

47. ASCO in Chicago

# Der grösste Onkologie-Kongress der Welt

Der Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology lockte auch dieses Jahr 35'000 Teilnehmer nach Chicago, einer der schönsten Städte Amerikas, die sich mit hochsommerlichen Temperaturen von ihrer besten Seite zeigte



Der jährlich stattfindende grösste Onkologie Kongress der Welt, war erneut Anziehungspunkt für alle Spezialisten in der Onkologie und man wurde mit vielen interessanten Studien und sehr gut kommentierten Vorträgen belohnt.

Zusammen mit Prof. Cerny haben wir in der **info@onkologie** eine Auswahl über die wichtigsten Präsentationen, die am ASCO diskutiert wurden, zusammengestellt. Es war sehr beachtlich, wie viele Experten aus der Schweiz wichtige Vorträge belegten und mitgestalteten und somit am Ball des Geschehens aktiv mit dabei waren.

## Melanom

Am letztjährigen ASCO wurden bereits Studienresultate veröffentlicht, die zeigten, dass Ipilimumab in der Monotherapie das Gesamtüberleben beim Melanom verbessert. Die am diesjährigen ASCO gezeigten Resultate bestätigten dies, führte Dr. Wolchok aus – doch wurden bislang noch keine randomisierten Studien beim metastasierenden Melanom gemacht, die Patienten so lange nachbeobachteten. Das dauerhafte Überleben ist eine Folge der Immuntherapie.

Werden sich die Behandlungs-Optionen beim fortgeschrittenen Stadium eines malignen Melanoms ändern? Es steht ausser Zweifel, dass mit Ipilimumab für Patienten mit fortgeschrittenem

inoperablem Melanom die Gesamtüberlebensrate signifikant verbessert wird. – dies ein Ergebnis der Phase III-Studie in der humane IgG-1-Antikörper zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Decarbazin als First-line gegeben wurde. Die doppelblinde Studie mit 502 Patienten wurde von Dr. Jedd D. Wolchok, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY vorgestellt. Alle Patienten waren in fortgeschrittenem Stadium ECOG PS 0/1 und nicht behandelt. Es wurden zwei Gruppen gemacht 1:1. 1. Gruppe – Ipilimumab plus Dacarbazin und 2. Gruppe – Placebo plus Decarbazin randomisiert. Ipilimumab war mit 10 mg/kg Gewicht und Dacarbazin mit 850 mg/m<sup>2</sup> dosiert und in den Wochen 1,4,7 und 10 verabreicht, gefolgt von Dacarbazin alle drei Wochen bis Woche 22. Ausgesuchte Patienten erhielten Ipilimumab oder Placebo alle 12 Wochen als Erhaltungstherapie (Abb. 1).

Einen weiteren Durchbruch in der Behandlung des Melanoms ergab die Phase-III-Studie-BRIM3 mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib, welche von P.B. Chapman (Memorial Sloan Kettering Institute) vorgestellt wurde. Patienten mit metastasierendem Melanom mit der BRAF-Mutation V600E, die Vemurafenib erhielten, verstarben zu 63% seltener, als Patienten, denen eine Chemotherapie mit Dacarbazin verabreicht wurde. An der Studie nahmen 675 Patienten mit bisher unbehandelbarem Haut-

