

# SONDERREPORT

**Gemeinsame Jahrestagung  
der Deutschen, Österreichischen  
und Schweizerischen Gesellschaften  
für Onkologie und Hämatologie**

**(Wien, 10. bis 14. Oktober 2008)**

## Satellitensymposien

**Themen/Indikationen:**

- Multiples Myelom**
- (Metastasiertes) Kolorektalkarzinom**
- NSCLC**
- CLL**
- Non-Hodgkin-Lymphom**
- Hodgkin-Lymphom**
- Mantelzell-Lymphom**
- Nierenzellkarzinom**
- Glioblastom**

## IMPRESSUM

### Verlag

Rosenfluh Publikationen AG  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61  
E-Mail: info@rosenfluh.ch  
Internet: www.rosenfluh.ch

### Redaktion

Bärbel Hirrle  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 51 82  
Fax 052-675 50 61  
E-Mail: hirrle@rosenfluh.ch

### Sekretariat/Administration

Anna Marino  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61

### Anzeigenverkauf

Susi Glaus, SuMed Advertising  
Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen  
Tel. 061-641 24 32  
Fax 061-641 24 43

### Anzeigenregie

Rosenfluh Media AG  
Brigitte Dinkel  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 50  
Fax 052-675 50 51

### Satz und Gestaltung

Rosenfluh Publikationen AG  
Regina Hauser

### Druck, Ausrüstung, Versand

AVD Goldach, 9403 Goldach

### Copyright

Rosenfluh Publikationen AG  
Neuhausen a/Rhf.  
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

### Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

### SONDERREPORT

ist eine Beilage zu ONKOLOGIE

6. Jahrgang; ISSN 1660.4369

SONDERREPORT ist online einsehbar unter  
[www.rosenfluh.ch](http://www.rosenfluh.ch)

## INHALT

*Multipl. Myelom:*

**In der Primärtherapie neuer Standard ..... 3**

*Metastasiertes Kolorektalkarzinom:*

**KRAS-Status bestimmen – gezielter handeln ..... 6**

*Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom:*

**Individualisierte Therapie des NSCLC: Wo stehen wir? ..... 8**

*Kolorektales Karzinom:*

**Individualisierte Therapie – ein Meilenstein ..... 12**

*Multipl. Myelom und andere hämatologische Neoplasien:*

**Neue Substanzen bei hämatologischen Neoplasien ..... 15**

*Nierenzellkarzinom, Mantelzell-Lymphom, Glioblastom:*

**Das neue Wirkprinzip der mTOR-Inhibition ..... 19**

*Multipl. Myelom:*

## **In der Primärtherapie neuer Standard**

**Eine dauerhafte Heilung des multiplen Myeloms ist bis heute trotz Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation nicht möglich. Welche Rolle in derzeitigen Therapieschemata der Proteasominhibitor Bortezomib (Velcade®) spielen kann, stand im Mittelpunkt einer Expertendiskussion beim DGHO-Kongress in Wien. Bortezomib hält Einzug in die Primärtherapie (1); neueste Daten belegen zudem den Benefit auch bei älteren Patienten und bei bestehender Niereninsuffizienz (2–4).**

Durch zahlreiche neue Therapieansätze können beim multiplen Myelom (MM) immer wieder vorübergehende Remissionen erzielt werden. «Nach Durchschreiten einer Plateauphase, die unterschiedlich lange dauern kann, kommt es unweigerlich wieder zum Progress, der einen neuen Therapiebeginn erfordert», sagte Prof. Ulrich Dührsen vom Zentrum für Innere Medizin und Klinik für Hämatologie, Essen. Ob noch einmal dieselbe Therapie gegeben werde oder eine andere Strategie zu wählen sei, hänge von zahlreichen individuellen Faktoren ab wie dem Allgemeinzustand des Patienten, der Charakteristik des MM, eventuell vorhandenen Einschränkungen der Organfunktion, insbesondere der Nieren, und gegebenenfalls Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapielinie.

Durch die vielen Kombinationsmöglichkeiten mit neuen Substanzen komme man dem Ziel einer möglichst massgeschneiderten Therapie schon recht nahe, sagte der Hämatologe PD Dr. med. Guido Kobbe von der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Er führte aus, dass im Rezidiv Bortezomib plus Dexamethason aufgrund des einfachen Handlings auch im niedergelassenen Bereich bei einem Rezidiv sehr gut zum Einsatz kommen könne (2).

In der Phase-III-Studie APEX (Assessment of Proteasome-Inhibition for Extending Remissions [5]) wurde Bortezomib bei 669 Patienten mit ein bis drei Vortherapien gegenüber hoch dosiertem Dexamethason – einer bisherigen Standard-

therapie in diesem Stadium der Erkrankung – verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die mit dem Proteasominhibitor behandelten Patienten. Eine aktualisierte Analyse der APEX-Studie zeigte, dass das mediane Gesamtüberleben im Bortezomib-arm um sechs Monate gegenüber dem mit Dexamethason behandelten Patientenkollektiv verlängert werden konnte (30 vs. 24 Monate,  $p = 0,0272$ ).

### **Initiale Standardtherapie VMP**

Die neuen Daten der VISTA-Studie (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone) von San Miguel (1) führten zur europäischen Zulassung zur Primärtherapie der Kombination Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP), wenn eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Die Effektivität von Bortezomib bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM belegte erstmals eine Phase-I/II-Studie von Mateos et al. (3). In dieser war die Therapie mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) bei 60 älteren Patienten (Median: 75 Jahre) einer historischen MP (Melphalan/Prednison-)Kontrolle überlegen. Mit VMP konnte eine Gesamtansprechrate von 89% mit 32% kompletten (CR) und 11% fast kompletten (nCR) Remissionen erzielt werden. Nach einem Follow-up von 26 Monaten verbesserte sich das progressionsfreie Intervall auf median 27,2 Monate (MP: 20,0).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen war die internationale VISTA-Studie konzipiert worden (1). Darin wurden 682 ältere

Patienten mit neu diagnostiziertem, multiplen Myelom eingeschlossen, die nicht für eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation geeignet waren. Je ein Drittel der Patienten war älter als 75 Jahre (medianes Alter: 71 Jahre), wies einen Karnofsky Performance Score (KPS) von  $\leq 70\%$  auf oder befand sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach dem International Staging System (ISS, Stadium III). Die Probanden erhielten entweder bis zu neun Zyklen der bisherigen Standardmedikation für dieses Patientenkollektiv – Melphalan/Prednison oder zusätzlich Bortezomib (VMP). Durch die zusätzliche Gabe von Bortezomib konnte die nach den Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) erhobene Gesamtansprechrate, definiert als CR und partielle Remission (PR), von 35 auf 71% gesteigert werden (s. *Abbildung 1*).

Der deutliche Vorteil führte dazu, dass die Studie vorzeitig beendet wurde, wie Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Medizinische Klinik Universitätsklinikum Würzburg betonte, der die Daten in Wien diskutierte. Für ihn stellt der Einsatz von Bortezomib in der Primärtherapie einen entscheidenden Gewinn dar.

### **Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Nierenfunktionsstörungen sind für MM-Patienten ein negativer prognostischer Faktor, sie treten bei rund der Hälfte aller Patienten im Lauf der Zeit auf. Betroffene profitieren gleichermassen von einer Therapie mit dem Proteasominhibitor

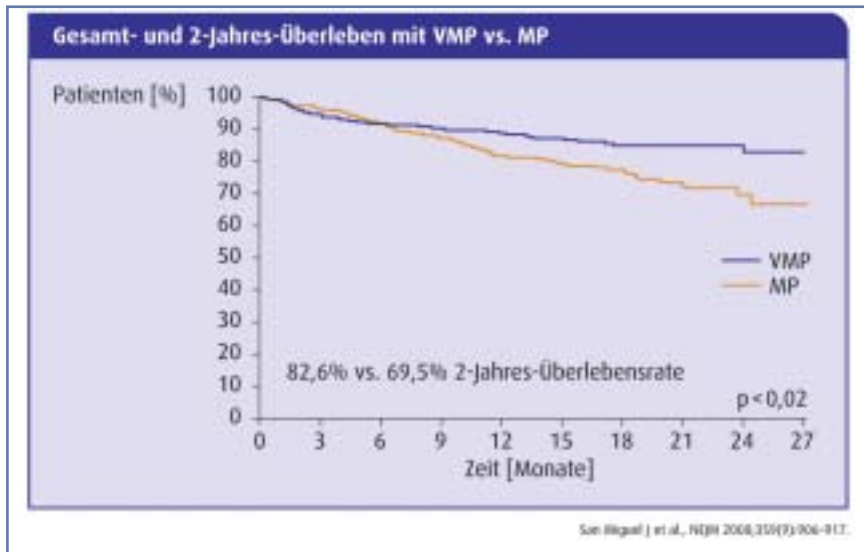


Abbildung 1

Responsezeit und Remissionsdauer VMP vs. MP			
Zeit bis zum Ansprechen [Monate]	VMP	MP	p-Wert
Zeit bis zum ersten Ansprechen	1,4	4,2	<10 <sup>-18</sup>
Zeit bis zur kompletten Remission	4,2	5,3	<10 <sup>-18</sup>
TTP Time-to-Progression [Monate]			
Alle Responder	24,0	16,6	<10 <sup>-5</sup>
Remissionsdauer [Monate]			
Alle Responder	19,9	13,1	
Patienten mit kompletter Remission	24,0	12,8	

Quelle: San Miguel J et al., NEJM 2008;358(7):906-917.

Abbildung 2

wie Patienten mit normaler Nierenfunktion, was von grosser Bedeutung ist, wie Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf von der Onkologischen Gemeinschaftspraxis am Bethanien-Krankenhaus in Frankfurt betonte.

Die Verträglichkeit von Bortezomib in diesem Patientenkollektiv wurde in einer Dosisescalationsstudie untersucht (4). Dabei besass der Proteasom-inhibitor in der zugelassenen Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> (Tag 1, 4, 8, 11; q3w) auch bei moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eine gute Verträglichkeit. Bezüglich der Wirksamkeit zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studien VISTA und APEX, dass auch niereninsuffiziente Patienten bei sorgfältiger Überwachung einen klinischen Vorteil von Bortezomib haben können. In der

VISTA-Studie profitierten die Patienten unabhängig von der Kreatinin-clearance (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) von der Wirksamkeit (CR, TTP, OS) von VMP. Auch eine Subgruppenanalyse der APEX-Studie zeigte für den primären Studienendpunkt, die Zeit bis zur Progression, keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Kreatinin-clearance (5). Die Daten aus der neuesten Untersuchung von San Miguel (6) bestätigen diese vorherigen Untersuchungen.

