

# WISSEN AKTUELL



ASCOSCOPY in Chicago – Teil 1

## Die Highlights vom ASCO 2012

Prof. Dr. med. Richard Herrmann, Universitätsspital Basel, moderierte am 4. Juni 2012 in Chicago, ein „Swiss Experten Panel“, in welchem die ASCO-Highlights vor Ort zusammengefasst wurden – selbstredend von entsprechenden Schweizer Onkologen der verschiedenen Tumorgebiete. Hier in Teil 1 eine Auswahl der präsentierten Studien.

### 1. Gastrointestinale Tumore

PD Dr. med. Arnaud Roth, Universitätsspital Genf präsentierte die Daten der TML-Studie, einer Phase III-Intergroup-Studie mit Bevacizumab plus Chemotherapie nach erster Progression bei Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom nach Vorbehandlung mit Bevacizumab plus Chemotherapie. 820 Patienten erhielten nach Chemotherapie plus Bevacizumab nach Krankheitsprogression und einer Bevacizumab-Pause von weniger als 3 Monaten entweder eine erneute Bevacizumab-kombinierte Chemotherapie oder Chemotherapie allein. Die erneute Gabe von Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verbesserung von Gesamtüberleben (11,2 vs 9,8 Monate) und progressionsfreiem Überleben (5,7 vs 4,1 Monate).

Was lehrt uns TML weiter? Die Studie bekräftigt die eingeschränkte Nützlichkeit von Registern. Im Hinblick auf Interventionen und Outcomes:

► BRITE findet OS 9,5 vs. 19,2, TML: 9,8 vs. 11,2. Die BRITE Resultate konnten nicht repliziert werden. Die Publikation könnte als Beispiel für die Fallstricke von Registerdaten zitiert werden.

Eine weitere wichtige Studie ist die Phase III-Studie CORRECT (Colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy).

In dieser Studie wurden Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) untersucht, deren Erkrankung auch nach Behandlung mit den zugelassenen Standardtherapien weiter fortgeschritten war. Die Studie verglich Regorafenib, einen Multikinase Inhibitor, welcher gegen verschiedene Signalwege gerichtet ist, mit Placebo. Die CORRECT-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, sowie den sekundären Endpunkt einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (viermal länger als bei den Patienten in der Placebo-Gruppe). Die erhobenen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit im Regorafenib-Arm entsprachen den Erwartungen. Neue oder unerwartete Toxizitäten traten nicht auf.

Regorafenib ist noch nicht zugelassen, es wird aber demnächst im Universitätsspital Genf für Studien zur Verfügung stehen.

ABB. 1 CORRECT: Überleben Regorafenib vs Placebo

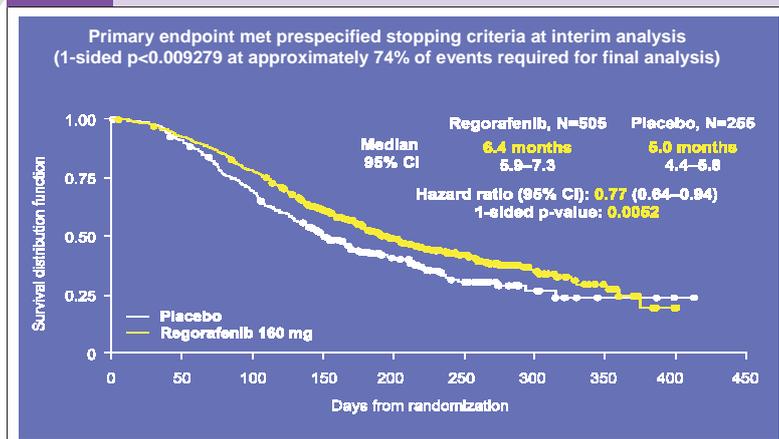
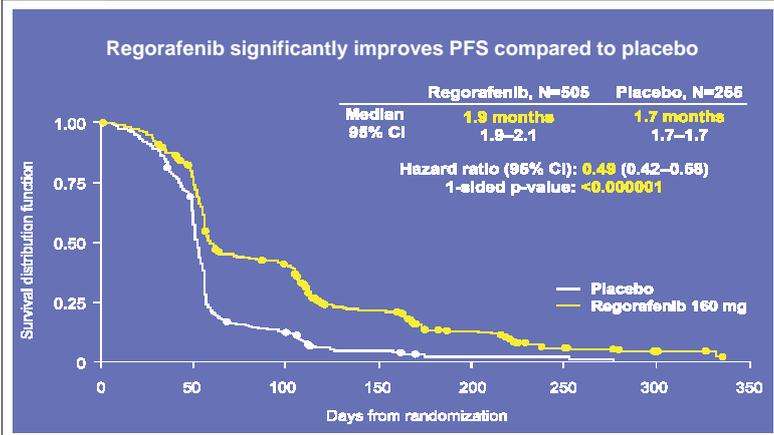


