

## kurz notiert

## CLL: 2-Jahres-Daten sprechen für Ibrutinib bei vorbehandelten Patienten

Bei Patienten mit malignen lymphatischen Neoplasien wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) oder dem Mantelzelllymphom (MCL) ist BTK („Bruton's tyrosine kinase“) in den Tumorzellen pathologisch aktiviert. Das Enzym BTK bildet die zentrale Schaltstelle einer Signalkaskade aus Kinasen und Phosphatasen, die für die Steuerung und Amplifikation der Signale des B-Zell-Rezeptors auf dem Weg zum Zellkern eine zentrale Rolle spielt. Aufgrund der pathologischen Aktivierung erhalten die Tumorzellen wichtige Wachstumsimpulse, proliferieren unkontrolliert und ziehen sich in schützende Umgebungen wie Lymphknoten, Knochenmark und Milz zurück.

Ibrutinib ist ein hochselektiver oraler BTK-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit CLL und MCL. Ibrutinib bindet irreversibel an BTK und blockiert so dessen enzymatische Aktivität und damit auch die vom B-Zell-Rezeptor ausgehende Signalweiterleitung. In der Folge werden maligne B-Zellen aus ihrer Mikroumgebung in das periphere Blut ausgeschwemmt, wo sie absterben. Zusätzlich wird die Proliferation der malignen B-Zellen gehemmt und die Apoptose gefördert.

**Ergebnisse der Phase-III-Studie HELIOS**

Während der DGHO-Jahrestagung 2016 stellte Paula Cramer, Köln, die 2-Jahres-Daten der Phase-III-Studie HELIOS vor [Chanan-Khan A et al. ASCO. 2015; LBA 7005]. In der doppelblinden Multizenterstudie erhielten jeweils 289 vorbehandelte Patienten mit refraktärer oder rezidivierender CLL randomisiert entweder Ibrutinib (420 mg/Tag) oder Placebo – zusätzlich zu sechs Zyklen Bendamustin plus Rituximab (BR). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt und nur beim Auftreten einer inakzeptablen Toxizität abgebrochen. Primärer Endpunkt der Studie war das von einer unabhängigen Gruppe beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,4 Monaten betrug das PFS bei den Patienten der Kontrollgruppe 14,2 Monate, in der Ibrutinib-Gruppe war der Median noch nicht erreicht (Hazard Ratio [HR] 0,199; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,15–0,26;  $p < 0,0001$ ) [Cramer P et al. DGHO 2016; Abstr: V141]. Damit reduzierte die Kombination mit Ibrutinib das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 80 %. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht (HR 0,67; 95 %-KI 0,44–1,02;  $p = 0,0587$ ), die 2-Jahres-Überlebensraten betrugen 86,2 versus 81,5 %. Dass der Unterschied im OS nicht signifikant ausfiel, könnte an der vom Studienprotokoll vorgesehenen Möglichkeit zum Wechsel in die Ibrutinib-Gruppe liegen, die zum Zeitpunkt der Analyse bereits 49,1 % der Patienten des Placebo-Arms mit bestätigter Krankheitsprogression wahrgenommen hatten.

Die Gesamtansprechrate zum Zeitpunkt der berichteten Analyse betrug in der Ibrutinib-Gruppe 87,2 gegenüber 66,1 % im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ). Eine klinisch komplette Remission (CR) oder eine klinisch komplette Remission ohne vollständige hämatologische Erholung (CRI) wiesen 33,9 gegenüber 7,2 % der Patienten in den beiden Studienarmen auf.

HELIOS ist neben RESONATE [Byrd JC et al. N Engl J Med. 2014;371(3):213-23] die zweite Phase-III-Studie, in der bei vorbehandelten Patienten mit CLL gezeigt werden konnte, dass eine Therapie mit Ibrutinib das Rezidivieren der Erkrankung signifikant verzögern kann. Die aktuellen 2-Jahres-Daten betätigen die Bedeutung des Einsatzes von Ibrutinib bei CLL-Patienten, bei denen andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. *Silke Wedekind*

Bericht von der Jahrestagung von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH vom 14. bis 18. Oktober 2016 in Leipzig

**Brustkrebs: Enzalutamid im Fokus**

Es wird geschätzt, dass sich bei etwa 15 % der Frauen mit einem Mammakarzinom auf den Tumoren weder Rezeptoren für das Östrogen und das Progesteron noch für den HER2-Rezeptor nachweisen lassen. Das ist vor allem bei BRCA-1-positiven Tumoren der Fall. Bei Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren ist der Androgenrezeptor klar ein günstiger prognostischer Faktor. Wie die Situation etwa bei Östrogenrezeptor-negativen Tumoren ist, ist dagegen noch unklar. Bei den sehr heterogenen triple-negativen Tumoren konnte allerdings nachgewiesen werden, dass der Androgenrezeptor auch unabhängig von Östrogen- und Progesteronrezeptoren das Tumorwachstum fördern kann. Durch die Behandlung mit Enzalutamid ließ sich bereits in Tierversuchen zeigen, dass bei triple-negativen Mammakarzinomen der nukleäre Androgenrezeptor verschwindet, und das Tumorwachstum sowie die Metastasierung gebremst werden.

**Studien zur Androgenblockade beim Mammakarzinom**

Inzwischen gibt es drei klinischen Studien, in denen der Nutzen einer Androgenblockade bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs geprüft wurde, wie Diana Lüftner, Berlin, berichtete. In einer Studie mit Bicalutamid habe die CBR („clinical benefit rate“), also der Anteil der Patientinnen mit komplettem und partiellem Ansprechen sowie stabiler Erkrankung, bei 19 % gelegen. In einer weiteren Phase-II-Studie sei die Wirksamkeit von Enzalutamid geprüft worden. An der Studie hatten 120 Patientinnen teilgenommen, bei denen der Nachweis des Androgenrezeptors sowohl immunhistochemisch als auch mithilfe

der androgenspezifischen Gensignatur PREDICT AR+/- erfolgte. Die Patientinnen durften vorbehandelt sein. Primärer Endpunkt war die CBR in Woche 16 und 24. Die Ergebnisse von 75 Patientinnen konnten ausgewertet werden. Nach Angaben von Lüftner lag die CBR nach 16 Wochen bei 39 % und nach 24 Wochen bei 36 %.

„Wenn man bedenkt, dass es sich um vorbehandelte Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in einer hochselektionierten Gruppe gehandelt hat, dann ist das richtig gut“, so die Onkologin. Bei Patientinnen ohne das genetische Merkmal für den Rezeptor lag die CBR bei 11 % bzw. 7 %. Das mediane progressionsfreie Überleben lag in der Gruppe mit positiver Gensignatur bei 32 Wochen und war damit deutlich länger als in der Vergleichsgruppe (9 Wochen).

Nach Angaben von Lüftner wurde in den USA bereits eine Phase-III-Studie mit dieser Therapiestrategie gestartet, an der auch deutsche klinische Zentren teilnehmen werden. Dabei werde der Androgenrezeptorstatus zentral bestimmt.

Lüftner hat bereits erste Erfahrungen mit der Androgenrezeptorblockade bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, wenn andere Optionen nicht helfen. Lüftner: „Ich habe dadurch stabilisierende Effekte gesehen, für die Patientinnen ist das erleichternd.“

*Peter Leiner*

Bericht von der gemeinsamen Jahrestagung von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH vom 14. bis 18. Oktober 2016 in Leipzig