### Retreatment

Die Effektivität einer verlängerten Krankheitskontrolle durch eine erneute Behandlung (Retreatment) mit dem Proteasom-inhibitor wurde in einer retrospektiven Auswertung von 22 Patienten

der SUMMIT-, CREST- und APEX-Studien untersucht. Patienten mit median vier Vortherapien wurden im Anschluss an die Studienprotokolle erneut mit Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen behandelt. Dabei konnte nach einer behandlungsfreien Zeit von median 12,6 Monaten eine Remissionsrate von 50% im Retreatment erreicht werden (7). Sogar 2 Patienten, die in der ersten Behandlung keine Remission erlangt hatten, sprachen im Retreatment auf die Therapie an.

### Einsatz vor Stammzelltransplantation

Derzeit laufen ausserhalb der zugelassenen Indikationen diverse klinische Studien, die das Potenzial von Bortezomib im Rahmen einer Induktionstherapie vor autologer Stammzelltransplantation untersuchen (8). Erste Analysen nach der Stammzelltransplantation verdeutlichten, dass sich das bessere Ansprechen im Rahmen der Induktion auch auf die Ansprechrates nach der Stammzelltransplantation übertragen liess: Insgesamt erreichten 71,8% mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Dr. med. Hans Salwender, Asklepios-Klinik Hamburg-Altona, Hämatologie und Internistische Onkologie, stellte die provokative Frage, ob die Hochdosischemotherapie bei derart guten Ergebnissen überhaupt noch gebraucht würde. Die früher angewandte Polychemotherapie gilt heute bereits als überholt, da Kombinationstherapien unter Einschluss einer neuen Substanz wesentlich effektiver sind. Jüngste Daten mit der Kombination Bortezomib plus Thalidomid plus Dexamethason sprechen dafür, dass nach diesen effektiven Induktionstherapien eine Steigerung der Rate kompletter Remissionen nach Hochdosistherapie erzielt wird (9).

In Bezug auf Toxizitäten zeige Bortezomib, so Knauf, ein vorherseh- und beherrschbares Nebenwirkungsprofil: Gastrointestinale Symptome (Diarrhö, Übelkeit), Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Neutropenien und Fatigue sind am häufigsten. Bei der Hälfte der Patienten bessern sich die Symptome im Durchschnitt bereits rund 3½ Monate nach dem ersten Auftreten (2).

## Fazit

- ▲ Bortezomib ist in Kombination mit Melphalan und Prednison indiziert für die Primärtherapie von Patienten mit MM, die nicht für eine Hochdosischemotherapie mit anschliessender Stammzelltransplantation geeignet sind (1).
- ▲ Auch bei älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) sowie Patienten mit zytogenetischen Risikofaktoren oder einer verminderten Kreatininclearance ( $< 60$  ml/min) ist ein Einsatz von Bortezomib ohne Dosisreduktion möglich (2, 5).▲

Dr. med. Susanne Schelosky

Quelle:

«Fortschrittliche Lösungen in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms: Bortezomib». Satelliten-symposium Ortho Biotech Division of Janssen-Cilag GmbH anlässlich der DGHO/ÖGHO/SGMO- und SGH-Jahrestagung 2008 in Wien.

Referenzen:

1. San Miguel J et al.: NEJM 2008; 359: 906–917.
2. Richardson P et al.: Br J Haematol 2007; 137(5): 429–35.
3. Mateos MV et al.: Haematologica 2008; 93(4): 560–565.
4. Mulkerin D et al.: ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, 18S. ASCO 2006; #2032.

5. Richardson P et al.: Blood 2007; 110(10): 3557–60.
6. San Miguel J et al.: Leukemia 2008; 22(4): 842–849.
7. Wolf JL et al.: ASH 2006; # 3532, Posterpräsentation.
8. Harousseau J-L et al.: ASH 2007; # 450 in: Blood 2007; 110(11): 139a, Oral Session.
9. Cavo M et al.: ASH 2007; # 73 in: Blood 2007; 110(11): 30a, Oral Session.

Metastasiertes Kolorektalkarzinom:

## KRAS-Status bestimmen – gezielter handeln

Mit dem Einsatz potenziell prädiktiver Biomarker zur Vorhersage des Tumoransprechens auf eine zielgerichtete Therapie hofft man, in Zukunft mit der medikamentösen Therapie «treffsicherer» zu werden. Beim Kolorektalkarzinom ist es das KRAS-Gen, das diese Möglichkeit eröffnet. Patienten mit KRAS-Wildtyp im Tumor sprechen auf eine Therapie mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) in allen Phasen der Erkrankung besser an.

In den vergangenen Jahren haben molekulare Therapien mit Cetuximab, Bevacizumab und neuerdings Panitumumab eine weitere Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Kolorektalkarzinomen erzielt. Zahlreiche Studien zeigen auf, dass die Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus eine Vorhersage über das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab ermöglicht (1–7). PD Dr. med. Jan Stöhlmacher aus Dresden wies in der Fortbildungssitzung «Rektumkarzinom und Lebermetastasen» darauf hin, dass der Mutationsstatus von Primärtumor und Metastasen meist übereinstimmt (1). Es scheint zwar eine Rolle zu spielen, ob eine Metastase metachron

oder synchron mit dem Primärtumor entsteht und entdeckt wird, der KRAS-Status ist aber das entscheidende Kriterium für das Therapieansprechen (2).

### KRAS mutiert oder nicht?

Für die Experten gehört nicht nur im fortgeschrittenen metastasierten Stadium die KRAS-Bestimmung bereits zum Standard. «Die neuen Ergebnisse bringen uns einen grossen Schritt in der Entwicklung massgeschneiderter Therapien voran. Die Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus eines Patienten sollte von nun an standardmässig zur diagnostischen Praxis gehören, da der Test diejenigen Patienten identifizieren kann, die

am besten von einer Therapie mit Cetuximab profitieren», kommentierte Prof. Bokemeyer, Hamburg-Eppendorf, die jüngsten Daten. Die Analyse der KRAS-Mutation im Tumor werde bereits ein Standard in der neuen S3-Leitlinie in Deutschland sein (3).

Eine Bestimmung des KRAS-Status kann mittels einfacher Tests an Gewebeproben des Tumors (frisch entnommen, eingefroren oder in Paraffin eingebettet) durchgeführt werden. Die Testung des Mutationsstatus ist PCR-basiert und bringt valide Ergebnisse. KRAS-Wildtyp-Tumoren treten bei bis zu 65% aller Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom auf (bei nicht kleinzelligem

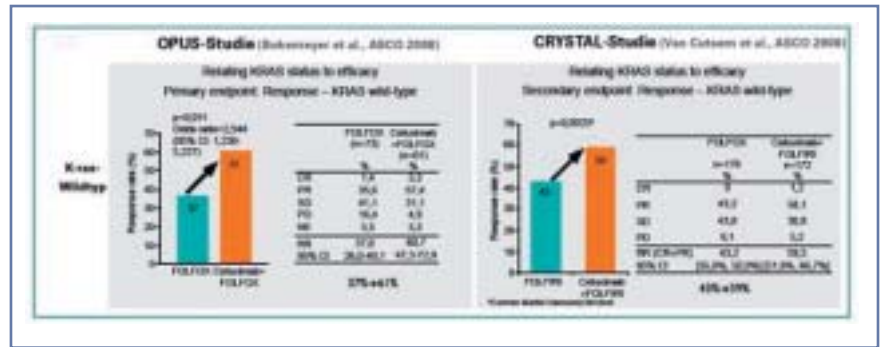
Bronchialkarzinom NSCLC bis 90% und Plattenepithelkarzinomen SCCHN im Kopf-Hals-Bereich bis 95%). Die Bestimmung sollte sofort bei Diagnosestellung erfolgen, so die Experten (4).

## Zustand bei Lebermetastasen

Im fortgeschrittenen Stadium eines metastasierten kolorektalen Karzinoms stelle sich zunächst die Frage der primären oder gegebenenfalls sekundären Resektabilität von Metastasen und damit der Möglichkeit, einen kurativen Ansatz zu verfolgen, so Dr. Folprecht, Dresden. Das hochsignifikant bessere Ansprechen des KRAS-Wildtyps auf eine EGFR-Blockade könne sogar dazu führen, dass jeder dritte Patient mit vorher nicht resektablen Lebermetastasen durch Kombination einer Standardchemotherapie mit Cetuximab RO reseziert werden kann. Dies eröffnet den Patienten eine Chance auf Heilung, führte er aus. Ziel der Behandlung im fortgeschrittenen Stadium sind die Lebensverlängerung und die Lebensqualität, die Symptomkontrolle und der Erhalt der Selbstständigkeit. Bei Patienten mit potenziell kurativem Ansatz durch eine Metastasenresektion sollte auf jeden Fall eine maximal aktive, remissionsinduzierende Therapie gewählt werden (4). Die Therapie der Wahl richtet sich nach den Wünschen der Patienten, dem KRAS-Status, der Metastasenlokalisation und -zahl, der Vortherapie, dem Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Metastasenentherapie, der Symptomlast, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten.

## Studien in der Erstlinienbehandlung

Mehrfach diskutiert wurden in Wien die Ergebnisse zweier neuer Analysen (5, 6), die Cetuximab als zukünftige Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren etablieren werden. Die Ergebnisse waren auf der Jahrestagung der American Society for Clinical Oncology (ASCO 2008) präsentiert worden. Die weitere Datenauswertung der grossen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CRYSTAL (Cetuximab combined



with Irinotecan in first line therapy for metastatic colorectal cancer) und Phase-II-Studie OPUS ergaben, dass Cetuximab in Kombination mit Standardchemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinientherapie eine signifikant gesteigerte Wirksamkeit zeigt im Vergleich zu Patienten, deren Tumor eine KRAS-Mutation aufweist. Der Nutzen einer Cetuximabgabe zusätzlich zur Standardchemotherapie in der Gesamtpopulation war in der CRYSTAL- und in der OPUS-Studie bereits vorher belegt worden (7, 8). Seitdem wiesen die Ergebnisse mehrerer kleinerer Studien darauf hin, dass der KRAS-Status eines Tumors einen Einfluss auf den therapeutischen Nutzen in der Behandlung von mCRC-Patienten hat (9, 10).