ABB. 2 CORRECT: Regorafenib verbessert PFS vs Placebo



Die Effekte einer Vortherapie mit Bevacizumab auf das Outcome wurden in der VELOUR-Studie untersucht. Afibercept und FOLFIRI bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom nach Versagen unter Oxaliplatin Afibercept plus FOLFIRI weist eine bessere Effektivität auf als FOLFIRI plus Placebo mit einem Trend zu besserem Überleben in der Second-line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) nach Bevacizumab-FOLFOX. Das Ansprechen mit Afibercept plus FOLFIRI betrug 11,7% nach Vortherapie mit B-FOLFOX vs 8,4% mit FOLFIRI allein. Patienten, die kein Bevacizumab erhalten hatten, wiesen ein Ansprechen von 23,3% (12,4% im Kontrollarm) auf. Das PFS betrug unter Afibercept 6,7 vs 3,9 Monate (Placebo) bei Vortherapie mit Bevacizumab.

Afibercept wies einen Trend hin zu günstigerem Gesamtüberleben (OS), wenn eine vorherige Therapie mit Bevacizumab erfolgt war (OS  $p=0,7231$ ; PFS  $p=0,6954$ ). Patienten ohne Bevacizumab first-line wiesen ein Gesamtüberleben von 13,9 unter Afibercept-FOLFIRI vs 12,4 Monate im Kontrollarm auf. Afibercept ist nach Vortherapie mit Bevacizumab-FOLFOX wirksam.

Die Inzidenz der behandlungsassoziierten Adverse-Events war vergleichbar mit derjenigen der Gruppe von Patienten, die zuvor bereits Bevacizumab als Erstlinientherapie erhalten hatten (Hypertonie Grad 3 und 4 bis 16,4% nach Vortherapie mit Bevacizumab).

Die Resultate deuten darauf hin, dass die Beibehaltung der Anti-Angiogenese von der Erstlinien- zur Zweitlinientherapie in Betracht zu ziehen ist. Die Resultate weiterer Studien werden dringend erwartet (SAKK 41/06).

► Eine weitere Studie bei fortgeschrittenem Oesophagus-Magen-Karzinom ist die randomisierte Multicenter-Studie REAL3. In REAL3 wurde Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabine (EOX) (Arm A) mit Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine und zusätzlich Panitumumab verglichen.

Probleme ergaben sich dabei mit Oxaliplatin, ähnlich wie bei der OPUS-Studie. Die Schlussfolgerungen waren: Schlechter als eine negative Studie. Es wird empfohlen abzuwarten bis die Resultate der erweiterten Cisplatin-Xeloda-Cetuximabstudie vorliegen.

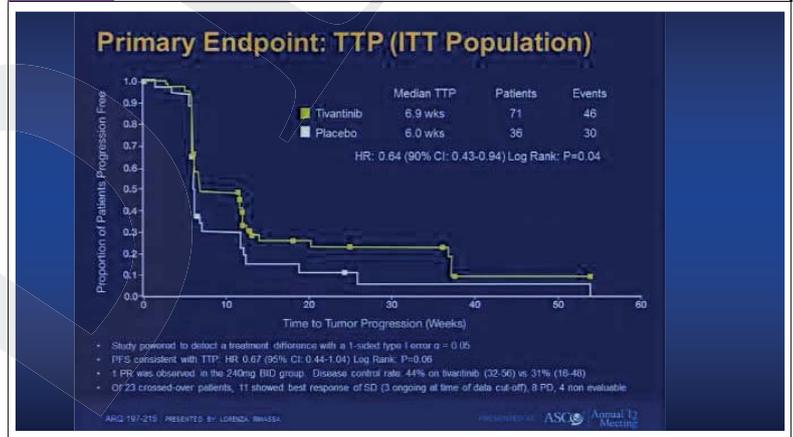
► Ferner wurde eine Untersuchung von MET-Pathway Biomarkern, in einer Phase II-Studie mit Rilotumumab oder Placebo in Kombination mit Epirubicin/Cisplatin/Capecitabine bei Patienten mit

lokal fortgeschrittenem metastasierendem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs vorgestellt. Rilotumumab ist ein Prüfpräparat, bestehend aus einem voll humanen monoklonalen Antikörper gegen MET. Rilotumumab hemmt den MET-Signalweg.