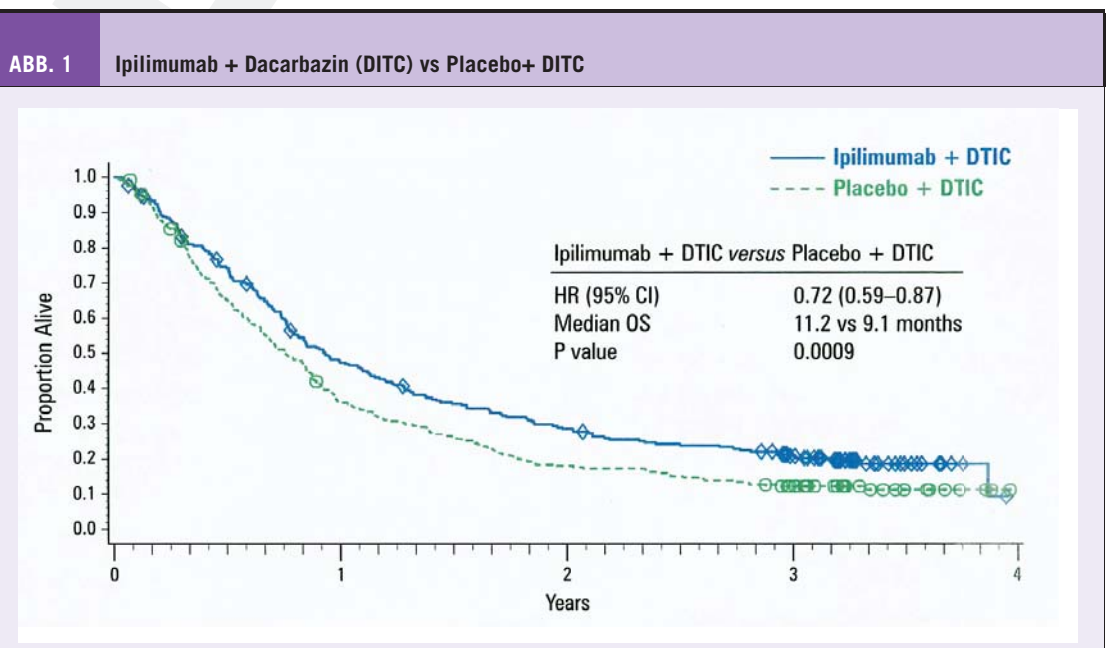


ABB. 2 BRIMS3: Overall survival

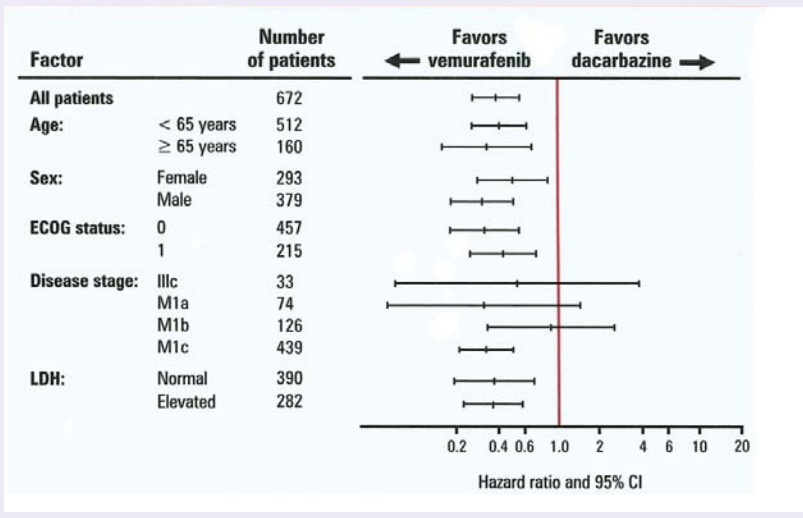
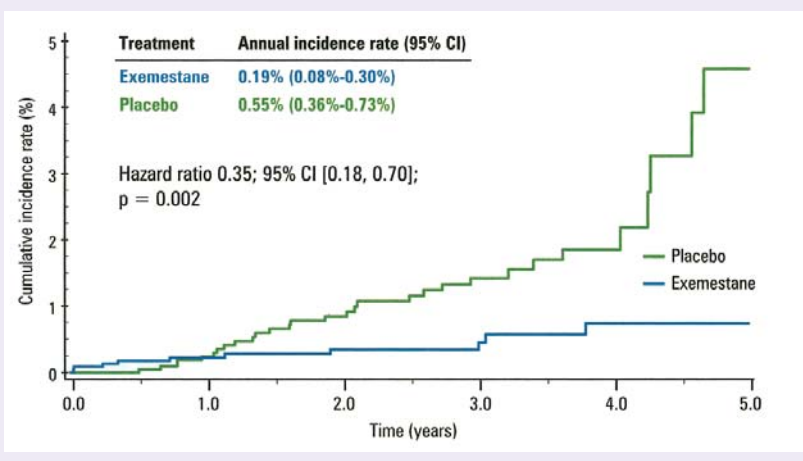


ABB. 3 Cumulative incidence curve for invasive breast cancer



deren Ipilimumab-Studien vergleichbar. Die Transaminasen waren teilweise erhöht. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren andererseits geringer als erwartet.

(Siehe auch nachfolgendes Interview mit Prof. Reinhard Dummer am ASCO 2011).

### Brustkrebs

Eine Meilensteinstudie zur Brustkrebs-Prophylaxe.

Aktuelle Daten haben gezeigt, dass 65% weniger Brustkrebs mit Exemestan-Prophylaxe auftreten. Es war eine breit angelegte Phase III Studie der kanadischen NCIC Clinical Trial Group, die aufzeigt, dass Exemestan Brustkrebs bei Frauen in der Menopause drastisch verhindern kann. Prof. Dr. Paul E. Gross, Harvard Medical School und Massachusetts General Hospital Cancer Center präsentierte die Daten des Mammary Prevention Trial-3 (MAP.3.) Die Experten sind sich einig; damit ist ein vielversprechender neuer Weg in der Brustkrebsprävention aufgezeigt worden (Abb. 3). Dass die Antiöstrogene Tamoxifen und Raloxifen Behandlung bei Brustkrebspatientinnen zwar anerkannt ist, aber wegen den unangenehmen Nebenwirkungen bei Hochrisiko Patientinnen nicht gut akzeptiert wird, ist bekannt, so ist der Wunsch nach einer sicheren Alternative gross. Exemestan ist neben Letrozol und Anastrozol einer der Aromatasehemmer Prof. Gross führte aus: Aromatasehemmer sind Tamoxifen bei frühem Mamma-Ca deutlich überlegen; dies vor allem bei der Verhütung von neu auftretenden Ca in der kontralateralen Brust, auch weil Exemestan weniger Knochenverlust verursacht und damit zum Mittel der ersten Wahl für diese Mamma-Ca Präventions-Studie wurde.

krebs im späten Stadium und mit der BRAF Mutation V600E teil, welche bei 40%–60% der Melanome auftritt (Abb 2).