Die neuen Daten bestätigen, dass Cetuximab in Kombination mit Standardchemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinienbehandlung eine gesteigerte Wirksamkeit besitzt. Diese spiegelt sich in bemerkenswert hohen Ansprechraten wider, die bei diesen Patienten zu einem besonders guten Therapieerfolg führen (5, 6).

## CRYSTAL und OPUS

Die aktuelle Auswertung nach KRAS-Status der Phase-III-Studie CRYSTAL, welche die Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI untersuchte, präsentierte Prof. Köhne, Oldenburg. Er zeigte, dass die Hinzunahme von Erbitux bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren zu folgenden Ergebnissen führte:

- ▲ signifikante Erhöhung der Ansprechraten auf 59% im Vergleich zu 43% unter FOLFIRI allein ( $p = 0,0025$ )
- ▲ Reduktion des Progressionsrisikos um 32% ( $HR = 0,68$ ;  $p = 0,017$ ), was sich

auch in einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Patienten unter FOLFIRI allein zeigt

- ▲ mediane Gesamtüberlebenszeit von 24,9 Monaten gegenüber 21,0 Monaten im FOLFIRI-Arm ( $HR = 0,84$ ).

Damit konnte erstmals in einer randomisierten Phase-III-Studie ein medianes Überleben von mehr als zwei Jahren erreicht werden (5).

Die Auswertung der Phase-II-Studie OPUS, die die Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit FOLFOX untersuchte, zeigte ebenfalls einen gesteigerten Nutzen der Kombination bei Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren. Hier kam es im Studienarm zu:

- ▲ einer signifikanten Erhöhung der Ansprechraten auf 61% im Vergleich zu 37% bei Patienten unter FOLFOX allein ( $p = 0,011$ )
- ▲ einer Reduktion des Progressionsrisikos um 43% ( $HR = 0,57$ ;  $p = 0,02$ ), die sich auch in einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu alleiniger FOLFOX-Therapie widerspiegelte (6).

«Das Ansprechen eines Tumors ist gerade in der Erstlinienbehandlung äusserst wichtig: Dies gilt besonders für Patienten, deren Tumor oder Metastasen grosse Schmerzen verursachen oder schnell wachsen, und für solche Patienten, bei denen eine deutliche Reduktion der Tumormasse eine vollständige Resektion der Metastasen und somit potenzielle Heilung ermöglicht», betonte Prof. Köhne.

Unterstützt werden die Ergebnisse der CRYSTAL-Studie durch die Daten der randomisierten CELIM-Studie, in der die

Kombination von Cetuximab mit den zwei Standardchemotherapieregimes FOLFIRI oder FOLFOX bei Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen untersucht wurde (10). Es konnte gezeigt werden, dass 79% der Patienten mit KRAS-Wildtyp-mCRC ein deutliches Ansprechen auf die Therapie aufwiesen. Dadurch konnte bei 43% der Patienten eine Resektion durchgeführt werden, eine potenziell kurative R0-Resektion erfolgte bei 34%, so Dr. Folprecht.

## Studie in der Adjuvanz

Derzeit wird eine Studie durchgeführt, die evaluiert, ob sich der akzeptierte Surrogatparameter «drei Jahre krankheitsfreies

Überleben» durch die Erweiterung des Standards der adjuvanten Chemotherapie FOLFOX-4 um Cetuximab (PETACC-8 Studie) steigern lässt. ▲

Dr. med. Susanne Schelosky

Quelle:

«Neue Aspekte in der Therapie von Bronchial-, Kopf-Hals- und kolorektalen Karzinomen – Konsequenzen für den klinischen Alltag». Satellitensymposium der Merck GmbH anlässlich der DGHO/ÖGHO/SGMO- und SGH-Jahrestagung 2008 in Wien.

Referenzen:

1. Zlobec I., Lugli A.: *J Clin Pathol* 2008; 61(5): p. 561–9.
2. Pantaleo M.A. et al.: *Ann Oncol* 2008 Oct 7. [Epub ahead of print].
3. Schmiegel W. et al.: S3-Leitlinienkonferenz kolorektales Karzinom 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1129–77.
4. Köhne C. et al.: *Oncologist* 2008; 13(4): 390–402.
5. van Cutsem E. et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 2.
6. Bokemeyer C. et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 4000.
7. Cunningham D. et al.: *NEJM* 2004; 351(4): 337–45.
8. Saltz L.B. et al.: *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1201–8.
9. Lievre A. et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 374–9.
10. Folprecht G. et al.: *ESMO* 2008; Abstract 510.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):

## Individualisierte Therapie des NSCLC: Wo stehen wir?

*Beim NSCLC wird die Tumorphistologie in Zukunft eine zentrale Rolle spielen, um die für den jeweiligen Patienten erfolversprechendste Therapie auszuwählen. Auch die Entwicklung prädiktiver und prognostischer Marker ist eine spannende Zukunftsentwicklung, mit dem Ziel, Therapieentscheidungen unter Zuhilfenahme solcher zytogenetischer Biomarker zu treffen.*

Beispielsweise sind Tumore mit verminderter ERCC1-Expression empfindlicher gegenüber einer cisplatinhaltigen Chemotherapie als Tumore mit hoher ERCC1-Expression. Auch die Thymidylatsynthetase (TS) als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Pemetrexed (Alimta®) wird diskutiert.

### Prädiktiver und prognostischer Wert neuer Marker: ERCC1, BRCA1, RRM1, EGFR

Das neue Konzept der «Theragnostik» findet mittlerweile auch in der Behand-

lung des NSCLC seine Anwendung. Der Begriff umschreibt die Möglichkeit, basierend auf der Histologie des Tumors respektive auf Grundlage zytogenetischer Marker bereits im Vorfeld jene Patienten zu identifizieren, welche auf die eine oder andere Therapie am besten ansprechen. In der ersten prospektiven Markerstudie, durchgeführt von Cobo und Kollegen (1), führte die Wahl einer cisplatinhaltigen Kombination beziehungsweise einer nicht cisplatinhaltigen Kombination aufgrund der Stärke der ERCC1-Gen-Expression zu höheren An-

sprechraten. In der IALT-Studie (2) zeigte sich dann, dass der ERCC1-Status nicht nur ein positiver prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine cisplatinhaltige Chemotherapie ist (ERCC1-negative Patienten hatten einen Überlebensvorteil gegenüber ERCC1-positiven), sondern auch einen prognostischen Wert hat: Im Kontrollarm hatten ERCC1-positive gegenüber ERCC1-negativen Patienten einen Überlebensvorteil. ERCC1 ist also ein positiver prognostischer Faktor und zugleich ein negativ prädiktiver Faktor für den Erfolg einer Chemotherapie. Die-

ses Phänomen – von O. Gautschi vom Inselspital Bern als Januskopf, das Symbol der Zwiespältigkeit, bezeichnet – wird beim Bronchialkarzinom auch bei anderen Markern gesehen.

In einer Studie der spanischen Gruppe (Taron et al. PLoS 2008) mit Patienten, die keine Chemotherapie erhalten hatten, erwies sich ERCC1 als prognostisch wenig aussagekräftig, dafür aber das BRCA1-Gen. Zwei weitere Studien dieser Studiengruppe (SCAT- und BREG-Studie) sollen nun den prädiktiven und prognostischen Wert von BRCA1 beim NSCLC überprüfen.

Bepler und Kollegen konnten zeigen, dass RRM1 (Ribonucleotid-Reduktase-Untereinheit 1) prädiktiv für das Ansprechen auf Gemcitabin ist (3). Dies bestätigte auch die nicht randomisierte MADE-IT-Studie (4). Ein positiver prognostischer Wert von RRM1 wurde von Zheng und Kollegen nachgewiesen (5). Die FLEX-Studie belegte bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumor EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) exprimiert, einen signifikanten Überlebensvorteil durch die Zugabe des EGFR-Antikörpers Cetuximab zu einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Die Southwest-Oncology Group klärt gerade ab, ob bei Cetuximab die Genamplifikation von EGFR prädiktiv für den Therapieerfolg ist. Auch zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib laufen spannende Studien, die den prädiktiven Wert für das Therapieansprechen bei Patienten mit EGFR-Mutationen abklären. Bei Nachweis einer EGFR-Mutation im Exon 19 oder 21 stellt eine Erstlinientherapie mit Erlotinib sicherlich eine Option bei ausgewählten Patienten dar, so Gautschi.

## Histologie als Faktor für die Therapiewahl

W. Hilbe von der Medizinischen Universität Innsbruck präsentierte die Daten der randomisierten Phase-III-Studie von G. Scagliotti et al. mit über 1700 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. In dieser Studie wurde überprüft, ob die Kombination Cisplatin/Pemetrexed in der Erstlinientherapie ebenso effektiv ist wie der Standard Cisplatin/Gemcitabin. Im

Gesamtkollektiv zeigten beide Regime eine vergleichbare Wirksamkeit mit einem Gesamtüberleben von 10,3 Monaten in beiden Studienarmen. Das Studienziel, die Nichtunterlegenheit von Cisplatin/Pemetrexed zu zeigen, war damit erreicht. Auch im progressionsfreien Überleben und in der Ansprechrates erwies sich Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin/Gemcitabin als ebenbürtig. Die bereits vorab geplante Analyse nach histologischen Subgruppen zeigte, dass Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (Adeno- und grosszellige Karzinome) unter Cisplatin/Pemetrexed sogar signifikant länger progressionsfrei überlebten (5,3 vs. 4,7 Monate), was sich auch auf einen Vorteil im Gesamtüberleben übertrug (median 11,8 vs. 10,4 Monate). Umgekehrt profitierten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom von Cisplatin/Gemcitabin mit einem Gesamtüberleben von median 10,8 versus 9,4 Monaten.

