ALK-positives NSCLC

Crizotinib wirkt auch intrakraniell

Der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Crizotinib verbessert im Vergleich zur klassischen Chemotherapie signifikant die intrakranielle Krankheitskontrolle bei Patienten mit ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und

vorbehandelten stabilen Hirnmetastasen. Dies ergab die Studie PROFILE 2014, in der 343 Patienten mit und ohne Hirnmetastasen, die noch keine systemische Therapie erhalten hatten, entweder mit Crizotinib oder klassischer Chemotherapie (Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin) behandelt wurden. Bei bekannten Hirnmetastasen mussten diese nach einer Therapie unter Kontrolle sein (keine Steroidgabe). Hauptprüfparameter für die intrakranielle Wirksamkeit waren die Zeit bis zur intrakraniellen Tumorphase (IC-TTP) und die intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR).

23 % der Patienten wiesen bei Studienbeginn eine bereits behandelte stabile Hirnmetastasierung auf. Unter Crizotinib war bei Patienten mit behandelten Hirnmetastasen die Zeit bis zur IC-TTP gegenüber der Chemotherapie mit 15,7 versus 12,5 Monaten verlängert (Hazard

Ratio [HR] 0,45; $p = 0,063$). Bei den Patienten ohne Hirnmetastasen und in der Gesamtgruppe (ITT) wurde die mediane IC-TTP nicht erreicht.

In der Patientengruppe mit bereits behandelten Hirnmetastasen dagegen war die IC-DCR signifikant besser, und dies sowohl nach 12 Wochen (85 vs 45 %; $p < 0,001$) als auch nach 24 Wochen (56 vs. 25 %; $p = 0,006$).

Als Ausdruck der allgemeinen Antitumorwirkung von Crizotinib war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert (10,9 vs. 7,0 Monate; $p < 0,001$). Nach der Aufgliederung der Patienten in Gruppen mit und ohne primäre Hirnmetastasen wurde der Vorteil von Crizotinib mit Werten von 9,0 versus 4,0 Monaten in der Gruppe mit behandelten Hirnmetastasen und 11,1 versus 7,2 Monaten in der Gruppe ohne primäre Hirnmetastasen bestätigt.

Brigitte Schalthorn

Solomon BJ et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014. J Clin Oncol. 2016;34(24):2858-65.

Hirnmetastasen verschlechtern die Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Multikinasehemmer bei myelodysplastischem Syndrom

Vorteil nur in bestimmten Subgruppen?

Hypomethylierende Wirkstoffe gelten als Standard bei der Therapie von Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS). Nun wurde die Wirksamkeit des Multikinaseinhibitors Rigosertib nach Versagen dieser Strategie untersucht.

In die Studie wurden 299 Patienten aufgenommen, bei denen eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB-1 oder RAEB-2), RAEB in Transformation (RAEB-t) oder eine chronische myelomonozytische Leukämie diagnostiziert worden war und bei denen die hypomethylierende Therapie in den zwei Jahren zuvor versagt hatte. Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder Rigosertib (1.800 mg pro 24 Stunden über 72 Stunden an den Tagen 1, 2 und 3) oder BSC (Best Supportive Care) mit oder ohne niedrig dosiertem Cytarabin. Nach acht Zyklen wurde die Therapie mit Rigosertib von 2- auf 4-wöchentliche Zyklen gestreckt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 19,5 Monate.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,2 Monate in der Rigosertib-Gruppe

und war damit nicht signifikant besser als in der BSC-Gruppe mit 5,9 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,87; $p = 0,33$).

Zusätzliche Post-hoc-Analysen legen jedoch die Vermutung nahe, dass die Behandlung mit Rigosertib für bestimmte Subgruppen einen Überlebensvorteil bieten könnte.

Die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 3–5) unter Rigosertib

waren Anämie (18 vs. 8 %), Thrombozytopenie (19 vs. 7 %), Neutropenie (17 vs. 8 %), febrile Neutropenie (12 vs. 11 %) und Pneumonie (12 vs. 11 %). 22 % der Patienten in der Rigosertib-Gruppe und 33 % in der BSC-Gruppe starben infolge von Nebenwirkungen, drei Todesfälle gingen unmittelbar auf das Konto der Rigosertib-Therapie.

Kathrin von Kieseritzky

Garcia-Manero G et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):496-508.

kurz notiert

Biomarker entlarvt Resistenz gegen Oxaliplatin

Die Resistenz von kolorektalen Karzinomen gegenüber Oxaliplatin ist ein großes Problem. Ein dänisches Forscherteam fand nun ein Molekül, das in engem Zusammenhang mit der Wirksamkeit von Oxaliplatin steht: Zellen, die die microRNA 625-3p (miRNA-625-3p) exprimieren, sprechen nicht auf Oxaliplatin an [Rasmussen MH et al. Nat Commun. 2016;7:12436]. Patienten, deren Tumoren miRNA-625-3p aufweisen, haben im Vergleich zu anderen Patienten ein 6-mal höheres Risiko für eine Resistenz gegenüber Oxaliplatin. Die microRNA schützt die Krebszellen direkt vor der normalen Antwort auf das Medikament, indem sie den MAP2K6-p38-Signalweg inaktiviert, der die Apoptose und die Zellzykluskontrolle reguliert. Diese Entdeckung eröffnet die Möglichkeit, den Tumor vor Therapiebeginn auf miRNA-625-3p zu untersuchen und ggf. eine Alternative zu Oxaliplatin auszuwählen.

Judith Neumaier