In dieser explorativen Analyse, verbesserte die Zugabe von Rilotumumab mit einer Chemotherapie bei Patienten mit Magen-Tumoren mit hoher Met Expression das mediane Gesamtüberleben von 5,7 Monaten auf 11,1 Monate (HR=0,29, 95 Prozent CI, 0,11 bis 0,76). Dagegen zeigte der Zusatz von Rilotumumab zur Chemotherapie bei Patienten mit Magen-Tumoren mit niedriger MET-Expression einen Trend zu ungünstigem OS (-4,34 HR=1,84, 95 Prozent KI, 0,78-4,34). „Diese Daten sind die Ersten, die einen potentiellen Biomarker für die Behandlung mit Rilotumumab bei Magenkrebs, die zweithäufigste Ursache der durch Krebs verursachten Todesfälle weltweit, nachweisen“, sagte Michael Severino, MD, Senior Vice President, globale Entwicklung und Corporate Chief Medical Officer bei Amgen.

► In einer Phase II-Studie wurde Tivantinib (ARQ 197) vs Placebo bei Patienten mit Hepatozellärem Karzinom (HCC) bei denen die systemische Therapie nicht erfolgreich war, untersucht. Der primäre Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) ist in der Abb. 3 wiedergegeben:

ABB. 3 Tivantinib im Vergleich zu Placebo bei HCC



In der Gruppe mit hoher MET-Expression waren sowohl die TTP (mediane TTP 11,7 vs 6,1 Wochen) als auch das Gesamtüberleben (7,2 vs 3,8 Monate) unter Tivantinib gegenüber Placebo signifikant besser.

► MET Überexpression ist mit Metastasierung und verkürztem Überleben bei hepatozellärem Karzinom assoziiert. MET-Aufregulation ist bei Resistenz gegen VEGF gezielte Therapien impliziert. Cabozantinib ist ein potenter MET- und VEGF-Inhibitor. In einer Phase II-Abbruch-Studie wurde Cabozantinib (XL 184) beim hepatozellulären Karzinom untersucht.

Zusammenfassend zu den Untersuchungen über cMET meinte Prof. Roth, dass sie möglicherweise in den nächsten Jahren wichtige Marker für die Voraussage bei gastrointestinalen Tumoren werden. Er bittet alle Gastroenterologen entsprechendes Probenmaterial bei hepatozellulären Karzinomen zu sammeln.

## 2. Thorax-Highlights

Einen Überblick über die ASCO-Highlights auf dem Gebiet der Thorax-Tumoren wurde von **Prof. Dr. med. Miklos Pless**, Kantonsspital Winterthur, präsentiert. Er stellte zunächst fest:

1. ASCO 2012 brachte nichts Wesentliches auf diesem Gebiet
2. Translationswissenschaft wird immer wichtiger  
Vielversprechendes für EGFR und EML4-ALK?  
Betroffen sind weniger als 20% Lungenkrebs-Patienten
3. Nur wenige Präsentationen, die für unsere tägliche Arbeit relevant sind.

Prof. Pless präsentierte folgende Studienübersichten:

1. FASTACT-2
2. Selumetinib (SEL) mit Docetaxel (DOC)
3. Paramount

INTACT 1&2, TALENT UND TRIBUTE Studien zeigen keinen Nutzen einer Chemotherapie mit EGFR-TKI bei Patienten mit wt Tumoren.

➤ FASTACT-2 ist eine randomisierte prospektive, Placebo kontrollierte Phase III-Studie zu Erlotinib plus Gemcitabin/Cisplatin bei fortgeschrittenem NSCLC als Erstlinienstudie. FASTACT 2 ist eine Nachfolgestudie von FASTACT 1.