Bestätigt wurde diese Studie durch eine retrospektive Analyse der Histologiedaten der JME1-Studie – der Zulassungsstudie von Pemetrexed in der Zweitlinientherapie (6). Unter Pemetrexed ergab sich für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Vergleich zu jenen mit Plattenepithelkarzinom ein Überlebensvorteil von 1,1 Monaten und ein längeres progressionsfreies Überleben (3,0 vs. 2,7 Monate). Bei Patienten, die Docetaxel erhalten hatten, wurden keine Unterschiede in der Analyse der histologischen Subtypen festgestellt. Bei der selektiven Betrachtung der Nicht-Plattenepithelkarzinome ergab sich für Pemetrexed versus Docetaxel ein Überleben von 9,3 vs. 8 Monate. Umgekehrt erwies sich bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Docetaxel als besser (7,4 vs. 6,2 Monate).

## Thymidylatsynthase (TS) als prädiktiver Faktor

Die unterschiedliche Wirksamkeit von Pemetrexed in Abhängigkeit von der Histologie könnte damit erklärt werden, dass die TS in den histologischen Subgruppen des NSCLC unterschiedlich stark exprimiert wird. Plattenepithelkarzinome haben eine höhere TS-Expression, Adenokarzinome eine niedrigere. Da-

durch lässt sich die gute Wirksamkeit von Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom respektive die hohe TS-Expression als Resistenzfaktor für den Antikörper erklären (7). Aber auch bei diesem Marker zeigte sich der Januskopf, worauf Gautschi hinwies: Bei Patienten, die operiert wurden und keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, war die Prognose bei hoher TS-Expression besonders gut (Zhang et al. Cancer 2008).

## Intensivierte Behandlungsstrategien beim metastasierten NSCLC

Als weiteres Prozedere nach Erstlinientherapie werden aktuell folgende Strategien diskutiert:

- ▲ die klassische späte Zweitlinientherapie bei Progression
- ▲ die frühe Zweitlinientherapie sofort nach Erstlinientherapie vor Progression
- ▲ die Erhaltungstherapie mit einer Substanz der Erstlinientherapie und
- ▲ die Konsolidierungstherapie, bei der auf eine neue Substanz gewechselt wird, um das Ergebnis der Erstlinientherapie zu konsolidieren.

## Späte versus frühe Zweitlinientherapie

In einer Phase-III-Studie von Fidias und Kollegen, auf dem ASCO-Meeting 2007 präsentiert (Abstr. 7516), wurden 309 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC-Stadium IIIb/IV, die nach vier Zyklen Gemcitabin/Carboplatin keine Progression zeigten, zur sofortigen Docetaxel-Therapie oder zur klassischen verzögerten Docetaxel-Therapie randomisiert. Die sofortige Gabe führte im Vergleich zur verzögerten zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben (5,7 vs. 2,7 Monate). Nach einem Jahr waren noch 17,8% der Patienten rezidivfrei im Vergleich zu 8,8% im Kontrollarm. Im Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) zeigte sich allerdings nur ein Trend zugunsten der sofortigen Docetaxel-Therapie (12,3 vs. 9,7 Monate,  $p = 0,07$ ), wie E. Laack vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ausführte.



## Erhaltungstherapie mit Pemetrexed vielversprechend

In einer Phase-III-Studie von Ciuleanu und Kollegen, kürzlich am ASCO 2008 präsentiert, wurden 663 Patienten mit NSCLC, die nach vier Zyklen platinbasierter Induktionstherapie keine Progression zeigten, im Verhältnis 2:1 zu Pemetrexed oder Placebo plus jeweils «best supportive care» randomisiert. Die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed verlängerte das progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) von 2 Monaten im Placeboarm auf 4 Monate ( $p < 0,00001$ ). Auch im Gesamtüberleben zeigte sich in einer vorzeitigen Auswertung (55% der Daten waren noch zensiert) bereits ein deutlich positiver Trend (13 vs. 10 Monate,  $p = 0,060$ ). Insbesondere profitierten Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom von der Erhaltungstherapie (PFS: 4,4 vs. 1,8 Monate,  $p < 0,00001$ ; Ansprechrate: 54,3% vs. 26,6%,  $p < 0,001$ ; OS: 14,4 vs. 9,4,  $p = 0,005$ ). Die endgültige Auswertung der Daten zum Gesamtüberleben wird mit Spannung auf Anfang 2009 erwartet, so Laack. Aufgrund dieser vielversprechenden Resultate wurde eine Phase-III-Studie initiiert, in der die Induktionstherapie mit Cisplatin/Pemetrexed, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed plus «best supportive care» versus Placebo plus «best supportive care» bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC überprüft wird.

## Konsolidierungstherapie mit Gefitinib

Eine weitere Studie mit einem etwas anderen Ansatz war die japanische Studie WJOG 0203, die von Hida und Kollegen durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden die Patienten entweder mit einer platinhaltigen Chemotherapie für bis zu sechs Zyklen behandelt, oder sie wechselten nach drei Zyklen auf Gefitinib bis zur Progression der Erkrankung. Im Gesamtkollektiv ergab sich im Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) kein signifikanter Vorteil (1,6 vs. 12,8 Monate,  $p = 0,10$ ). Die Subgruppe mit Adenokarzinom profitierte allerdings signifikant vom Wechsel auf Gefitinib ( $p < 0,03$ ). Abschliessend sei noch ein Statement von Gautschi angeführt, in dem er die noch gängige Unterscheidung zwischen Chemotherapie und zielgerichteter respektiver molekularer Therapie als mittlerweile überholt bezeichnet, da inzwischen immer klarer wird, wie die Chemotherapien auch auf molekularer Basis wirken. ▲

Dr. med. Gerhard Emrich

### Quelle:

«Die individualisierte Therapie von Patienten mit NSCLC – Zukunft oder Gegenwart?». Satellitensymposium von Eli Lilly GmbH anlässlich der Jahrestagung der DGHO/ÖGH/SGMO- und SGH-Jahrestagung 2008 in Wien.

### Referenzen:

1. Cobo M et al.: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747–2754.
2. Olaussen KA et al.: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006; 355: 983–991.
3. Bepler G et al.: RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4731–4737.
4. Simon GR et al.: Molecular analysis-directed individualized therapy (MADeIT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 385s (#7502).
5. Zheng Z et al.: DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 800–808.
6. Peterson P et al.: Is Pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *WCLC* 2007, Abstr. P2–328.
7. Ceppi P et al.: Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589–1596.



Kolorektales Karzinom:

## Individualisierte Therapie – ein Meilenstein

*Der KRAS-Mutations-Test hat sich als neuer Standard zur Therapieindividualisierung des kolorektalen Karzinoms (CRC) etabliert, vergleichbar mit der HER2-Bestimmung beim Mammakarzinom. Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>) zielt auf den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) ab und ist nur wirksam, wenn das KRAS-Gen im Tumor nicht mutiert ist (KRAS-Wildtyp). Der neue Anti-EGFR-Antikörper hat sich als Monotherapie bei Patienten mit therapierefraktärem metastasiertem CRC und KRAS-Wildtyp als wirksam erwiesen.*

Das KRAS-Protein ist in der Signalkaskade des EGF-Rezeptors ein zentraler Vermittler und kann pharmakologisch durch einen Anti-EGFR-Antikörper wie Panitumumab oder Cetuximab blockiert werden. Wenn aber das KRAS-Gen mutiert ist, ist dieses Protein daueraktiviert und nicht mehr durch EGFR-Antikörper blockierbar. Eine solche KRAS-Mutation besteht bei etwa 40% der kolorektalen Karzinome und ist in der Regel ein frühes Ereignis in der Karzinogenese, wie T. Kirchner vom Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München erklärte. Diesen Zusammenhang konnten Amado und Kollegen erstmalig an einem grösseren Kollektiv zeigen: Von der Monotherapie mit Panitumumab profitierten lediglich Patienten mit KRAS-Wildtyp (1).

### KRAS-Mutations-Analyse im Konsens

Heute steht bereits ein qualitätsgesicherter KRAS-Mutations-Test zur Verfügung. Für die Etablierung dieses Tests wurde ein Expertengremium gebildet, welches 2008 zwei Ringversuche im deutschsprachigen Raum durchführte. Insgesamt beteiligten sich 73 Institutionen. 92% davon bestanden den Test erfolgreich und wurden von der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) zertifiziert, so Kirchner. Mittlerweile wurde auch ein Konsens der ESP-Pathologen (European Society for Pathology) gefunden und publiziert (2).

### Wie wird getestet?

Als Testmaterial wird formalinfixiertes, paraffineingebettetes Gewebe (Biopsie

oder OP-Präparat) benötigt. Für den Test sei es unerheblich, ob das Gewebe vom Primärtumor oder von der Metastase stammt, versicherte Kirchner. Den Test fordert der behandelnde Onkologe beim erstuntersuchenden Pathologen an, der den KRAS-Mutations-Test selbst durchführt oder einen zweiten Pathologen mit entsprechender Testexpertise beauftragt. Mit dem Resultat kann in 5 bis 10 Arbeitstagen gerechnet werden. Die Finanzierung – der Test kostet in Deutschland zwischen 200 und 270 Euro (in der Schweiz kostet der KRAS-Mutations-Test zirka 600 Franken) – wird durch die üblichen Kostenträger übernommen.

### Optimierung der CRC-Therapie mit Panitumumab

Panitumumab ist als Monotherapie bei Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit nicht mutiertem KRAS-Gen (KRAS-Wildtyp) nach Versagen einer etablierten Chemotherapie, und zwar in einer Dosierung von 6 mg/kg im zweiwöchentlichen Intervall, zugelassen.

Panitumumab ist ein zu 100% humaner monoklonaler Antikörper mit vielen Vorteilen, wie Scheithauer von der Universitätsklinik Wien betonte. Der IgG2-Antikörper bindet anstelle des physiologischen Liganden mit hoher Affinität an EGFR. Der Tumorzellkern wird dadurch nicht über die Signalwege aktiviert, und die Tumor-Pathomechanismen (Zellproliferation, Überleben der Tumorzelle, Angiogenese, Metastasierung) werden unterbunden. Voraussetzung dafür ist aber, dass alle Faktoren in der EGFR-Signalkaskade intakt sind. Ist ein oder sind

mehrere dieser Faktoren ausgeschaltet oder überaktiv, so kann die pharmakologische Beeinflussbarkeit des Tumors beeinträchtigt sein.

