

# Vom ASCO in die Praxis

## Teil 1: Medikamentöse Therapie

Steffen Wagner

**Arbeiten zu Genom- und Mutationsanalysen (gesamter Tumorge-  
nome!) sowie die Dechiffrierung von Signalkaskaden und deren  
gezielte Hemmung zogen sich wie ein roter Faden durch die dies-  
jährige ASCO-Tagung, die vom 1.–5. Juni in Chicago stattfand.**

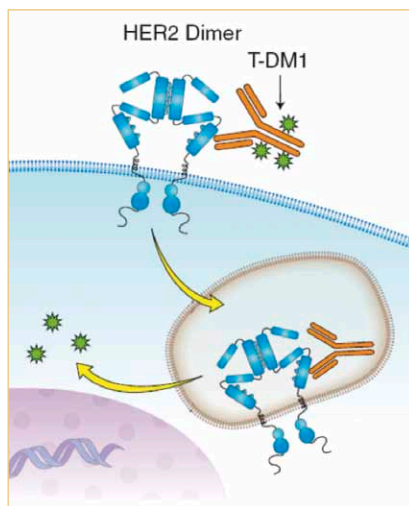
Während es häufig gelingt, über identifizierte Targets eine gezielte Interaktion innerhalb einzelner Signalkaskaden der Tumorzelle zu erreichen, zeigt dies jedoch selten eine messbare Beeinflussung des Tumorwachstums. Eine Ausnahme ist die effektive Hemmung des Pi3K/Akt/mTOR-Signaltransduktionswegs durch Everolimus. Im Mittelpunkt standen weiterhin die hochpositiven Ergebnisse der Substanz T-DM1 beim rezidivierenden HER2/neu-positiven Mammakarzinom und des Neoangiogenesehemmers Bevacizumab beim platinresistenten Ovarialkarzinom.

### „Magic Bullet“ T-DM1

Die großen Therapieerfolge beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom werden durch die neuen Substanzen Pertuzumab und vor allem durch T-DM1 und deren Kombination weiter verbessert (s. FRAUENARZT 8/2011 und 2/2012). Begeistert aufgenommen wurden die Resultate der EMI-LIA-Studie. T-DM1 ist ein Konjugat aus einem HER2-Antikörper, der über einen stabilen Linker mit dem Zytostatikum Emtasim verbunden ist. Durch die antikörpergesteuerte „Zielführung“ und intrazelluläre Aufnahme ergibt sich eine hocheffektive, äußerst nebenwirkungsarme Therapieform (s. Abb.). In die Studie wurden rezidierte HER2/neu-positive Patientinnen eingeschlossen (n=991), die bereits mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt waren. Randomisiert wurde gegen das Standardregime Lapatinib und Capecitabin. Bei signifikant höherer Ansprechrate (43,6% vs. 30,6%) und längerem

progressionsfreiem Intervall (9,6 vs. 6,4 Monate,  $p < 0,0001$ ) ergab sich nach zwei Jahren Follow-up eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 18,9%, bei deutlich besserer Lebensqualität. Nicht profitieren konnten Patientinnen ohne viszerale Metastasierung und solche über 65 Jahre.

**Fazit für die Praxis:** Die HER2/neu-positiven Mammakarzinome hatten noch vor gut zehn Jahren eine extrem schlechte Prognose. Die Einführung von Trastuzumab und Lapatinib in die Adjuvant und die fortschreitende Charakterisierung der HER-Rezeptor-Familie als Target hat vielen Patientinnen das Leben gerettet oder verlängert. Die Evolution der anti-HER2/neu-wirksamen Substanzen zu Pertuzumab (baldige Zulassung erwartet) und T-DM1 und deren Kombination verbessern die therapeutischen Möglichkeiten außerordentlich.



Der Komplex aus HER2-Dimer und T-DM1-Molekül wird phagozytiert und setzt intrazellulär das Zytostatikum Emtasim (grün) frei.