Eine weitere doppelblind randomisierte Phase II-Studie untersuchte Selumetinib (SEL) und Docetaxel (DOC) plus Placebo als Zweitlinien-Behandlung bei fortgeschrittenem KRAS mutiertem NSCLC:

Der Hintergrund war, dass 20% aller NSCLC KRAS-Mutationen aufweisen. Bis heute gibt es keine effektive Therapie für diese Mutation – Selumetinib (AZD 6244) ist ein MEK1/2 Inhibitor (downstream of RAS).

Die Studie war eine randomisierte Phase II-Studie als Zweitlinien-Therapie mit Selumetinib plus Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) versus Placebo plus Docetaxel.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das mediane Gesamtüberleben war in der Selumetinib-Gruppe 9,4 Monate versus 5,2 Monate.

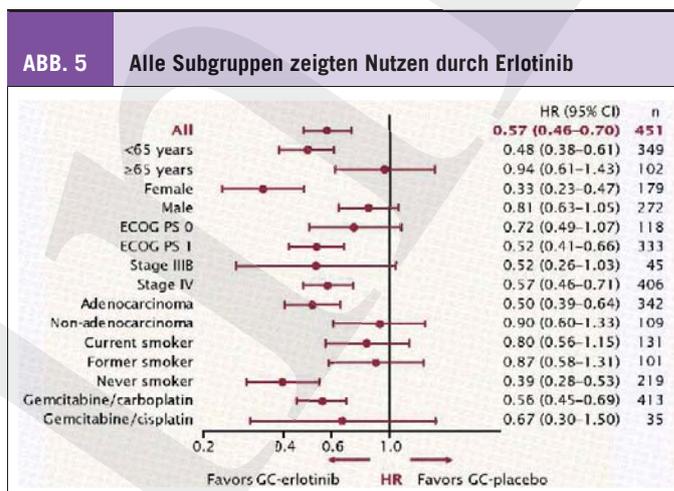
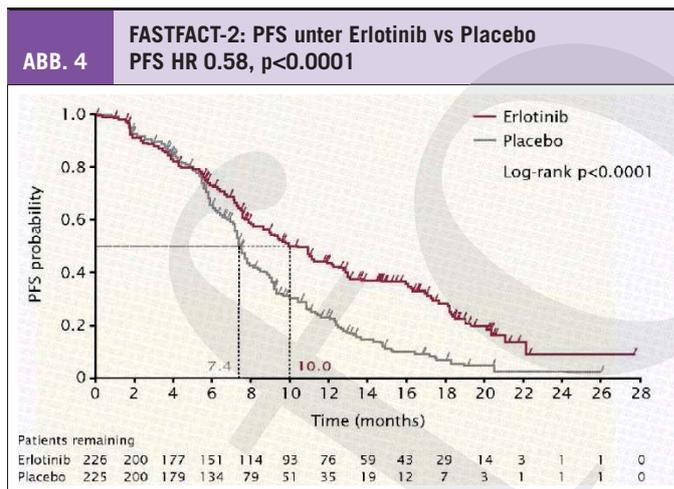
Diese Studie war eines der grossen Highlights:

- erstes Medikament, welches Aktivitäten gegen KRAS-Mutation beim NSCLC zeigt
- jedoch toxisch
- Es bleibt unklar, warum KRAS-mutierte Patienten mit Docetaxel allein so schlechte Resultate zeigen → weitere Phase III-Studien sind nötig!

Bislang war nicht bekannt, wie Patienten mit NSCLC, Performance Status 2 zu behandeln sind. Einzelbehandlung (Vinorelbine oder Gemcitabine) oder Doppeltherapie? Zur Klärung dieser Frage untersuchte eine Phase III-Studie Pemetrexed (P) randomisiert versus Carboplatin + Pemetrexed (CP) bei Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC und Performance Status 2. Das PFS betrug in der P-Gruppe 3,0 Monate vs 5,0 in der CP Gruppe. Der Prozentsatz PFS nach 12 Monaten war 4% in der P-Gruppe vs 18% in der CP Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,46 (0,34–0,63); p<0,001. Das Gesamtüberleben stieg von 5,6 Monaten in der P-Gruppe auf 9,1 in der CP-Gruppe. Der neue Standard bei NSCLC bei Betagten und bei PS2 ist die Doppeltherapie.