### Resultate der Zulassungsstudie

Scheithauer präsentierte die Zulassungsstudie 408 beziehungsweise die Datenanalyse (3), in welcher der Einfluss des KRAS-Status (mutiert vs. nicht mutiert) bei Patienten mit mCRC unter Panitumumab untersucht wurde. In diese Studie wurden insgesamt 463 Patienten eingeschlossen, die nicht auf eine konventionelle Chemotherapie ansprachen. Die Behandlung erfolgte mit Panitumumab 6 mg/kg alle 2 Wochen plus «best supportive care» oder nur mit «best supportive care» bis zur Progression der Erkrankung. Die Analyse des Gesamtkollektivs ergab das progressionsfreie Überleben unter Panitumumab (8,0 vs. 7,3 Wochen), wie *Abbildung 1* veranschaulicht. Wie wichtig der KRAS-Mutations-Status für den Therapieerfolg ist, zeigte die Beobachtung, dass die Wirkung von Panitumumab auf das progressionsfreie Überleben ausschliesslich auf Patienten beschränkt war, deren Tumor ein nicht mutiertes KRAS-Gen aufwies (12,3 vs. 7,3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom KRAS-Mutations-Status zeigten die *Abbildungen 2 und 3*. Die Raten für partielles Ansprechen (Tumorreduktion > 50%) betragen bei Patienten mit KRAS-Wildtyp 17% (vs. 0% bei Patienten mit KRAS-Mutation). Wurden zusätzlich Patienten mit Krankheitsstabilisierung mit einbezogen, so betragen die Ansprechraten 51% (KRAS-Wildtyp) (vs. 12% bei KRAS-Mutation).

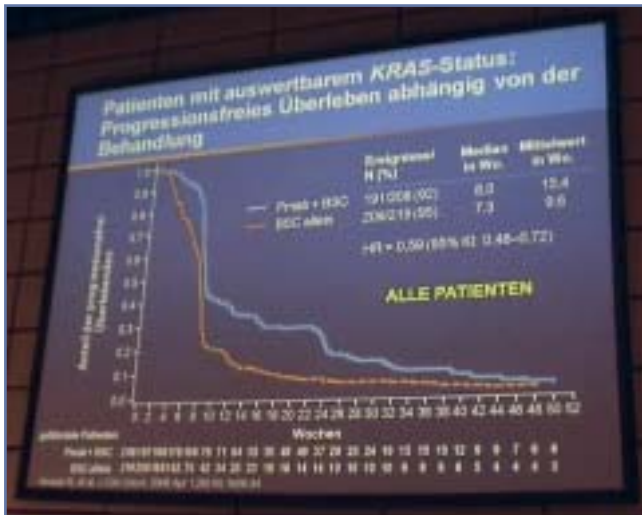


Abbildung 1: Studie 408: Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Behandlung.

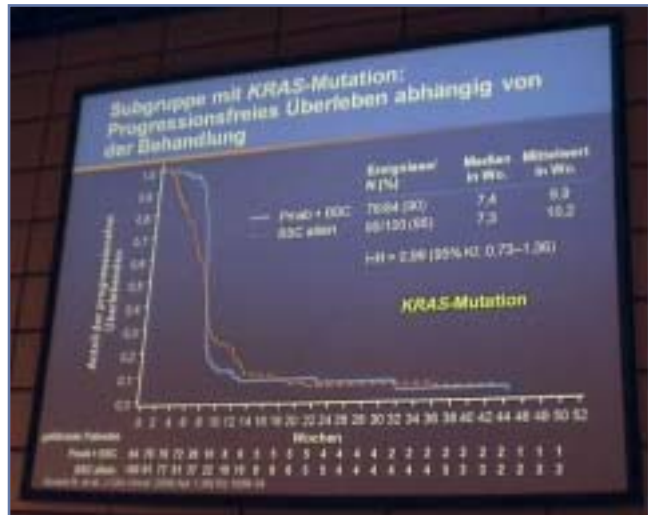


Abbildung 2: Studie 408: Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit KRAS-Mutation unter Panitumumab.

Während alle Patienten mit KRAS-Mutation – egal ob symptomatisch oder mit dem Antikörper behandelt – eine Progression zeigten (auch in der symptomatisch behandelten Gruppe mit KRAS-Wildtyp), war bei Patienten mit KRAS-Wildtyp unter Panitumumab eine Tumorreduktion von bis zu 80% nachweisbar, so Scheithauer.

### Sicherheitsanalysen

Eine Analyse, basierend auf zehn Studien mit insgesamt 920 Patienten (4), bestätigte die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Panitumumab zur Behandlung des fortgeschrittenen CRC. Unerwünschte Ereignisse traten überwiegend im Schweregrad 1 und 2 auf. Grad-3-Nebenwirkungen erlitten nur 2 bis 5% der Patienten, alle die Haut betreffend. Grad-3-Paronychien wurden bei 2% beobachtet, und systemische Grad-3-Nebenwirkungen waren praktisch nicht existent (Diarrhö < 1%, Fatigue 1%). Potenzielle Infusionsreaktionen traten in < 2% der Fälle auf, nur 0,5% davon im Schweregrad 3.

### Prophylaxe der Hauttoxizität

Aktuelle Daten der STEPP-Studie (4), in der Panitumumab plus FOLFIRI oder Irinotecan in der Zweitlinientherapie verglichen werden, zeigen erstmals, dass die unter Panitumumab zu erwartenden Hautreaktionen durch eine prophylaktische Hautbehandlung im Vergleich zu einer therapeutischen Behandlung redu-

ziert werden können. Die Inzidenz höhergradiger Hauttoxizitäten (Grad 2 und stärker) konnte durch die prophylaktische Therapie im Vergleich zur späteren Therapie in über 50% der Fälle verringert werden. Durch die präventive Hautbehandlung gab es auch weniger Dosisverzögerungen. Bei den Wirksamkeitsendpunkten zeigten sich erwartungsgemäß bessere Resultate beim KRAS-Wildtyp. Im Übrigen wurden die Panitumumab- und Irinotecan-basierten Chemotherapien gut vertragen, und die Studie konnte fortgesetzt werden.

### Laufende Studien in der Erst- und Zweitlinie

Gegenwärtig wird die Kombination von

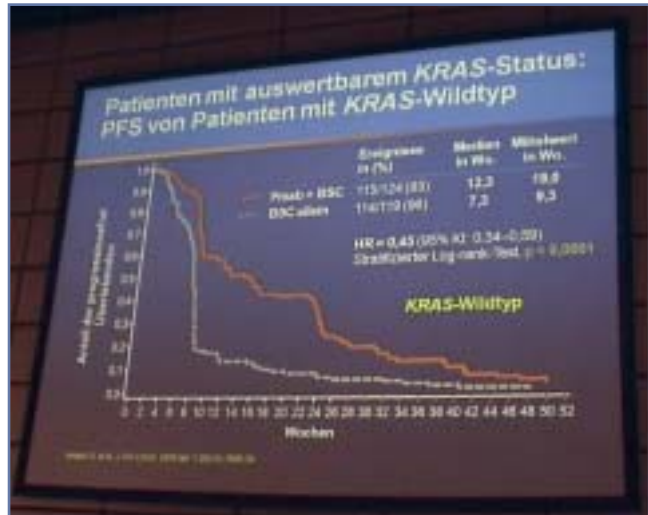


Abbildung 3: Studie 408: Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit KRAS-Wildtyp unter Panitumumab.

Panitumumab mit konventioneller Chemotherapie intensiv untersucht. In diesen Studien werden auch alle Endpunkte bezüglich KRAS-Status ausgewertet. Eine Phase-III-Studie prüft Panitumumab in Kombination mit FOLFOX4 in der Erstlinientherapie des mCRC (PRIME-Studie). Die zweite Phase-III-Studie 20050181 untersucht die Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinientherapie nach Oxaliplatin-Versagen. Eine erste Interims-Sicherheitsanalyse beider Studien lässt im Vergleich zur jeweiligen alleinigen Chemotherapie keine Zunahme der Nebenwirkungen durch die Zugabe des Antikörpers vermuten (5, 6). Eine weitere interessante Phase-III-Studie ist die laufende SPIRIT-Studie, in der

FOLFIRI plus Panitumumab oder Bevacizumab verglichen wird – also ein direkter Vergleich der beiden Antikörper in Kombination mit Chemotherapie.

## Vorteile von Panitumumab

Abschliessend weist Scheithauer noch auf die Vorteile hin, die der voll humane Antikörper Panitumumab gegenüber den chimären Antikörpern bietet:

- ▲ *Voll humaner monoklonaler Antikörper*: keinen Mausanteil enthaltend, geringere Immunogenität, keine Prä- oder Begleitmedikation notwendig. Der Patient muss nach der Infusion nicht überwacht werden, da es praktisch keine schweren Infusionsreaktionen gibt.
- ▲ *Verabreichung*: Verabreichung erfolgt in zweiwöchigen Intervallen, ein Trend besteht sogar in Richtung dreiwöchige Intervalle (noch nicht zugelassen).
- ▲ *Einfache Handhabung*: kurze Infusionszeit von 60 Minuten, keine Prä- oder Begleitmedikation, keine Überwachung nach der Infusion notwendig.

▲ *Gute Verträglichkeit*: bei < 2% treten Infusionsreaktionen auf, in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung. Schwerere Infusionsreaktionen (Grad 3) kommen lediglich bei < 1% vor, lebensbedrohliche (Grad 4) oder tödliche (Grad 5) Infusionsreaktionen gibt es keine. Die zu erwartende Hauttoxizität lässt sich durch eine präventive Hautbehandlung reduzieren. ▲

Dr. med. Gerhard Emrich

Quelle:

«Biomarker oder Giesskanne – Zielgerichtete Therapie des kolorektalen Karzinoms». Satellitensymposium von Amgen anlässlich der Jahrestagung der DGHO/ÖGHO/SGMO- und SGH-Jahrestagung 2008 in Wien.

Referenzen:

1. Amado R et al.: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1624–1634.
2. van Krieken JH et al.: KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for a European quality assurance program. *Virchows Arch* 2008; 453: 417–431.
3. Hecht JR et al.: Safety and tolerability of panitumumab, a fully human monoclonal antibody (MAB), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ESMO Proc* 2006.
4. Michell E et al.: Updated results of STEPP, a phase 2, open-label study of pre-emptive versus reactive skin toxicity treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients receiving panitumumab+FOLFIRI or irinotecan-only chemotherapy as second-line treatment. *WCGC 2008, Abstract O-021*.
5. Siena S et al.: Phase 3 study (PRIME/20050203) of panitumumab (pmab) with FOLFOX compared to FOLFOX alone in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety data. *ASCO 2008, Abstract 4034*.
6. Peeters GJ et al.: Phase III study (20050181) of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety results. *ASCO 2008, Abstract 4064*.

