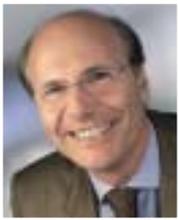


# Highlights der Onkologie 2011/2012 im Spotlight

## Die wichtigsten Fortschritte und Erkenntnisse

Jährlich findet in St. Gallen der Ärzte-Fortbildungskurs in Klinischer Onkologie, organisiert von DESO, der deutschsprachig-europäischen Schule für Onkologie, statt, bei welchem wichtige Themenschwerpunkte der Onkologie behandelt werden. Im Rahmen dieser Veranstaltung wird auch über die neuesten Fortschritte und Erkenntnisse in der Onkologie des jeweils vergangenen Jahres informiert. Diese Aufgabe wird seit Jahren vom Autor dieses Artikels übernommen.



HEINZ LUDWIG

### Imatinib

#### Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Resektion eines GIST

Eine skandinavische Gruppe hat die Frage der optimalen Dauer der adjuvanten Therapie mit Imatinib (Glivec®) bei Patienten nach erfolgter Resektion eines GIST (R0- bzw. R1-Resektion) untersucht. Die Autoren fanden eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei Patienten, die eine adjuvante Therapie mit Imatinib über drei Jahre im Gegensatz zu jenen, die die Behandlung nur über ein Jahr erhalten hatten (Joensuu et al., J Clin Oncol., 2011). Mit dieser Studie wurde ein neuer Standard für die adjuvante Therapie mit Imatinib etabliert. Drei Jahre sind besser als ein Jahr, allerdings wird dies um den Preis einer höheren Toxizität und einer grösseren Zahl von Patienten, die die Behandlung abbrechen, «erkauft».

### Pazopanib

#### Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Zweitlinientherapie beim Weichteilsarkom

Seit Jahrzehnten stagniert die medikamentöse Therapie bei Weichteilsarkomen. Dies ändert sich nun aufgrund der

Ergebnisse einer Studie mit Pazopanib (Votrient®). Mit diesem Multitarget-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor konnte bei Patienten mit Weichteilsarkomen in der Zweitlinientherapie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um fünf Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden. Eine Verbesserung des Überlebens wurde allerdings nicht beobachtet. Pazopanib hat sich somit nicht nur beim metastasierten Nierenzellkarzinom, sondern auch beim Weichteilsarkom als wichtiges Therapeutikum erwiesen.

### Exemestan

#### Chemoprävention ohne wesentliche Nebenwirkungen beim Mammakarzinom

Exemestan (Aromasin®), ein steroidalere Aromatasehemmer, führt bei Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Mammakarzinom zu einer signifikanten Senkung der Erkrankungswahrscheinlichkeit, wie Goss et al. (NEJM 2011) überzeugend belegen konnten. In der genannten Studie wurden postmenopausale Frauen über fünf Jahre mit 25 mg Exemestan pro Tag respektive mit Placebo behandelt. Im Gegensatz zu den bereits in der Chemo-

prävention des Mammakarzinoms erprobten Medikamenten wie Tamoxifen und Raloxifen führte die Prophylaxe mit Exemestan zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen.

### Everolimus, Exemestan sowie Inhibitoren der EGFR-Familie

#### beim Mammakarzinom

Darüber hinaus wurden beim Mammakarzinom weitere interessante Verbesserungen erzielt. So konnte bei hormonrezeptorpositiven Patienten, die gegenüber den vorangegangenen Hormontherapien resistent waren, mit einer Kombination aus dem mTor-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) und Exemestan eine neuerliche Tumorregression sowie ein entscheidender «klinischer Benefit» erzielt werden. (Baselga, San Antonio, 2011). Diese Befunde sind bemerkenswert, weil damit eine bereits aufgetretene Therapieresistenz gegenüber einem Aromatasehemmer wieder aufgehoben werden konnte.

Neu sind auch die Inhibitoren der Epidermal-Growth-Faktor-Rezeptorfamilie (HER1, HER2, HER3 und HER4), nämlich Pertuzumab, T-DM1, Afatinib und Nerati-

nib. Mit der Kombination von zwei HER-Inhibitoren, wie zum Beispiel Pertuzumab und Trastuzumab (Herceptin®), konnten bei Patientinnen mit Mammakarzinom beachtliche Erfolge erzielt werden. Eine Doppelinhibition von HER-Rezeptoren war in der neoadjuvanten Therapiesituation, wie zwei Studien zeigen (Gianni, Lancet Oncol., 2012; Baselga, Lancet Oncology, 2012), mit einer erhöhten Rate an pathologisch kompletten Remissionen verbunden und führte bei metastasierten Tumoren zu einer höheren Remissionsrate und einem längerem progressionsfreien Überleben (Baselga, NEJM 2012).

