

WISSEN AKTUELL



Lohntes Jetlag und Aufwand?

Swiss PostASCO 2012 in Bern

Onkologie-Experten aus der Schweiz übernehmen seit einigen Jahren die Aufgabe, die Beiträge für die wichtigsten onkologischen Themenbereiche des ASCO zu sichten. Ihre Auswahl bildet die Basis, um mit den Kollegen daheim in der Schweiz die Praxisrelevanz zu diskutieren.

Bei der mittlerweile 48. Auflage des Treffens der American Society of Clinical Oncology® (ASCO®), wurden auch in diesem Jahr die neuesten Studien und Forschungsergebnisse aus den verschiedenen Gebieten der Onkologie vor rund 34 000 Experten aus der ganzen Welt vorgestellt und diskutiert. An mehr als 110 Abstracts, die präsentiert wurden, waren auch Schweizer Autoren beteiligt. Was vom ASCO bald Praxisrelevanz haben wird, ob sich der Jetlag lohnte und was in Erinnerung bleiben sollte, fassten Schweizer Experten am Post-ASCO in Bern zusammen.

Hot Topic

Van den Bent et al. konnten für das anaplastische Oligodendrogliom, das rund 20% der Hirntumoren Erwachsener ausmacht, die Langzeitdaten einer 1995 begonnenen (EORTC 26951) und einer weiteren Studie zur adjuvanten Chemotherapie zeigen. **Prof. Richard Herrmann** präsentierte diese Ergebnisse als besonders wichtigen Höhepunkt des ASCO 2012. Vor allem könne man auch lernen, betonte er, wie gute Studien zu machen seien und dass man bei vielen Krebserkrankungen in der Studienkonzeption langfristiger denken müsste, als dies bislang geschehe. Das sei eine ungewöhnliche Studie, zum einen wegen der langen Nachbeobachtungszeit, zum anderen wegen der Analyse von prädiktiven und prognostischen Biomarkern am Tumormaterial 17 Jahre nach Studienbeginn.

In der EORTC Studie wurde randomisiert Radiotherapie RT allein mit RT plus sechs Zyklen PCV (Procarbacin, Lomustin, CCNU und Vincristin) verglichen (Abstract #2). Bei der RTOG-Studie (Abstract #2008b) handelte es sich um eine Intensivchemotherapie (I-PCV) gefolgt von Radiotherapie verglichen mit einem Standardarm nur RT. Beide Studien erlaubten einen Cross-Over. Fazit: Der primäre Endpunkt (PFS, OS) wurde klinisch und statistisch für das adjuvante PCV-Regimen erreicht. Eine 1p/9q Co-Deletion ist ein Parameter für ein besonders gutes Ansprechen, es sollte daraufhin untersucht werden. Liegt die Co-Deletion vor, ist eine adjuvante PCV angezeigt. Die Auswertung der ebenfalls bei diesem ASCO Kongress vorgestellten, vergleichbar konzipierten RTOG 94-02 Studie bestätigt die Ergebnisse (Abstract #2008b). Interessant wäre nach Prof. Hermann nun eine Studie, die PCV mit I-PCV vergleicht.

Intellektueller Aperó

Prof. Beat Thürlimann servierte als intellektuellen Aperó gleich mehrere Hot-Topic-Häppchen, eine Auswahl aus den vielen hundert Poster des ASCO.

Ein aktuelles Ziel sei die Verbesserung der endokrinen Therapien beim metastasierten Mammakarzinom. Diese Entwicklungen sind häufig der Anlass für intensive Diskussionen mit Patientinnen, da diese in allen Richtungen fündig werden, wenn sie im Internet nach Informationen suchen. Sie kommen dann, wenn sie verunsichert sind oder glauben, Neues gefunden zu haben, das ihnen helfen könnte, um mit den Onkologen das Gefundene zu besprechen oder gar einzufordern. Dazu gehört der m-TOR Inhibitor Everolimus in der second line beim Mammakarzinom.

Die Studien BOLERO2 (Exemestan plus Everolimus vs. Exemestan plus Placebo), TAMRAD (Tamoxifen allein vs. Tamoxifen plus

Everolimus) und RADAR (Everolimus bei Knochenmetastasen) wirkten als Türöffner für neue Kombinationstherapien.

ENCORE 301 (Exemestane mit oder ohne Entinostat) konnte diese Tür mit einem neuen Wirkungsprinzip und beachtlichen Daten zum progressionsfreien Überleben weiter aufstossen (Abstract #268). Entinostat ist wie Vorinostat ein Inhibitor der Histone-Deacetylasen HDACs. Diese neue Medikamentengruppe bietet neue Ansatzpunkte bei der Therapie solider Tumoren bzw. der Leukämie. HDAC-Inhibitoren (HDAC-I) sind in der Lage, in Tumorzellen einen Proliferationsstopp auszulösen, um danach in den programmierten Zelltod (Apoptose) und/oder die Differenzierung überzuleiten. In gesunden Zellen dagegen führen HDACI lediglich zu einem Zellzyklusstopp durch die Aktivierung des G2-Kontrollpunktes. Deshalb kann hier nur von einem geringen zytotoxischen Effekt ausgegangen werden. Der bekannteste HDAC-I ist Dichloroacetat, das als Nahrungsmittelzusatz frei erhältlich ist.