*Multiplenes Myelom (MM) und andere hämatologische Neoplasien:*

## Neue Substanzen bei hämatologischen Neoplasien

*Auf der Therapiepalette bei hämatologischen Neoplasien sind immunmodulierende Substanzen aus der Klasse der IMiDs<sup>®</sup> ins Interesse gerückt. Lenalidomid (Revlimid<sup>®</sup>) wird heute beim multiplen Myelom eingesetzt und steht bei weiteren Neoplasien in der Studienphase.*

Die immunmodulierenden Substanzen (IMiDs<sup>®</sup>) sind Abkömmlinge von Thalidomid, mit jedoch wesentlich verändertem Wirk- und Toxizitätsprofil. Die beiden bekanntesten Vertreter sind Pomalidomid (Actimid<sup>®</sup>) und Lenalidomid (Revlimid<sup>®</sup>). Pomalidomid wird derzeit bei Osteomyelofibrose und refraktärem multiplen Myelom geprüft. Bei Lenalidomid han-

delt es sich um die erste zur Marktreife gelangte Substanz, die in Europa und in der Schweiz in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplen Myelom (MM), die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten, zugelassen ist. Auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen wie chronisch lymphatischer Leukämie (CLL),

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Morbus Hodgkin wird die Wirkung von Lenalidomid intensiv erforscht.

### Wirkung durch vielfältige biologische und molekulare Mechanismen

Bei den IMiDs<sup>®</sup> kommen ganz andere Wirkmechanismen zum Tragen als bei

der klassischen Chemo- oder Antikörpertherapie. Sie lassen sich in drei wesentliche Gruppen gliedern:

- ▲ die direkte antiproliferative Wirkung, die zur Tumorzellapoptose führt
- ▲ die Beeinflussung des Mikroenvironments (Knochenmarks Umgebung), insbesondere durch Hemmung der Angiogenese und Freisetzung inflammatorischer Substanzen wie IL6, eines sehr potenten Wachstumsfaktors für Myelomzelle, und
- ▲ die immunmodulierende Wirkung, die über eine Kostimulation von T-Zellen und Aktivierung von Natural-Killer-Zellen insgesamt zu einer zellvermittelten Zytolyse führt.

Die Bedeutung dieser drei Wirkmechanismen ist von Erkrankung zu Erkrankung, je nach molekularer und zellulärer Pathogenese, unterschiedlich, wie A. Glasmacher, Medizinischer Direktor von Celgene München, erklärte. Während beim multiplen Myelom die direkte antiproliferative Wirkung für den Haupteffekt verantwortlich ist, scheint die Wirkung bei CLL hauptsächlich durch die beiden anderen Mechanismen vermittelt zu werden. Beim Non-Hodgkin-Lymphom wiederum kommen alle drei Mechanismen gleichwertig zum Tragen.

## First-Line-Therapie beim multiplen Myelom

Die wahrscheinlich wichtigste Evidenz zur Wirksamkeit von Lenalidomid beim nicht vorbehandelten MM stammt aus den beiden amerikanischen Studien der South-West Oncology Group (SWOG) und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), so A. Palumbo, Leiter der Myelomabteilung der Universität Turin. In der SWOG-Studie wurde Lenalidomid plus Dexamethason (DEX) mit alleiniger DEX-Hochdosistherapie verglichen, in der ECOG-Studie Lenalidomid in Kombination mit hoch oder niedrig dosiertem DEX. Die Studien ergaben, dass mit der Kombination nicht nur das Ansprechen und das progressionsfreie Überleben deutlich besser waren, auch die Ansprechraten unter Lenalidomid mit niedrig dosiertem DEX waren nicht signifikant schlechter als unter Lenalidomid mit hoch dosiertem DEX (PR oder besser: 70 vs. 82%, CR/sehr gute PR: 42 vs. 52%).

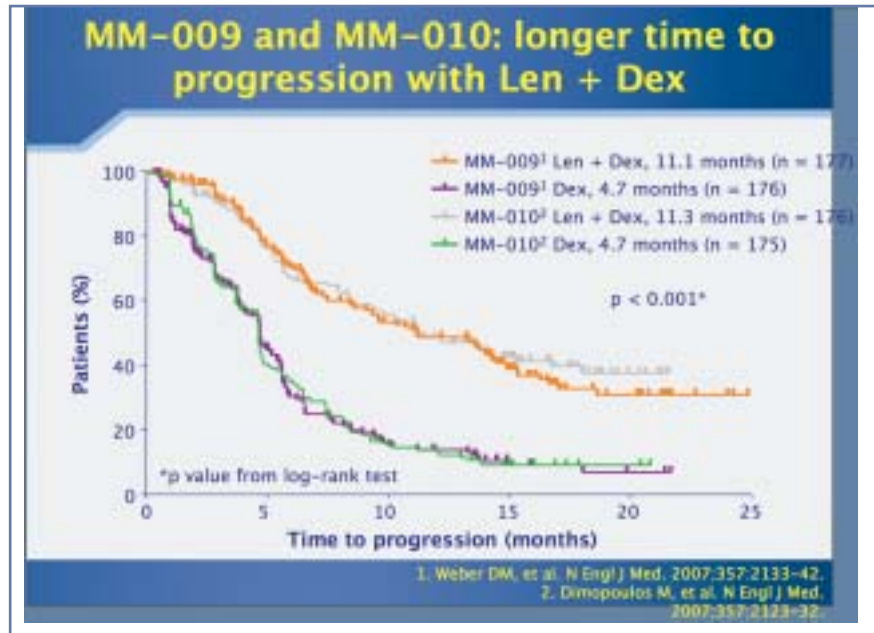


Abbildung 1: MM-009 und MM-010: Verlängertes progressionsfreies Überleben mit Lenalidomid/Dexamethason vs. Dexamethason alleine.

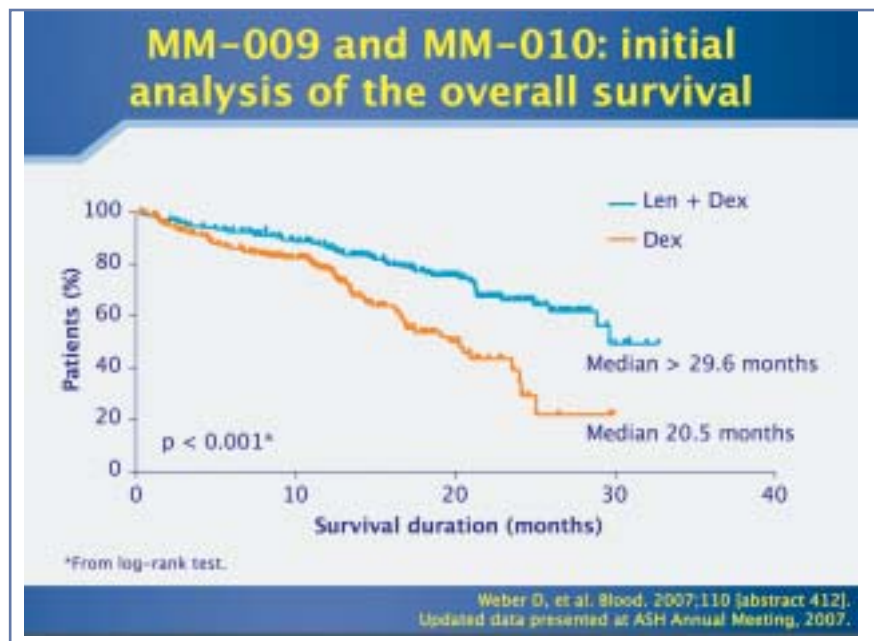


Abbildung 2: MM-009 und MM-010: Verlängertes Gesamtüberleben mit Lenalidomid/Dexamethason vs. Dexamethason alleine.

Vor allem aber war in der ECOG-Studie die Zwei-Jahres-Überlebensrate durch die DEX-Dosisreduktion signifikant besser ( $p = 0,0001$ ), wobei besonders ältere Patienten ( $> 65$  Jahre) profitierten ( $p = 0,009$ ). Aufgrund dieser Resultate sollte die Kombination Lenalidomid mit niedrig dosiertem DEX als neuer Stan-

dard zur Erstlinientherapie beim MM gelten, so Palumbo.

## Überzeugende Daten auch in der Tripeltherapie

Palumbo präsentierte die Daten einer Phase-I/II-Studie, in der die Dreierkombination Lenalidomid plus Melphalan und

Prednison (MPR) bei 53 älteren Patienten mit neu diagnostiziertem MM untersucht wurde. Bis dato zeigte sich in Phase II der Studie nach einem Follow-up von median 14,6 Monaten ein sehr gutes Gesamtüberleben sowie ein progressionsfreies Überleben von bisher 28 Monaten, zumal auch eine Lenalidomidhaltungstherapie nach Induktion erfolgte. Verglichen mit historischen Daten einer Behandlung mit Thalidomid plus Melphalan und Prednison scheint MPR etwas effektiver zu sein (Ansprechrate 53 vs. 37% unter MP-Thalidomid), wie Palumbo hinwies.

## **Einsatz beim rezidivierenden oder refraktären multiplen Myelom**

Die beiden Phase-III-Studien MM-009 und MM-010 mit identischem Design, aber parallel in Nordamerika respektive Europa durchgeführt, resultierten in der Zulassung von Lenalidomid für eine Kombinationstherapie mit Dexamethason bei MM-Patienten, die bereits eine Standardtherapie erhalten hatten. Die Patienten wurden mit Lenalidomid 25 mg/Tag im 28-Tage-Zyklus (Tag 1–21) plus Dexamethason 40 mg (Tage 1–4, 9–12, 17–20) oder mit Dexamethason alleine behandelt. Unter der Kombinationstherapie wurden signifikant bessere Ansprechraten erreicht als unter Dexamethason alleine (61 vs. 19,9% in MM-009; 60,2 vs. 24% in MM-010). Die Zeit bis zur Progression (median 11 vs. 4,7 Monate, *Abbildung 1*) und das Gesamtüberleben (median >29,6 vs. 20,5 Monate, Update ASH 2007, *Abbildung 2*) waren in beiden Studien signifikant länger, wenn kombiniert therapiert wurde, so Palumbo. Dabei zeigte Lenalidomid auch bei Patienten unter vorheriger Thalidomidbehandlung eine gute Wirksamkeit. Die retrospektive Subgruppenanalyse von niereninsuffizienten Patienten beider Studien ergab, dass Lenalidomid auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit entsprechender Dosisreduktion gegeben werden kann (1). Weitere Studien (MM-016, RAD-Studie) zeigten auch ein gutes Ansprechen auf Lenalidomid bei prognostisch ungünstigen zytogenetischen Aberrationen wie del(13) und t(4;14).