### **Vemurafenib**

#### **Verbesserung des Überlebens bei fortgeschrittenem Melanom**

Vemurafenib (Zelboraf®) ist ein spezifischer Inhibitor der mutierten BRAF-Kinase, welche bei zirka 50% der Patienten mit malignem Melanom vorliegt. Eine rezente Studie zeigte eindrücklich, dass durch die personalisierte Therapie mit Vemurafenib eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Dacarbazintherapie erreicht werden konnte (Chapman, NEJM, 2012).

### **Alpharadin**

#### **Verlängerung des Gesamtüberlebens beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom**

**MDV3100 – ein neuer Hoffnungsträger**  
Beim Alpharadin (Radium 223) handelt sich um ein Kalzium-Mimetikum, das sich ins Osteoid vom neu gebildeten Knochen einlagert und aufgrund seiner Radioaktivität die umliegenden Zellen (2 bis 10 Zellschichten) abtöten kann. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

konnte nun im Rahmen einer grossen, placebokontrollierten, randomisierten Studie eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit erreicht und das Auftreten schwerer skelettbedingter Komplikationen deutlich verringert werden.

Ein grosser Hoffnungsträger in der Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist auch MDV3100, das die Translokation von Androgenrezeptoren in den Zellkern sowie die Bindung von Androgenrezeptoren an DNA unterbindet. Kürzlich wurden im Rahmen einer Pressekonferenz Daten einer randomisierten Phase-III-Studie vorgestellt, die einen signifikanten Überlebensvorteil mit MDV3100 im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen.

### **Brentuximab Vedotin**

#### **bei CD30-positiven Lymphomen**

Für CD30-positive Lymphome wie Morbus Hodgkin und dem anaplastischen grosszelligen Lymphom steht mit Brentuximab Vedotin eine neue Therapie zur Verfügung. Das Medikament besteht aus einem Konjugat eines Antikörpers mit Monomethyl Auristatin E, einem Zellgift. Nach Aufnahme in die Zelle wird das Konjugat in den Lysosomen aufgespalten und das Toxin freigesetzt. In weiterer Folge kommt es zum Zelltod und zur Schädigung umliegender Tumorzellen. Die durchgeführten Studien weisen eine Tumorregression bei 86% der Patienten mit relapsierten oder refraktären CD30-positiven Lymphomen (M. Hodgkin und ALCL) auf (Advani, ASH, 2011). Die besondere Wirksamkeit von Brentuximab bei Lymphomen mit CD30-Expression und Morbus Hodgkin konnte auch in weiteren Phase-II-Studien belegt werden.

### **Palliativbetreuung**

#### **Optimale Versorgungsqualität auf allen Ebenen**

Wenngleich Daten, die einen direkten Vergleich zwischen Standardbetreuung und umfassender palliativmedizinischer Betreuung ermöglichen, nur relativ spärlich verfügbar sind, so steht dennoch fest, dass Patienten, die eine umfassende Palliativbetreuung erfahren, im Umgang mit ihrer jeweiligen Erkrankung eine höhere Kompetenz aufweisen. Dies wird durch die Studie von Temmel belegt, an der 156 randomisierte Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom teilnahmen. Der Vergleich zwischen Patienten, die eine Standard-Care-Betreuung erhielten, mit jenen, die palliativ betreut wurden, zeigt deutlich, dass Letztere signifikant weniger unter Depressionen litten, seltener kurz vor ihrem Tod mit aggressiven parenteralen Chemotherapien versorgt wurden und, insgesamt betrachtet, über eine höhere Lebensqualität verfügten (Temmel, NEJM, 2010). Bemerkenswert sind diese Ergebnisse auch deshalb, weil die positiven Effekte bereits ab einer einmal pro Monat erfolgenden Betreuung durch Mitglieder eines Palliativteams zu verzeichnen waren. Dies spricht dafür, Palliativmedizin als festen Bestandteil in der Betreuung unheilbar kranker Menschen zu etablieren – und dies bereits in einem frühen Stadium der jeweiligen Erkrankung. ▲

*Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Ludwig  
Vorstand der I. Medizinischen Abteilung  
Zentrum für Onkologie, Hämatologie und  
Palliativmedizin  
Wilhelminenspital  
A-1160 Wien  
E-Mail: heinz.ludwig@wienkav.at*