

WISSEN AKTUELL

Highlights aus San Francisco

ASCO GI Symposium 2013

Das diesjährige ASCO GI Meeting fand vom 24. bis 26. Januar 2013 in San Francisco statt. Dieses multidisziplinäre Symposium, welches heuer sein zehnjähriges Bestehen feierte, wird co-gesponsert durch die American Gastroenterological Association (AGA), die American Society of Clinical Oncology (ASCO), die American Society for Radiation Oncology (ASTRO) und die Society of Surgical Oncology (SSO). Diese Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen ist das Merkmal, welches das ASCO GI Meeting auszeichnet: Dem geneigten Besucher werden nicht nur die neusten Erkenntnisse bezüglich Screening, Diagnostik und Therapie aus seinem eigenen Spezialgebiet sondern auch jene aus anderen Disziplinen vermittelt. Einmal mehr war ASCO GI ein exzellentes Symposium, bot Möglichkeiten zur Präsentation eigener Daten und zum Austausch mit Kollegen anderer Länder und anderer Kontinente. Und San Francisco präsentierte sich von der besten Seite mit Sonne und Temperaturen, welche gut 20 Grad höher lagen als in der Schweiz.

Die folgenden Studien sind ein subjektiv selektionierter Ausschnitt der ASCO GI 2013 Highlights:

Highlights Oesophagus/Magen

SCOPE 1 Trial

SCOPE 1 ist die grösste multizentrische Studie, welche bei Oesophaguskarzinom-Patienten den möglichen Benefit von Cetuximab zusätzlich zur definitiven Radiochemotherapie untersuchte. Alle 258 rekrutierten Patienten (mittleres Alter: 67 Jahre) unterzogen sich einer definitiven Radiochemotherapie (Cisplatin 60mg/m² d1; Capecitabine 625mg/m² täglich d1-21, insgesamt 4 Zyklen, konkomitierende Radiotherapie von 50 Gray in 25 Fraktionen während Zyklen 3 und 4). Die Patienten wurden zudem zu Cetuximab (400mg/m² d1, danach weekly 250mg/m²) versus keine weitere



medikamentöse Therapie randomisiert. In dieser Studie fand sich kein Benefit des Cetuximab, weder im gesamten Patientenkollektiv noch in verschiedenen Subgruppen-Analysen. Die Toxizität war höher und das mediane Gesamtüberleben schlechter in der Cetuximab Gruppe (22 versus 25 Monate, $p=0.043$). An dieser Stelle muss unterstrichen werden, dass sich die aktuell noch rekrutierende SAKK 75/08 Studie vom SCOPE 1 Trial grundlegend unterscheidet, in dem ein möglicher Benefit von Cetuximab nicht im Rahmen einer definitiven sondern vielmehr neoadjuvanten Radiochemotherapie gefolgt von einer Oesophagektomie untersucht wird.

COUGAR-02 Trial

Die COUGAR-02 Studie schloss Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Oesophagus, des

gastro-oesophagealen Übergangs und des Magens ein, welche innerhalb von 6 Monaten nach einer Platin-basierten Erstlinienchemotherapie progredient waren. In dieser Phase III Studie wurden je 84 Patienten zu Docetaxel (75 mg/m² q21 Tage, maximal 6 Zyklen) versus beste supportive Therapie randomisiert. Es fand sich ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied bezüglich Gesamtüberleben (Docetaxel: 5.2 Monate; beste supportive Therapie: 3.6 Monate, Hazard Ratio (HR): 0.67; 95% Confidence Interval (95%CI) [0.49–0.92]; p=0.01). Zur korrekten Interpretation dieser Resultate ist jedoch zu beachten, dass sich die meisten Teilnehmer dieser Studie beim Zeitpunkt der Randomisation in sehr gutem Allgemeinzustand befanden (85% mit Performance Status 0 oder 1), was nicht dem üblichen Patientenkollektiv in der zweiten palliativen Therapielinie entspricht. Ob diese Resultate auf Patienten in schlechterem Allgemeinzustand extrapoliert werden können, bleibt somit unklar.