➤ Die PARAMOUNT-Studie:

Die Induktionstherapie bestand aus einer Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> und Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, Wiederholung Tag 22 für 4 Zyklen. Darauf wurden die Patienten, die nicht



progredient waren, randomisiert in einen Beobachtungsarm (alle 6 Wochen klinische und bildgebende Kontrollen sowie eine Placebo-Infusion) oder in den experimentellen Arm, der aus einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen bestand. Die Therapie wurde bis zur Progression appliziert.

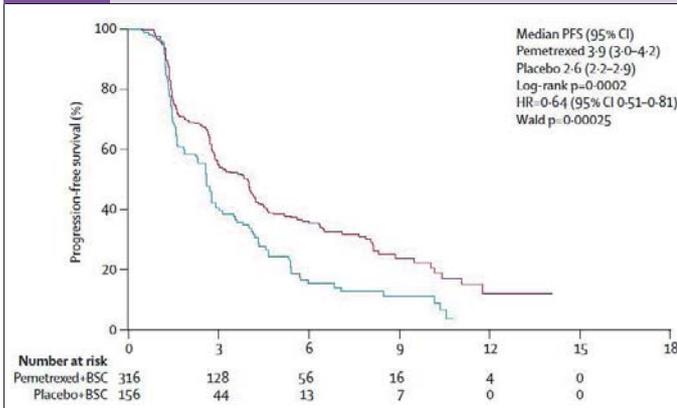
1022 Patienten wurden für die Studie gescreent, 939 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 57% randomisiert (539), die Randomisierung wurde 2:1 experimenteller Arm vs. Kontrollarm vorgenommen. Von den randomisierten Patienten hatten 46% eine komplette oder partielle Remission (CR/PR), der Rest eine stabile Erkrankung (SD).

Das von den Studienärzten gemessene progressionsfreie Überleben (PFS) ab Randomisierung betrug im Kontrollarm 2,8 Monate, im experimentellen Arm 4,1 Monate (Unterschied von 1,3 Monaten). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant, die Hazard-Ratio betrug 0,62. In einer unabhängigen Analyse des PFS ergaben sich ähnliche Ergebnisse, das PFS im experimentellen Arm betrug 3,9 Monate, im Kontrollarm 2,6 Monate, so dass der Unterschied erneut 1,3 Monate betrug und die Hazard-Ratio bei 0,64 lag.

Das PFS ab Beginn der Erstlinientherapie wurde ebenfalls mitgeteilt und betrug 6,9 Monate im experimentellen Arm und 5,6 Monate im Standardarm.

Überlebensdaten liegen noch nicht vor. Für die Interpretation der Überlebensdaten wird entscheidend die „post-study“-Therapie sein. Hier erhielten nach vorläufiger Analyse lediglich 60% der Patienten eine weitere Therapie.

ABB. 6

**Paramount, PFS unter Pemetexed vs Placebo primary endpoint (PFS)**

Die Lebensqualität, die in beiden Armen gemessen wurde, sowie die „patient-related“ Outcomes, waren identisch. Der Anteil von AE's (Adverse Events) Grad 3/4 betrug im experimentellen Arm 4,2%, im Kontrollarm 0,6%.

### 3. Urogenital-Tumoren

**Dr. med. Richard Cathomas, Chur**, präsentierte die Highlights auf dem Gebiet des Nierenzell- und des Prostata-Karzinoms.

#### Nierenzell-Karzinom:

Tivozanib im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom. Resultate einer randomisierten, Open-label, Multizenterstudie.

Tivozanib ist ein neuer Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der potenter und selektiver gegen VEGFR 1,2,3 gerichtet ist und eine lange Halbwertszeit hat. Diese Phase III Studie randomisierte 516 Patienten (metas. hellzelliges NierenzellCa, 70% ohne Vorbehandlung, 30% vorher Interferon) für Tivozanib oder Sorafenib (Nexavar). Tivozanib zeigte ein signifikant verbessertes PFS (11.9 vs 9.1 Monate) und bessere Ansprechrate (33% vs 23%) im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich Toxizität zeigte Tivozanib eine deutliche Reduktion von Hand-Fuss Syndrom, Diarrhoe, Fatigue und Myelosuppression. Dafür kam es vermehrt zur art. Hypertonie. Tivozanib ist somit eine weitere Therapiemöglichkeit in der Erstlinienbehandlung beim hellzelligem Nierenzellkarzinom. Vergleiche zu den aktuellen Therapiestandards Sunitinib und Pazopanib liegen aber nicht vor. PISCES (Patiente-Präferenz zwischen Pazopanib und Sunitinib). Resultate einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase II Studie bei Patienten mit metastatischem Nierenzell-Karzinom.