Wenn Frauen mit einem Mammakarzinom in die Menopause kommen, so stellt sich oft die Frage, was sie bei Wechseljahresbeschwerden tun können. Eine Hormonersatztherapie HRT ist für diese Frauen kontraindiziert. Erkrankten Frauen unter einer HRT an Brustkrebs und wird die Hormontherapie abgesetzt, kommen die Beschwerden meist wieder. Tamoxifen und Aromataseinhibitoren können die Symptome verstärken. Da eine niedrige Dosierung von Tamoxifen ebenfalls noch biologische Wirkung zeigt, so auch die Erfahrung von Prof. Thürlimann, könnte eine Dosisreduktion diesen Frauen möglicherweise helfen. In der HOT Studie wurde gefragt, ob eine Prävention mit Tamoxifen niedrig dosiert (5 mg) unter HRT wirksam ist. Ergebnis: ja, wahrscheinlich (Abstract #1500).

Interessant gab es auch in der Sitzung zur Supportivtherapie. Eine doppelblind randomisierte Studie hatte gezeigt, dass 30000 Units/Woche Vitamin D oral gut gegen muskuloskeletale Symptome und Fatigue wirkt (Abstract #9097). Vitamin D zeigte einen deutlichen Effekt nach sechs Monaten. Ginseng Tee wirkt ebenfalls Dosis-abhängig auf Fatigue (Abstract #9001).

„Einmal Zometa immer Zometa beim metastasierten Mammakarzinom?“ Die italienische ZOOM-Studie untersuchte, was die optimale Dosierung bei Patientinnen nach einem Jahr Standardtherapie mit Zometa ist (non-inferiority). Die Patientinnen erhielten Zoledronsäure entweder alle vier Wochen oder alle 12 Wochen (Abstract #9005). Primärer Endpunkt waren die Skelettkomplikationen (skeletal morbidity rate SMR), sie lag bei 0,26 (95% confidence interval [CI] = 0,15, 0,37) in Arm 1 vs. 0,22 (95% CI = 0,14, 0,29) in Arm 2. Somit kann das Behandlungsintervall wohl auf alle drei Monate ausgedehnt werden, zumindest bei der untersuchten „lower-risk“ Population.

Schliesslich fragte Prof. Thürlimann noch: Wie halten Sie es mit der Patienten-Aufklärung zur kardiopulmonalen Reanimation REA bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit? In einer randomisierten Studie wurde die mündliche Aufklärung von Patienten zur REA mit demselben Text mündlich plus einem drei minütigen Video, in dem eine Reanimation und Verlegung auf Intensivstation gezeigt wurde, verglichen. Alle Patienten wurden auch informiert, dass die REA in dieser Situation üblicherweise erfolglos bleibt. Die Patienten wurden gefragt: Wollen sie im Fall des Falles wiederbelebt werden oder nicht?– Es wurde aufgezeigt, dass eine Aufklärung mit Worten und Bildern besser verstanden wird als eine nur mündliche Information. Signifikant mehr Patienten



mit zusätzlicher Videoinformation lehnten die REA ab. Die Zufriedenheit mit dieser Vorgangsweise mündlich plus Video lag bei über 90% obwohl die Details der REA im Video gezeigt wurden. Die Autoren stellten fest, dass es nur wenige medizinische Interventionen gibt, die mit > 90% voller Zufriedenheit einhergeht. Mit einem Video gezielt Informationen zu vertiefen sei eine Möglichkeit, den Patienten gut aufzuklären, zu einem Informed Consent zu kommen und die tatsächlichen Patientenwünsche zu erfragen.

Nierenzellkarzinom und Prostatakarzinom

Über gute Ergebnisse mit dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Tivozanib beim metastasierten hellzelligem Nierenzellkarzinom berichtete **Dr. med. Richard Cathomas**, Chur (Abstract #4501). Dieser neue TKI ist selektiver gegen VEGFR 1,2,3 gerichtet als andere ähnliche TKI und besitzt eine lange Halbwertszeit. Die Phase III Studie randomisierte 517 Patienten (70% ohne Vorbehandlung, 30% vorher Interferon) in einen Behandlungsarm mit Tivozanib oder Sorafenib. Tivozanib zeigte ein signifikant verbessertes PFS (11,9 vs 9,1 Monate) und eine bessere Ansprechrate (33% vs. 23%) im Vergleich zu Sorafenib. Auch das Toxizitätsprofil war unterschiedlich: unter Tivozanib kam es vermehrt zu arterieller Hypertonie, dafür waren das Hand-Fuss Syndrom, Diarrhoe und Myelosuppression bei Sorafenib häufiger. „Tivozanib stellt eine weitere Therapiemöglichkeit in der Erstlinienbehandlung beim metastasierten hellzelligem Nierenzellkarzinom dar, ist aber in der Schweiz noch nicht erhältlich“ sagte Cathomas.