Highlights Pankreas

MPACT Trial

Im MPACT Trial, einer multizentrischen, multinationalen Studie, wurden 861 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas zu Gemcitabine (Zyklus 1: 1000 mg/m² weekly für 7 Wochen; ab Zyklus 2: 1000 mg/m² d1, 8, 15 q28 Tage) versus Gemcitabine (1000 mg/m² d1, 8, 15 q28 Tage) in Kombination mit nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1, 8, 15 q28 Tage) 1: 1 randomisiert. Nab-Paclitaxel ist ein Albumin-gebundenes Paclitaxel mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften im Vergleich zu Paclitaxel. Der Karnofsky Status betrug bei allen Patienten 70 oder mehr. Sowohl das Gesamtüberleben (8.5 versus 6.7 Monate, HR: 0.72; 95%CI [0.62–0.84]; p < 0.001) wie auch das progressionsfreie Überleben (5.5 versus 3.7 Monate, HR: 0.69; 95%CI [0.58–0.82], p<0.001) und die Ansprechrates (23% versus 7%, p<0.001) waren signifikant besser mit der Kombinationschemotherapie im Vergleich zum Standardarm. Die Nebenwirkungen waren höher in der Gemcitabine+Nab-Paclitaxel Gruppe, insbesondere Neutropenie, Fatigue, und Polyneuropathie. Erwähnenswert ist, dass der Gesamtüberlebensbenefit der Kombinationschemotherapie in fast allen Subgruppen persistierte, in Patienten mit besonders schlechter Prognose (z. B. multiplen Lebermetastasen oder stark erhöhtem Ca 19-9) scheint der Vorteil der Kombinationschemotherapie gegenüber dem Gemcitabine besonders gross zu sein. Ob diese Duplette auch mit besserer Lebensqualität im Vergleich zur Gemcitabine Monotherapie vergesellschaftet ist, wurde in dieser randomisierten Studie nicht untersucht.

JASPAC-01 Trial

S-1, ein orales Fluoropyrimidine, zeigte in verschiedenen Untersuchungen eine nicht-inferiore Wirksamkeit im Vergleich zu Gemcitabine in Patienten mit nicht-resezierbarem Pankreaskarzinom. Basierend auf den Resultaten im palliativen Kontext randomisierte diese Japanische Multizenterstudie 385 Patienten mit Pankreasadenokarzinom nach R0 oder R1 Resektion zu Gemcitabine (1000 mg/m² d1, 8, 15 q28 Tage, 6 Zyklen) versus S-1 (40–60 mg bid d1–28 q6 Wochen für 4 Zyklen). Basierend auf der a priori geplanten Interimanalyse entschied das unabhängige Datenüberwachungskomitee, die Resultate frühzeitig zu veröffentlichen: Die Zweijahresüberlebensraten betragen 70% für S-1 versus 53% für Gemcitabine (HR: 0.56; 95%CI [0.42–0.74], p<0.0001 für nicht-Inferiorität; p<0.0001 für Superiorität). Diese Resultate sind einerseits beeindruckend, der



Gesamtüberlebensunterschied zugunsten von S-1 ist nicht nur statistisch signifikant sondern zweifelsohne auch von klinischer Relevanz. Deshalb postulierten die Autoren dieses Trials, dass S1 als die neue adjuvante Standardtherapie beim Pankreaskarzinom betrachtet werden kann. Es drängt sich allerdings die Frage auf, ob bei Kaukasiern das Regime ebenso effizient und ebenso wenig toxisch wie bei Asiaten ist. Es ist gut bekannt, dass sich die metabolischen Pathways wie auch das Nebenwirkungsprofil von S-1 bei Asiaten und Nicht-Asiaten deutlich unterscheiden. Somit bleibt offen, ob diese vielversprechenden Resultate auf Nicht-Asiaten extrapoliert werden können.

Highlights Metastasiertes Kolorektales Karzinom

TRIBE Trial

In dieser multizentrischen, randomisierten Studie aus Italien wurden 508 Patienten mit nicht-resezierbarem metastasiertem Kolorektalkarzinom zu Folfiri/Bevacizumab (Bevacizumab 5 mg/kg; Irinotecan 180mg/m², Leukovorin 200 mg/m²; 5FU Bolus 400 mg/m²; 5FU Infusion 2400 mg/m² über 48h q14 Tage; n=256) versus Folfoxiri/Bevacizumab (Bevacizumab 5 mg/kg; Irinotecan 165 mg/m²; Oxaliplatin 85 mg/m²; Leukovorin 200 mg/m²; 5FU Infusion 3200 mg/m² über 48h q14Tage; n=252) als erste palliative Systemtherapie randomisiert. Patienten wurden ausgeschlossen falls sie innerhalb von 12 Monaten nach adjuvanter Oxaliplatin-basierter Therapie progredient waren, die obere Altersgrenze betrug 75 Jahre. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes, dem progressionsfreien Überleben (11.9 Monate versus 9.5 Monate, HR: 0.72; 95% CI [0.59–0.87], p=0.001). Die Ansprechrates waren mit 64% versus 53% (p=0.015) ebenfalls signifikant höher in der Folfoxiri/Bevacizumab Gruppe. Der Benefit der Folfoxiri/Bevacizumab Kombination war weniger deutlich in Patienten, welche sich einer adjuvanten Oxaliplatin-basierten Therapie unterzogen hatten. Zudem waren Stomatitis, Diarrhoe und Neutropenie häufiger bei Patienten, welche die Dreifach-Therapie plus Bevacizumab erhielten, ohne dass jedoch das Risiko einer febrilen Neutropenie erhöht war (6% versus 8%).