### T-Zellen werden durch Antigen 4 ausgebremst

Mit Ipilimumab ist ein moderner monoklonaler Antikörper einer neuen Klasse entwickelt worden, welcher T-Zellen aktiviert, die die Tumorzellen zerstören. Ipilimumab hat als Ziel das zytotoxische T-Lymphocyten assoziierte Antigen 4, das wie eine Handbremse auf die T-Zellen wirkt. Ipilimumab löst diese Bremse, die T-Zellen können dann die Tumorzellen attackieren.

Das Immunsystem ist ein „lebendiges Medikament“ und fähig, sich selbst an Veränderungen des Tumors zu adaptieren, führte Dr. Wolchok aus und meinte, dass deshalb verschiedene Patienten so gut auf die Therapie angesprochen haben und weit über den Follow up hinaus bislang bis zu vier Jahren überlebt haben. In dieser Studie wurden keine Darmperforationen oder Hypophysitis beobachtet. Auch Todesfälle traten im Zusammenhang mit Ipilimumab nicht auf. Die Nebenwirkungen waren denjenigen in an-

### NSCLC

Prof. Dr. L. Zhang, Universitätsklinik Guangzhou stellte an der Oral Abstract Session die INFORM-Studie vor und zeigte, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom länger symptomfrei bleiben, wenn sie eine Gefitinib-Dauertherapie erhalten. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) der Intent-to-Treat-Population definiert. In 27 Onkozentren in China wurden zwischen Sept. 2008 und August 2009 insgesamt 296 Patienten für die randomisierte Phase-III-Studie rekrutiert. Im Januar 2011 wurde die Studie abgeschlossen.

Erträgliche Nebenwirkungen: Im Anschluss an die Erstlinienbehandlung wurden Patienten mit Gefitinib n=148, oder Placebo n=148, randomisiert und erhielten 250 mg/tag des Tyrosinkinase-Inhibitors. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) der Intention-to-Treat-Population definiert. Das PFS war entsprechend dem EGFR-Status, der Histologie, Raucherstatus und der Qualität der Ansprechrate der Erstlinienthera-

pie angepasst. Der sekundäre Endpunkt setzte sich zusammen aus dem Gesamtüberleben, der objektiven Ansprechrate, der Kontrollrate, der Symptomverbesserung und der Verträglichkeit.

### **EGFR-Mutation ein echter Vorteil**

70% der Patienten hatten ein Adenokarzinom, 51% hatten nie geraucht und 41% waren Frauen. In der Intention-to-treat-Population verstarben 70 Patienten im Verumarm und 91 unter Placebo. Neun Patienten brachen wegen unerwünschten Nebenwirkungen unter Gefitinib die Studie ab (unter Placebo 2), des weiteren gingen in beiden Armen weitere zwei Patienten aus anderen Gründen verloren, so dass beim Cut-off 67 Patienten im Verum- und 53 im Placeboarm überlebten. Unter Gefitinib betrug die mediane PFS 4,8 vs. 2,6 Monate (HR=0,42; 95% CI 0,32–0,54;  $p<0,0001$ ). Hautirritationen und Durchfall traten als unerwünschte Nebenwirkungen auf, welche aber als leicht bis moderat interpretiert wurden. Die ALT war teilweise erhöht. Prof. Zhang erklärte, dass die Erhaltungstherapie mit Gefitinib im Anschluss an die Erstlinientherapie gut vertragen wurde. Er führte weiterhin aus, dass 70% der Patienten im Gefitinibarm im Stadium IV waren.

Die Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus haben erwartungsgemäss mit einem PFS von 16,6 Monaten am meisten pro-

fitiert, nämlich mit median 6 Monaten gegenüber den EGFR-Mutations-Unbekannten unter Placebo mit nur 2,7 Monaten. Die objektive Ansprechrate betrug in der Intention-to-treat-Population 23,6% unter Gefitinib und 0,7% unter Placebo. In der Diskussion wurde die Frage, welche Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nun eine Erhaltungstherapie erhalten sollten vom Experten wie folgt beantwortet: „Die INFORM-Studie zeigt auf, dass Patienten mit einer EGFR Mutation substanziiell und anhaltend von dem Tyrosinkinase-Inhibitor profitieren – für diese Patienten erwarten wir ein verlängertes PFS“

### **Kombination von Bevacizumab plus Erlotinib bei NSCLC in Firstline so gut wie Chemotherapie?**

Die Schweiz. Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung meint, dass die Kombination von Bevacizumab plus Erlotinib gefolgt von der Standardchemotherapie bei fortgeschrittenem Nichtplattenzell-NSCLC machbar sei. Die Standardchemotherapie ist toxisch und ergibt unbefriedigende Resultate, weshalb dringend nach Alternativen gesucht werden muss. Dies aus einer Poster-Präsentation am ASCO, wo die Ergebnisse von 101 Patienten ausgewertet wurden.

▼ Eleonore E. Droux