## **Neue Optionen bei CLL**

Der traditionelle Therapieansatz bei CLL ist rein palliativ. Allerdings sind in den letzten Jahren einige hocheffektive und potenziell kurative Therapieoptionen wie die kombinierte Antikörper-Chemotherapie und die autologe oder allogene Stammzelltransplantation entwickelt worden. CLL-Patienten mit biologischen Hochrisikoeigenschaften und Patienten, die auf eine klassische Chemotherapie nicht ansprechen, sind mögliche Kandidaten für neuartige Therapieoptionen wie Rituximab oder Lenalidomid. Insbesondere scheinen CLL-Patienten mit einem genetisch bedingten Nichtansprechen auf eine konventionelle Chemotherapie vom Einsatz dieser neuen Substanzen zu profitieren.

Bei CLL spielt das Mikromilieu eine entscheidende Rolle, sodass der Einsatz von Lenalidomid als vielversprechend erschien. Mittlerweile liegen unter anderem Daten für rezidierte oder refraktäre CLL aus zwei Phase-II-Studien mit stark vorbehandelten Patienten vor (2, 3). In der erstgenannten Studie lag die Gesamtansprechrate bei 57,7%, wobei 13,3% eine CR erreichten. Interessant war die Zeit bis zum besten Ansprechen: sie betrug sechs Monate. Die Therapie mit Lenalidomid braucht also aufgrund des Wirkmechanismus Zeit, wie S. Stilgenbauer vom Universitätsklinikum Ulm folgerte. Auch bei Patienten mit biologischen Hochrisikoeigenschaften wie del(17), del(13q) und fludarabinrefraktären Patienten induzierte Lenalidomid ein beachtliches Ansprechen. In der Ferrajoli-Studie mit 44 Patienten wurde Lenalidomid kontinuierlich verabreicht. Die Anfangsdosis von 10 mg/Tag wurde alle 28 Tage um 5 mg bis maximal 25 mg/Tag erhöht. Nach bisher median 14 Monaten sind noch 73% der Patienten am Leben. Insbesondere konnten die Nebenwirkungen durch die kontinuierliche Gabe deutlich reduziert werden. Die häufig auftretende Tumor-Flare-Reaktion bei Beginn der Lenalidomidbehandlung zeigte in der Studie von Chanan-Khan einen direkten Zusammenhang mit dem Erreichen einer Remission und kann somit als Zeichen der potenziellen Wirksamkeit der immu-

modulierenden Therapie gewertet werden.

## **Therapien beim Non-Hodgkin-Lymphom**

Die Behandlungserfolge bei malignen Lymphomen sind durch die Einführung von Rituximab massgeblich verbessert worden. Ergebnisse grosser Phase-III-Studien deutscher und internationaler Studiengruppen haben die Kombination von Rituximab mit klassischer Chemotherapie (R-CHOP) als Standardtherapie beim folliculären, diffus-grosszelligen und Mantelzelllymphom identifiziert. Beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) kann Lenalidomid eine wichtige Rolle zur Erhaltung einer Remission und zur Verbesserung der Rezidivbehandlung spielen. In der Phase-II-Studie NHL-002 wurde Lenalidomid als Monotherapie bei 50 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem NHL untersucht. Die Gesamtansprechrate lag bei 35%. Als prognostische Faktoren für das Ansprechen auf die Lenalidomidmonotherapie wurden die Tumorbelastung und der Zeitabstand zur letzten Rituximabverabreichung identifiziert (4). In einer Zwischenauswertung der ersten 83 von 200 geplanten Patienten in der Studie NHL-003 wurde eine objektive Ansprechrate von 29% gesehen. Besonders gutes Ansprechen zeigten Patienten mit Mantelzelllymphom und jene, die nach Bortezomidtherapie progredient waren. Zwei sehr kleine Phase-I-Studien zeigten weiter eine Aktivität von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab beim rezidierten Mantelzelllymphom (5) und als Monotherapie beim T-Zell-Lymphom (6).

## **«Bewegung» beim Hodgkin-Lymphom**

Mit den gegenwärtigen Strategien (Polychemotherapie und gezielte Bestrahlung) liegt die Tumorkontrolle beim Hodgkin-Lymphom (HL) bei 95%. Im frühen Stadium (CS I/II ohne Risikofaktoren) sind gemäss der HD-10-Studie zwei Zyklen ABVD und gezielte Bestrahlung ausreichend. Damit wird eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von > 95% erreicht. «Besser geht es wahrscheinlich kaum», stellte A. Engert vom Universitätsklini-

kum Köln fest. Deshalb konzentriert sich die klinische Forschung vor allem darauf, die Toxizität zu verringern, um gefürchtete Spätschäden (Zweitumore, zytotoxische Organschädigungen) zu verhindern, ohne aber die gute Wirksamkeit zu vermindern. Die laufende DHSG-Studie HD-13 gibt erste Hinweise, dass sich das Weglassen von Bleomycin bewähren könnte. Der Einsatz der PET-Untersuchung nach zwei Zyklen soll ausserdem jene Patienten identifizieren, die auch ohne Bestrahlung eine gute Prognose haben. Dies wird gerade in der HD-16-Studie überprüft. Bewährt sich diese Vorgehensweise, wären für PET-negative Patienten künftig nur zwei Zyklen ABVD nötig, und auf die Bestrahlung könnte verzichtet werden. Auch für Patienten in fortgeschrittenem Stadium (CS III/IV) laufen Studien zur Toxizitätsreduktion der Polychemotherapie. In den laufenden Studien HD-15 und HD-18 wird eine Reduktion der Zyklen überprüft (8 x BEACOPP eskaliert vs. 6 x BEACOPP eskaliert) und auch der Stellenwert der PET-Untersuchung validiert.

Trotz dieser insgesamt guten Erfolge beim HL ist die Entwicklung neuer Substanzen mit anderen Wirkmechanismen wünschenswert, zumal es Raum für Verbesserungen gibt, so Engert. Als Verbesserungsfelder nennt er das Problem der Spätschäden insbesondere bei jungen Patienten, die unbefriedigende Prognose bei rezidierten, progredienten Patienten und das Fehlen einer klar etablierten Standardtherapie bei älteren Patienten. Da das Hodgkin-Lymphom die typische Mikromilieuerkrankung ist (wenige Tumorzellen und viele reaktive Zellen) und auch B-Symptome eine grosse Rolle spielen, könnte Lenalidomid eine interessante Alternative sein. Erste Erfahrungen konnten im Rahmen eines individuellen «named patient program» gesammelt werden, wo Lenalidomid bei insgesamt 11 intensiv vorbehandelten HL-Patienten eine sehr gute Wirksamkeit bei ausgesprochen guter Verträglichkeit zeigte (1 CR, 4 PR, 8 SD, Ansprechen der B-Symptome bei allen Patienten). Aufgrund dieser erfreulichen Resultate wurden zwei internationale Phase-II-Studien

initiiert – eine zur Lenalidomidmonotherapie bei Patienten mit Rezidiv nach autologer Transplantation, die zweite zur Kombinationsbehandlung (AVD-Lenalidomid) bei älteren Patienten. ▲

Dr. med. Gerhard Emrich

Quelle:

«Immunmodulatorische Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms» und «Lenalidomid – zukünftige Indikationen». Satellitensymposien von Celgene anlässlich der Jahrestagung der DGHO, SGHO, ÖGHO, Wien 2008.

Referenzen:

1. Weber D et al.: ASH 2006, Abstract 3547.
2. Chanan-Khan A et al.: J Clin Oncol 2006; 24: 5343–5349.
3. Ferrajoli A et al.: Blood 2008; 111: 5291–5297.
4. Wiernik PH et al.: ASH 2007, Abstract 2565.
5. Wang M et al.: ASH 2007, Abstract 2562.
6. Reiman T et al.: ASH 2007, Abstract 2579.

Nierenzellkarzinom, Mantelzell-Lymphom, Glioblastom:

## Das neue Wirkprinzip der mTOR-Inhibition

**Temsirolimus (Torisel®) ist zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms läuft aufgrund der klinisch nachgewiesenen Aktivität ein Zulassungsverfahren. Darüber hinaus wird die neue Substanz bei einer grossen Zahl weiterer Tumorentitäten untersucht.**

Temsirolimus verfügt über ein neuartiges Wirkprinzip: Es blockiert das Schlüsselprotein mTOR des P13-Kinase/AKT-Signalwegs, das an der Steuerung von Zellproliferation, Angiogenese und Apoptose beteiligt ist und somit für das Überleben der Tumorzelle lebenswichtig ist. Die Abkürzung mTOR steht für «mammalian target of rapamycin complex». Durch die Hemmung des mTOR-Komplexes werden die für die Zellproli-

feration benötigten Proteine nicht mehr synthetisiert, und der Zellzyklus kommt zum Erliegen. Darüber hinaus wird die Angiogenese gehemmt und der programmierte Zelltod induziert.

### Erstlinientherapie beim metastasierenden Nierenzellkarzinom

In der Zulassungsstudie von Hudes und Kollegen (1) mit 626 Patienten führte

Temsirolimus zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens um 49% (10,9 vs. 7,3 Monate) im Vergleich zu Patienten, die mit der bisherigen Standardtherapie Interferon-alpha behandelt wurden. Deutlich mehr Patienten im Temsirolimus-Arm erlebten einen klinischen Benefit (Remission/Stabilisierung 32,1% vs. 15,5%, p < 0,001). Bemerkenswert an der Studie ist, dass es

sich um Patienten mit primär schlechter Prognose handelt. Interessant ist ferner, dass alle Patienten von der Behandlung mit Temeirolimus profitierten, unabhängig davon, ob sie nephrektomiert waren oder nicht. In der am ASCO-Meeting 2007 von Dutcher und Kollegen präsentierten Subgruppenanalyse fiel auf, dass besonders Patienten mit nicht klarzelligem Tumoren profitierten (3).