AVEX- Studie

Es ist ein gut bekanntes Phänomen, dass ältere Patienten mit metastasiertem kolorektales Karzinom in randomisierten Studien unterrepräsentiert sind, obwohl sie den Grossteil dieser Gruppe

ausmachen. Diesem Problem begegnete die AVEX Studie, welche ältere Patienten (70 Jahre und mehr, mittleres Alter 76 Jahre, ältester Patient 87 Jahre; PS 0 oder 1 in 91% der Patienten) mit metastasiertem kolorektalen Karzinom einschloss. Patienten wurden zu Capecitabine (1000 mg/m² bid d1-14 q21 Tage) versus Capecitabine(1000 mg/m² bid d1-14 q21 Tage)/Bevacizumab (7.5 mg/kg d1q21 Tage) randomisiert. Es fand sich ein klarer Benefit der Kombinationstherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Capecitabine allein (medianes progressionsfreies Überleben 9.1 Monate versus 5.1 Monate; HR: 0.53; 95%CI [0.41–0.69], p<0.001). Die Überlegenheit der Kombinationstherapie persistierte in allen Subgruppen. Die Ansprechrate war ebenfalls signifikant höher bei Patienten, welche die Zweifach-Therapie erhielten (19.3% versus 10%, p=0.042). Das Gesamtüberleben in der Kombinationstherapie-Gruppe war länger (20.7 Monate versus 16.8 Monate; HR: 0.79; 95%CI [0.57–1.09], p=0.182), ohne dass jedoch eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Die Studie war aber nicht geplant und gepowert, um eine signifikante Gesamtüberlebensdifferenz zu demonstrieren. Die Rate der Nebenwirkungen, welche in einem Sistieren der Systemtherapie resultierte, war höher in der Capecitabine/Bevacizumab Gruppe (25% versus 14%). Die AVEX Studie ist die erste randomisierte Studie in älteren Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom und ist deshalb klinisch besonders relevant.

A Decade in Review

Im Rahmen des 10-jährigen Bestehens des ASCO GI gab es Referate mit dem Thema „A Decade in Review“, in welchen die Fortschritte der vergangenen 10 Jahre bei oesophago-gastralen, hepato-bilio-pankreatischen und kolo-rektalen Karzinomen von Opinion Leaders resümiert wurden. Im Vordergrund steht das Bestreben, die Therapie von „One size fits all“ in Richtung einer auf den indivi-

duellen Patienten zugeschnittenen Behandlung („tailored therapy“) zu optimieren. Es war beeindruckend, sich nochmals vor Augen zu führen, dass vor zehn Jahren ausschliesslich 5-FU und Irinotecan in der Therapie des kolorektalen Karzinoms zur Verfügung standen, während sich aktuell zusätzlich Oxaliplatin, Capecitabine, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Regorafenib und Aflibercept im therapeutischen Armamentarium befinden. Zu diesen erfreulichen Fortschritten beim kolorektalen Karzinom steht die Entwicklung beim Pankreaskarzinom in deutlichem Gegensatz: hier sind die relevanten therapeutischen Innovationen – wie zum Beispiel Folfirinon in der metastasierten Situation bei Patienten in gutem Allgemeinzustand – rar.

Trotz intensiver Suche über die vergangene Dekade muss auch nach dem diesjährigen ASCO GI Symposium postuliert werden, dass wir die molekulare Achillesferse bei den meisten gastrointestinalen Tumoren noch nicht gefunden haben.

Prof. Dr. med. Ulrich Güller, MHS

Medizinische Onkologie & Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
ulrich.gueller@kssg.ch

ANKÜNDIGUNG



Vol. 3 – Ausgabe 2 – April 2013

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG Mamma-Karzinom

MEDIZIN FORUM Melanom-Therapie

Management des Prostata-Karzinoms

KONGRESS deso-Fortbildungskurs, St. Gallen