## Überwindung der endokrinen Resistenz durch Everolimus

Everolimus (*Afinitor*) hat sich in der Rezidivsituation als sehr wirksam beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom erwiesen erhielt am 23. Juli die EU-Zulassung. Als Hemmer des zentralen Regulationsproteins mTOR hat sich die Substanz in der Onkologie bislang in der Therapie des Nierenzellkarzinoms etabliert. mTOR reguliert zahlreiche Funktionen wie Zellproliferation, Apoptosehemmung, Migration und Angiogenese (s. a. FRAUENARZT 2/2012).

Die neuen Daten der BOLERO-2-Studie (n=724, 18 Monate Follow-up) bestätigten, dass es durch die Gabe von Everolimus und Exemestan nach Versagen einer Aromatasehemmer-Therapie mit Letrozol oder Anastrozol zu einem signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben kommt. Die metastasierten Patientinnen zeigten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls von knapp sieben Monaten (11 vs. 4,1 Monate), was einer Risikoreduktion von 62% entsprach. In der prospektiv geplanten Subgruppenanalyse profitierten alle Patientinnen signifikant – egal ob unter oder über 65 Jahre, mit viszeraler Metastasierung, unabhängig von Vortherapien usw. Das Nebenwirkungsprofil entsprach den Erwartungen: Stomatitis in 8%, Anämie in 1%, Dyspnoe in 4%, Hyperglykämie in 4%, Fatigue in 4% und Pneumonitis in 4% der Fälle. 19% brachen die Einnahme nebenwirkungsbedingt ab.

**Fazit für die Praxis:** In der Praxis erlaubt Everolimus eine nebenwirkungsarme Verlängerung des endokrinen Therapie-Intervalls beim metastasierten Mammakarzinom. Die orale Applikation stellt ohne Frage einen Lebensqualitätsvorteil gegenüber einer klassischen zytostatischen Therapie dar. Wie bei allen oralen Onkologika (z. B. Capecitabin, Lapatinib, Vinorelbin) wird eine ausreichende Compliance nur durch eine kompetente Patien-

tenführung unter Berücksichtigung eines standardisierten Nebenwirkungsmanagements erreicht.

### Bisphosphonate in der Adjuvanz: A never-ending story...

Die positive Datenlage zum adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten verdichtet sich weiter für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen. Eine Metaanalyse von W. Gregory aus sieben randomisierten Studien (n=8.735) zum adjuvanten Einsatz bei postmenopausalen und ovarsuprimierten prämenopausalen Patientinnen (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, EZO-FAST, NSABP-B34, GAIN) ergab einen relativen Überlebensvorteil von 24 % (p=0,0006) und einen absoluten Überlebensvorteil von 2,6 % (mit Bisphosphonat 86,2%, ohne 83,6%, p=0,0008).

Eine aktualisierte Auswertung der AZURE-Studie (s. FRAUENARZT 2/2012) ergab eine positive Datenlage für den Einsatz von Bisphosphonaten in der Postmenopause. In der internationalen Phase-III-Studie (n=3.360) wurde der Einsatz von Zoledronat zusätzlich zu einer adjuvanten Standardtherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium II/III untersucht. 3.360 Patientinnen wurden in einen Arm mit einer (neo-)adjuvanten Standard-Systemtherapie +/- Zoledronat 4 mg i. v. alle drei bis vier Wochen über sechs Gaben, anschließend in reduzierter Frequenz für insgesamt fünf Jahre randomisiert. Es ergab sich kein Einfluss auf das invasive progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) bei einem medianen Follow-up von 59 Monaten. In der geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings bei den Frauen, die über fünf Jahre postmenopausal waren, sowohl beim PFS (+25 %, p=0,04) als auch beim OS ein signifikanter Benefit (+26 %, p=0,04).