In dieser Studie wurden Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zuerst für 2 Zyklen mit Sunitinib und dann für 2 Zyklen mit Pazopanib behandelt (oder umgekehrt). Nach 22 Wochen wurden die Patienten (total 168 randomisiert) vor Erhalt der CT Befunde 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 geringere Müdigkeit.

#### Prostata-Karzinom:

Intermittierende (IAD) versus kontinuierliche Androgenblockade bei Hormon-sensitivem metastatischem Prostata-Karzinom. Resultate einer internationalen Phase III Studie.

Die vorliegende Studie ist die erste grosse Studie bei ausschliesslich metastasierten Prostata-Karzinom Patienten. Von initial 3040 eingeschlossenen Patienten wurden 1535 randomisiert (PSA < 4.0 nach 7 Monaten Therapie) zu intermittierender (IAD) oder kontinuierlicher (CAD) Androgenblockade. Primärer Endpunkt war „non-inferiority“ von IAD gegen CAD definiert als Hazard ratio  $\leq 1.2$ . Die Resultate zeigen dass IAD nicht „non-inferior“ ist, die obere Grenze der HR war 1.24. In absoluten Zahlen war das mediane Ueberleben mit CAD 5.8. Jahre und mit IAD 5.1 Jahre. Demgegenüber war aber die Lebensqualität unter IAD leicht besser.

#### Neues Antihormon Enzalutamid:

Enzalutamid ist ein Androgenrezeptor-Blocker, der im Gegensatz zu Flutamid oder Bicalutamid nicht die Wanderung des Rezeptors in den Zellkern und damit die Bindung an die DNA fördert. Dadurch kommt es weniger oder nicht zu einer Teilwirkung am Rezeptor, die u.a. für die Resistenzentwicklung auf die bisherigen Blocker verantwortlich gemacht wird.

Abirateron – ein selektiver Inhibitor des Cyp17A1-Enzyms, welches Schritte in der Androgen (Testosteron)- und Estrogen-Biosynthese katalysiert. Dadurch senkt es die Hormonproduktion in den Hoden, der Nebenniere und der Prostata.

In der Studie COU-AA-302 wurde berichtet, dass Abirateron die Zeit bis zum Krankheitsfortschreiten und bis zur Notwendigkeit einer Chemotherapie um ca. 6 Monate verlängern kann (Ryan et al., ASCO, LBA 4518).

#### Die Konklusionen zu den Studien zum Prostata-Karzinom sind:

- ▶ Intermittierende Androgenblockade in der metastasierten Erkrankung ist der kontinuierlichen Androgenblockade mit einigen Einschränkungen nicht unterlegen
- ▶ Enzalutamid (MDV3100) ist eine neue gut verträgliche und wirksame Behandlungsoption bei Post-Docetaxel metastastischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom. In der Schweiz ist es noch nicht verfügbar.
- ▶ Das metastatische kastrationsresistente Prostatakarzinom sollte mit Abirateron behandelt werden. Die derzeitige Schweizer Registrierung ist für Post-Docetaxel-Patienten

### 4. Gynäkologische Tumore

Die hervorstechenden Resultate auf diesem Gebiet wurden von **Frau Prof. C. Sessa, Bellinzona**, präsentiert.

#### Neue Resultate beim Ovarialkarzinom mit wöchentlichem Regime:

Das Langzeit-Follow-up einer randomisierten Studie zum Vergleich von konventioneller Paclitaxel- und Carboplatin-Therapie mit dosisdichter wöchentlicher Paclitaxel- und Carboplatin-Gabe bei Frauen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom.