Welchem Medikament geben Patienten den Vorzug, wenn Sie vergleichen können? Diese Fragestellung untersuchte die Studie PISCES (abstractCRA 4502). In dieser randomisierten doppelblinden Studie wurden Patienten mit metastasiertem hellzelligem Nierenzellkarzinom zuerst mit zwei Zyklen Sunitinib und dann mit zwei Zyklen Pazopanib bzw. umgekehrt behandelt. Nach 22 Wochen wurden die Patienten befragt, welche Therapie sie gerne fortsetzen möchten. 70% entschieden sich für Pazopanib, 22% für Sunitinib und 8% konnten sich nicht entscheiden. Die Hauptgründe für den Entscheid zugunsten von Pazopanib waren die bessere Lebensqualität und weniger Müdigkeit. Interessant war in dem Zusammenhang, dass die Patienten Pazopanib als weit besser verträglich einstufen, obwohl im objektiven Grading durch die behandelnden Ärzte nur geringe Unterschiede bestanden.

Beim Prostatakarzinom wurden gleich drei Phase III Studien berichtet, die in naher Zukunft einen Einfluss auf die Behandlung dieser Patienten haben werden. Für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen konnte mit dem neuen Radionuklid Radium 223 (Alpharadin) eine Verlängerung des Überlebens und eine deutliche Reduktion der Skelett-assoziierten Ereignisse gezeigt werden (Abstract LBA4512). Das neuartige Antiandrogen Enzalutamide (bislang MDV3100 genannt) zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil sowie ein sehr hohes Ansprechen (PSA Abfall >50% bei 54% der Patienten) bei Patienten mit CRPC nach vorangegangener Behandlung mit Docetaxel (Abstract 4519). Als erstes der neuen Medikamente wurde der Testosteronsyntheseblocker Abiraterone bei Chemotherapie-naiven Patienten mit CRPC geprüft (Abstract LBA 4518). Abirateron plus Prednison wurde gegen Placebo plus Prednison getestet und zeigte eine signifikante Verbesserung in den beiden primären Endpunkten radiologisches PFS und Gesamtüberleben.

Late breaking Abstract Nr. 1

Vorläufige Daten zum Immunkonjugat Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs. Capecitabin plus Lapatinib bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom wurden als late breaking Abstract LBA1 von Blackwell et al. aus Canada präsentiert. Die Ergebnisse der EMILIA-Studie mit 980 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zeigen, dass T-DM1 das progressionsfreie Überleben und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch das gesamte Überleben verlängert. Das mediane PFS betrug 9,6 Monate im Trastuzumab Emtansine-Arm (n=495) bzw. 6,4 Monate im Capecitabin plus Lapatinib-Arm (n=496). Subgruppenanalysen zeigten, dass dies für die gesamte Patientinnen-Population galt, ausgenommen die Frauen mit einem Alter ab 65 Jahren (bei allerdings kleiner Fallzahl und damit eingeschränkter Power).

Sobald diese positiven Ergebnisse publik waren, forderten zahlreiche Patientinnen mit diesem Mammakarzinom das neue Medikament ein, berichtete Prof. Beat Thürlimann. Da bisher keine

ASCO Ten Most Viewed Abstracts 2012

1. Two phase I studies of PTI-188, a radiolabeled murine antimelanin antibody, in patients with metastatic melanoma (MM).
2. Retrospective analysis of surgery in metastatic GIST patients sensitive to imatinib: A Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS) study.
3. Concurrent chemoradiotherapy with gemcitabine and S-1 for unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma: A phase I study.
4. Bendamustine in combination with fludarabine and rituximab: A novel nonmyeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation (AST) in patients with lymphoid malignancies.
5. The prognostic value of semi-quantitative 123I mIBG scintigraphy at diagnosis in high-risk neuroblastoma: Validation of the SIOPEN score method.
6. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005.
7. Phase II multi-institutional study of docetaxel plus aflibercept (AVE0005, NSC# 724770) in patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer.
8. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy – An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072).
9. Does zoledronic acid (ZOL) reduce skeletal-related events (SREs) and improve progression-free survival (PFS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM) with or without bone disease? MRC myeloma IX study results.
10. Phase II trial of anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcoma and Ewing family of tumors.

Zulassung vorliege, stünde das Medikament aber nicht zur Verfügung, auch nicht für die Patientinnen, die im anderen Studien-Arm waren. „Betroffene Frauen verstehen zu Recht nicht, dass sie nach der Entblindung der Studie das wirksame Medikament nicht bekommen können“, schilderte er die Problematik. Die Frage sei, wie verträglich es sich mit der medizinischen Ethik, Patientinnen, die an einer vergleichenden Studie teilgenommen haben, das Medikament vorzuenthalten, das sich in der Studie als wirksamer erwiesen hat? Hier gelte es an den Regularien nachzubessern.

▼ SMS

Quelle: 6th Swiss PostASCO 2012, 14. Juni 2012, Bern