Bei Frauen unter 40 Jahren fand sich dagegen eine signifikante Verschlechterung des extraskelettalen PFS (+68%! ). Unberücksichtigt bei letztere-

rer Subgruppe blieben die Angaben zu einer eventuellen ovariellen Suppression. Kieferosteonekrosen traten in 0,38% der Fälle auf (13 Patientinnen).

**Fazit für die Praxis:** Der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten bei sicher postmenopausalen Patientinnen kann weiterhin empfohlen werden. Zurückhaltung ist geboten bei jüngeren Patientinnen, insbesondere ohne ovarielle Suppression.

### Ovarialkarzinom

Der Neoangiogenesehemmer Bevacizumab ist nicht nur in der adjuvanten Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Zulassungsstudien ICON-7, GOG-218), sondern auch beim platinresistenten Rezidiv (OCEANS) und – erstmals gezeigt – beim platinresistenten Rezidiv wirksam. Die auf dem ASCO vorgestellte AURELIA-Studie schloss 361 Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom (rezidivfreies Intervall nach Platingabe weniger als sechs Monate) ein. Überwiegend handelte es sich um sehr aggressive Tumorverläufe, so hatten 25% der Patientinnen bereits drei Monate nach der initialen Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel oder früher rezidiert. Randomisiert wurde in eine Gruppe mit Standardchemotherapie (Topotecan oder Peg-liposomales Doxorubicin oder Paclitaxel) vs. zusätzliche Bevacizumabgabe. In der Bevacizumabgruppe wurde eine Verdoppelung der erschreckend geringen zytostatischen Ansprechrate (12,6 auf 30,9%, p=0,001) erreicht, die sich in einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um 3,3 Monate (3,4 vs. 6,7 Monate, HR 0,48, p<0,001) niederschlug. Das Toxizitätsprofil im Bevacizumab-Arm entsprach den bisherigen Erfahrungen. Die ehemals gefürchteten Darmperforationen waren mit 2% vernachlässigbar. Allerdings waren gastrointestinale Beschwerden wie Subileus ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Wie bei den oben beschriebenen Studien gelang es auch hier nicht, bestimmte Subgruppen zu identifizieren, die beson-

ders stark von der antiangiogenetischen Therapie profitierten.

Eine EORTC-Studie (Vergote) untersuchte die Wirksamkeit des Tyrosinkinasehemmers Erlotinib (*Tarceva*) als 24-monatige Erhaltungstherapie nach initialer Chemotherapie beim Ovarialkarzinom und kam zu einem negativen Ergebnis.

**Fazit für die Praxis:** Zwar ist der therapeutische Zugewinn durch Bevacizumab nicht spektakulär, aber nun solide für jede Therapie-situation des fortgeschrittenen bzw. rezidierten Ovarialkarzinoms bewiesen. Weitere Studien müssen weitere Therapiealgorithmen untersuchen, beispielsweise die Option einer erneuten Bevacizumabgabe bei Rezidiv nach erfolgter initialer Verabreichung.

### Fortgeschrittenes Zervix-CA

Beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom (IVb oder Rezidiv) konnte erstmals eine japanische randomisierte Studie (n=253, Kitagawa et al., Abstr. 5006) die Gleichwertigkeit einer Carboplatin/Paclitaxel-Chemotherapie im Vergleich zu Cisplatin/Paclitaxel (AUC 5) zeigen (Ansprechrate um 60%). Bislang erfolgte die deutlich weniger toxische Therapie Carboplatin/Taxol (signifikant weniger Hospitalisationen, 38% vs. 64%, p<0,0001) ohne ausreichende Evidenz.



**Autor**

**Dr. med. Steffen Wagner**

Frauenärzte Saarbrücken West  
Gynäko-Onkol. Schwerpunkt  
Kooperation mit Brustzentrum  
Saar-Mitte  
Lebacher Str. 78  
66113 Saarbrücken  
kontakt@frauenarzt-saar.de