Die Update-Daten der japanischen JGOG 3016-Studie erhärten, dass Carboplatin (kombiniert mit wöchentlich Paclitaxel) signifikant besser ist als die Standardtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel alle 21 Tage. Sowohl das PFS (28 vs 17,2 Mte;  $p=0,0015$ ) als auch das 3 Jahres-Gesamtüberleben (72,1 vs 65,1%;  $p=0,032$ ) schneidet besser ab. Dies gilt sowohl für Patienten nach optimaler oder suboptimaler Debulking-Operation (1cm). Der histologische Subtyp spielt aber eine grosse Rolle. Der Profit durch wöchentlich Paclitaxel ist nur bei serösen Karzinomen, aber nicht bei mucinösen Karzinomen und Clear-Cell-Karzinomen zu sehen. Die Nebenwirkungsrate ist bis auf eine höhere Anämierate im wöchentlich Paclitaxel-Arm vergleichbar, insbesondere ist die Rate an Neurotoxizitäten nicht signifikant unterschiedlich.

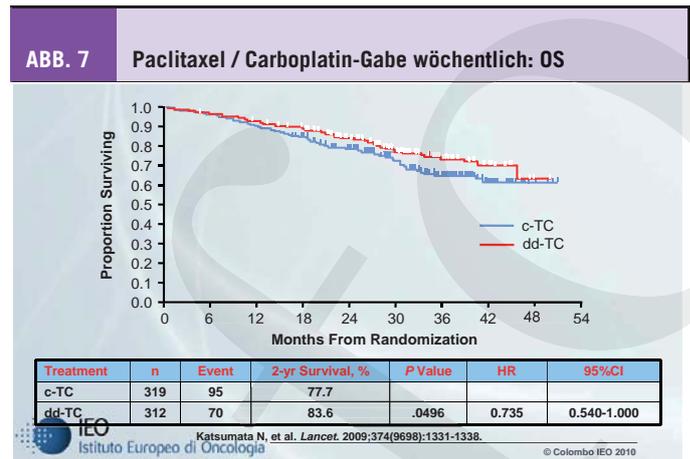
**AURELIA-Studie:**

Fortgeschrittener Eierstockkrebs ist eine aggressive Erkrankung, die leider bei vielen Frauen auch nach der Erstbehandlung weiter fortschreitet. Bei einigen wird die Erkrankung später resistent gegen eine platinbasierte Chemotherapie. Für diese Frauen stehen nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die AURELIA-Studie ist die erste Phase III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Avastin zusätzlich zur Chemotherapie bei Frauen mit vorbehandeltem (rezidivierendem) platinresistentem Eierstockkrebs.

Unter der Behandlung mit Avastin in Kombination mit Chemotherapie (wöchentlich Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin) hatten die Patientinnen ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,7 Monaten, verglichen mit 3,4 Monaten bei Frauen, die nur eine Chemotherapie erhielten.

Ausserdem war bei ihnen die Rate der schrumpfenden Tumoren (objektive Ansprechrte, ORR) signifikant höher als bei Frauen, die nur eine Chemotherapie erhielten (30,9 Prozent gegenüber 12,6 Prozent,  $p = 0,001$ ).

AURELIA ist die vierte Phase III-Studie mit Avastin bei Eierstockkrebs (nach GOG 0218, ICON7 und OCEANS), die zeigt, dass Avastin zusätzlich zur Chemotherapie die Zeit, während der die



Erkrankung sich bei den Frauen nicht weiter verschlimmert, signifikant verlängerte.

**Konklusionen aus AURELIA:**

- ▶ Das primäre Ziel (PFS) wurde erreicht: HR 0,48 ( $p=0,001$ ) zu Gunsten von Bevacizumab
- ▶ Signifikante Verbesserung des ORR: 30,9% vs 12,6% ( $p=0,001$ ) durch RECIST und/oder CA-125
- ▶ Das Sicherheitsprofil von Bevacizumab war mit früheren Erfahrungen konsistent (Hochrisikopatientinnen für eine GI-Perforation waren von der Studie ausgeschlossen) Bevacizumab kombiniert mit Chemotherapie sollte als neue Standard-Option in der Behandlung eines Platin-resistenten Ovarialkarzinoms in Erwägung gezogen werden.

▶ Eleonore E. Droux

**ANKÜNDIGUNG**



**Vol. 2 – Ausgabe 4 – August 2012**

**Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?**

- FORTBILDUNG** Pankreas-, Gallenwege- und Lebertumore
- MEDIZIN FORUM** Moderne Thorax-Onkologie  
Melanom: Aktuelle Therapieoptionen
- KONGRESS** Highlights vom ASCO – Teil 2