## **Temeirolimus-Kombination beim Nierenzellkarzinom**

Der Einsatz von Temeirolimus in Kombination mit anderen zielgerichteten Therapien scheint eine weitere interessante Option zu sein. In einer kleinen Phase-I/II-Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombination von Temeirolimus mit Bevacizumab untersucht (4). Beide Medikamente wurden in voller Dosierung verabreicht – Temeirolimus 25 mg einmal wöchentlich, Bevacizumab 10 mg/kg alle 14 Tage. Die Patientenzahl war mit 12 zwar sehr klein, die Rate an objektiven Remissionen aber bemerkenswert: 8 Patienten (67%) zeigten ein partielles Ansprechen, 3 weitere erreichten eine Stabilisierung.

In der aktuell startenden Phase-III-Studie INTORACT wird die Kombination Temeirolimus plus Bevacizumab gegen Bevacizumab plus Interferon in der Erstlinientherapie bei insgesamt 800 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und schlechter Prognose verglichen. Der Stellenwert von Temeirolimus in der Zweitlinientherapie nach Versagen eines Tyrosinkinase-Inhibitors wird aktuell in der Phase-II-Studie 404 überprüft.

## **Neue Perspektiven beim Mantelzell-Lymphom**

Die Behandlungsergebnisse beim Mantelzell-Lymphom haben sich seit der Einführung der kombinierten Antikörper-Chemotherapie massgeblich verbessert. Obwohl nach Primärtherapie mehrjährige Remissionen beobachtet werden, erfahren dennoch praktisch alle Patienten ein Rezidiv der Erkrankung. Sekundäre Therapien sind in der Regel mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert. Bei jüngeren Patienten ist die autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung eine etablierte Therapieoption.

## **Erste Studienresultate**

Das Mantelzell-Lymphom ist durch die Translokation t(11;14) charakterisiert. Diese chromosomale Aberration führt zu einer Überexpression von Cyclin D1 in den Tumorzellen, was in einer unehemten Tumorzellproliferation resultiert. Die Cyclin-D1-Translation wird unter anderem von mTOR reguliert. Daher schien der Einsatz von Temeirolimus beim Mantelzell-Lymphom besonders erfolgversprechend.

Nachdem sich in einer Phase-II-Studie von Witzig und Kollegen bei 35 Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Mantelzell-Lymphom unter Temeirolimus (250 mg einmal wöchentlich) eine Remissionsrate von 38% zeigte (5), folgte eine Phase-III-Studie. In dieser wurde untersucht, ob durch Temeirolimus – verabreicht in zwei Dosierungsschemata (175/75 mg, 175/25 mg) – das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes verlängert werden kann. 162 im Schnitt 67 Jahre alte Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Mantelzell-Lymphom wurden eingeschlossen, je 54 in jeden der drei Studienarme. Alle Patienten waren bereits stark vorbehandelt (2 bis 7 Vortherapien), und bei knapp einem Drittel erfolgte auch bereits eine Stammzelltransplantation. In den beiden Temeirolimus-Armen erfolgte die Behandlung wie folgt: 175 mg Temeirolimus wöchentlich über 3 Wochen und anschließende einmalige Gabe von 75 mg (175/75 mg) respektive 25 mg (175/25 mg) in der darauf folgenden Woche.

Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich von 1,9 Monaten im Kontrollarm (Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes) auf 3,4 Monate unter Temeirolimus 175/25 mg ( $p = 0,0618$  vs. Kontrollarm) und auf 4,8 Monate unter Temeirolimus 175/75 mg ( $p = 0,0009$  vs. Kontrollarm). Auch das objektive Ansprechen war unter Temeirolimus deutlich besser (Temeirolimus 175/75 mg: 22%, Temeirolimus 175/25 mg: 6%, Kontrollgruppe: 2%). Im Gesamtüberleben zeigte sich allerdings nur ein Trend zur Lebensverlängerung: 13,6 Monate unter Temeirolimus 175/75 mg ( $p = 0,80$  vs. Kontrollarm) gegenüber 10 Monaten un-

ter Temeirolimus 175/25 mg ( $p = 0,97$  vs. Kontrollarm) gegenüber 9,7 Monaten im Kontrollarm. Zu den häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 unter Temeirolimus zählten Thrombozytopenie (63%), Leukopenie (35%), Neutropenie (24%), Anämie (17%), Asthenie (13%) und Diarrhö (7%).

Zusammenfassend führte Temeirolimus im Vergleich zu verschiedenen anderen Therapien zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechraten, was mit einem Trend zu einem verbesserten Überleben einherging. Die Toxizität war akzeptabel und steuerbar.

Eine kürzlich am ASCO-Meeting 2008 vorgestellte Studie von Smith und Kollegen (6) wies eine erfolgversprechende Aktivität von Temeirolimus auch bei Patienten mit rezidiviertem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder follikulärem B-NHL nach. So zeigte sich beispielsweise bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom unter Temeirolimus-Monotherapie (25 mg wöchentlich über 8 Wochen) eine Ansprechraten von 56%. Allerdings waren die Ansprechraten je nach histologischer Subgruppe sehr unterschiedlich, sodass zukünftige Studien überprüfen müssen, welche Patienten von der Behandlung mit Temeirolimus profitieren können.

## **Erfahrungen und Ausblick beim Glioblastom**

Es ist bekannt, dass viele Gliome Veränderungen des PTEN-Gens aufweisen, die zu einer Aktivierung des Pi3K/Akt-Signalwegs und damit zum Tumorzellwachstum führen. Das Vorliegen von PTEN-Veränderungen ist mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Solche Veränderungen sind bei Gliomen deutlich häufiger als bei nichtglialen Tumoren.

## **Erste Studienresultate**

In einer Phase-II-Studie mit 43 stark vorbehandelten Glioblastom-Patienten wurde Temeirolimus als Rezidivtherapie untersucht. Patienten unter einer enzyminduzierenden antiepileptischen Therapie (P450-Induktoren) erhielten Temeirolimus in relativ hoher Dosierung von 250 mg wöchentlich, da P450-Induktoren den Temeirolimus-Metabolismus beein-



flussen. Patienten ohne P450-Induktoren erhielten anfänglich die gleiche Dosierung, die aber in der Folge wegen Nebenwirkungen auf 170 mg reduziert werden musste. Zwei Patienten erreichten eine partielle Remission, weitere 20 eine vorübergehende Stabilisierung. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug neun Wochen. Obwohl die Zielvorgaben für eine weitere Evaluation von Temozolomid als Monotherapie trotz des hohen Anteils initialer Stabilisierungen nicht erreicht wurden, werden grosse Hoffnungen in eine Kombination mit anderen Substanzen gesetzt, zumal die Verträglichkeit sehr gut war.

In einer weiteren Phase-II-Studie von Galanis und Kollegen (8) wurde Temozolomid bei 65 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten Temozolomid in einer Dosierung von 250 mg wöchentlich als Infusion. 20 Patienten (36%) zeigten ein neuroradiologisches Ansprechen. Die Zeit bis zur Progression betrug für das Gesamtkollektiv median 2,3 Monate und war bei Patienten mit Ansprechen signifikant länger als bei Patienten ohne Ansprechen (5,5 vs. 1,9 Monate), was einen positiven Einfluss von Temozolomid auf den Krankheitsverlauf vermuten lässt. Untermauert wurde dies durch den Nachweis, dass das radiologische Ansprechen mit hohen Spiegeln phosphorylierter p70s6-Kinase in initialen Tumorproben korrelierte.

## Kombinationstherapie gibt Hoffnung

Da maligne Gliome häufig durch Amplifikation des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR und PTEN-Veränderungen charakterisiert sind, erschien die kombinierte Therapie mit einem EGFR- und einem mTOR-Hemmer sinnvoll. In einer Pilotstudie von Doherty und Kollegen (8) erhielten 28 stark vorbehandelte Gliom-Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten, einen EGFR-Hemmer (Gefitinib oder Erlotinib) und einen mTOR-Hemmer (Sirolimus). Bei angemessener Verträglichkeit wurde bei 19% der Patienten eine Partialremission und bei 50% eine Stabilisierung erreicht. 25% der Patienten zeigten ein progressionsfreies Überleben von sechs Monaten.

## Molekularer Marker gewinnt an Therapierrelevanz

Aktuell scheint der erste molekulare Marker – MGMT (O6-Methylguanin-Methyltransferase) – eine zentrale Bedeutung nicht nur für die Prognose von Patienten mit Glioblastom zu gewinnen, sondern auch als Unterscheidungsmerkmal zwischen Glioblastomen mit und ohne Methylierung im Promotor des MGMT-Gens, was sich auf das Therapieansprechen auswirken dürfte. Eine aktuelle Phase-III-Studie in der Primärtherapie von Glioblastomen (CENTRIC-Studie) untersucht die Wirksamkeit des Integrin-Hemmers Cilengitide ausschliesslich bei Patienten mit methyliertem (d.h. inaktiviertem) MGMT-Promotor. ▲

Quelle:

«Temozolomid: Neues zur mTor-Inhibition in der Onkologie». Satellitensymposium von Wyeth Pharma GmbH anlässlich der Jahrestagung der DGHO, SGHO, ÖGHO, Wien 2008.

Referenzen

1. Hudes G et al.: Temozolomid, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *NEJM* 2007; 356: 2271–2281.
2. Dutcher JP et al.: Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temozolomid (TEMZO) or interferon-alpha (IFN). *ASCO 2007*, Abstract 5033.
3. Logan T et al.: Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temozolomid efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features. *ASCO 2008*, Abstract 5050.
4. Merchan JR et al.: *ASCO 2007*, Abstract 5034.
5. Witzig TE et al.: Phase-II trial of single-agent temozolomid (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5347–5356.
6. Smith S et al.: Activity of single agent temozolomid (CCI-779) in non-mantle cell non-Hodgkin lymphoma subtypes. *ASCO 2008*, Abstract 8514.
7. Galanis E et al.: Phase-II trial of temozolomid (CCI-779) on recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5294–304.
8. Doherty L et al.: Pilot study of the combination of EGFR and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. *Neurology* 2006; 67: 156–158.

Dr. med. Gerhard Emrich

