimus (Afinitor®) gegenüber Placebo bei fortgeschrittenem hoch beziehungsweise mittelhoch differenziertem neuroendokrinen Pankreaskarzinom geprüft wurde, konnte etwa eine Verdreifachung des medianen Progressions-freien Überlebens erreicht werden (11,0 Monate vs. 4,6 Monate; HR 0,35; 95 Prozent CI [0,27-0,45]; $p<0.001$).

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde die Substanz bei insgesamt gutem Nebenwirkungsprofil für diese Indikation registriert. Damit steht bei dieser insgesamt eher seltenen Tumorentität eine zweite Behandlungsoption zur Verfügung. Raymond et al. konnten in einer Placebo-kontrollierten Phase III-Studie für den Multikinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®), der gegen mehrere andere Angriffspunkte gerichtet ist, die für das Wachstum von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas bedeutungsvoll sind (wie PDGFR α und β , c-kit, VEGF-2 und -3) zeigen, dass das Progressions-freie Intervall gegenüber Placebo verdoppelt wurde (11,4 Monate vs. 5,5 Monate; HR 0,42; 95 Prozent CI [0,26 - 0,66], $p<0.001$). Beide Substanzen unterscheiden sich in ihren Nebenwirkungen und verhalten sich zueinander aus präklinischer Sicht nicht kreuzrefraktär.

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MSK) liegt konstitutiv aktiviertes Onkoprotein RET vor, das sich sensitiv auf Substanzen erweist, die die Wild-Typ RET-Kinase hemmen. Neben dieser Spezifikation hemmt Vandetanib (Caprelsa®) auch VEGFR- und EGFR-abhängige (Tumor-)Zellaktivität. In einer prospektiv randomisierten Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MSK wurde eine signifikante Verlängerung des Progressions-freien Überlebens erreicht (HR 0,46; 95 Prozent CI [0.31-0.69]; $p<0.001$). Das mediane PFS in der Placebo-Gruppe lag bei 19,3 Monaten, das in der Vandetanib-Gruppe war zum Auswertungszeitpunkt noch nicht erreicht beziehungsweise wird mit rund 30,5 Monaten prognostiziert. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

*) **Univ. Prof. Dr. Christian Dittrich, Dr. Robert Königsberg**; beide: Kaiser-Franz-Josef-Spital, 3. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kundratstraße 3, 1100 Wien; Tel.: 01/601 91-2301, E-Mail: christian.dittrich@wienkav.at

Teil 2 folgt in der nächsten Ausgabe der ÖÄZ

Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

Lecture Board:

Univ. Prof. Dr. Günther Gastl, Medizinische Universität Innsbruck/ Universitätsklinik für Innere Medizin V, Hämatologie und Onkologie
Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler, Krankenhaus Hietzing-Wien/
 5. Medizinische Abteilung mit Onkologie
Univ. Prof. Prim. Dr. Josef Thaler, Klinikum Wels-Grieskirchen/Abteilung für Innere Medizin IV, Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie

➤ Therapie von Malignomen: relevante Neuerungen

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Punkte „Innere Medizin“ im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH
z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13,
Fax: 01/512 44 86/24
Einsendeschluss: 29. Juni 2012
(Datum des Poststempels)

Ab sofort online unter:
www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium



Fragen:

1) Lapatinib (Tyverb®) hemmt (eine Antwort richtig)

- a) ausschließlich den EGF (epidermal growth factor)-Rezeptor
- b) ausschließlich den Her2/neu-Rezeptor
- c) den EGF- und Her2/neu-Rezeptor
- d) den mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Signalweg
- e) die Aromatase

2) Das tripel-negative Mammakarzinom ist charakterisiert durch (eine Antwort richtig)

- a) Her2/neu-Überexpression und negative Hormonrezeptoren
- b) Her2/neu- und Hormonrezeptornegativität
- c) Her2/neu-Negativität und Positivität der Hormonrezeptoren
- d) Überexpression des Her2/neu-Rezeptors und der Hormonrezeptoren
- e) Her2/neu- und EGF-Rezeptornegativität

3) Dacarbacin gehört zur Gruppe der (eine Antwort richtig)

- a) Alkylantien
- b) Antifolate
- c) TKIs (Tyrosinkinaseinhibitoren)
- d) Taxane
- e) Platine

4) Das Onkogen BRAF (eine Antwort richtig)

- a) ist ein EML4-ALK Fusionsprotein
- b) inhibiert die T-Zell medierte Immunantwort
- c) ist eine RET-Kinase
- d) stimuliert das Wachstum bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas
- e) ist eine Serin/Threonin-Kinase

5) Ist die Therapie des Melanoms mit Vemurafenib (Zelboraf®) angezeigt (zwei Antworten richtig):

- a) bei allen Patienten mit einem Melanom
- b) bei allen Patienten mit einem metastasierten Melanom
- c) bei allen Patienten mit einem metastasierten Melanom und Vorliegen einer Mutation des Onkogens BRAF
- d) bei allen weiblichen Patientinnen mit einem metastasierten Melanom und Vorliegen einer Mutation des Onkogens BRAF

6) Wann sollen Patientinnen mit Ovarialkarzinom behandelt werden? (eine Antwort richtig)

- a) bei steigendem Tumormarker CA-125
- b) bei klinischen Beschwerden
- c) bei klinischen Beschwerden und gleichzeitigem Anstieg des Tumormarkers CA-125
- d) bei Nachweis eines wachsenden Tumors, das heißt durch klinische und apparative Untersuchung belegte Krankheitsprogression

Absender:

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen, da wir sonst die Einsendung nicht berücksichtigen können!

Name: _____

Strasse: _____

Ort: _____

Telefon: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für _____
- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.

Altersgruppe:

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| < 30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | > 60 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Meine ÖÄK-Arztnummer:

						-		
--	--	--	--	--	--	---	--	--