

**Neues von der Jahrestagung der
Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO)
2008**

Priv. Doz. Dr. med. Rudolf Schmits

Praxis für Hämatologie und Onkologie- Saarbrücken
Dr. G. Jacobs, Prof. Dr. H. Daus, Priv. Doz. Dr. R. Schmits

und

Klinikum Saarbrücken

**Jahrestagung der
Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO)
30.05.- 03.06.2008 Chicago**

Mehrere tausend wissenschaftliche Beiträge

neue Erkenntnisse über

Tumorentstehung

Tumorausbreitung

Behandlung

- viele neue Ansätze

- klinische Studie

- Wirkung / Nebenwirkung

Langzeitauswirkungen

“Leben mit einer Tumorerkrankung“

ASCO 2008

Viele neue Substanzen

small molecules Inhibitoren von Serin / Threonin- Kinasen

- nicht immer sehr spezifisch
- meist p.o. aufzunehmen
- kurze Halbwertszeit

Antikörper oder *Fusionsproteine* gegen Oberflächenrezeptoren

- spezifisch (nur Zellen, die die Zielstruktur tragen)
- nur i.v. oder s.c. zu verabreichen
- lange Halbwertszeit (mehrere Wochen)

ASCO 2008

Viele neue Substanzen

mit vermutlich guter Wirksamkeit auch bei seltenen,
bisher medikamentös kaum behandelbaren Tumorentitäten (Sarcome, Melanome,...)

Bisher nur in Phase I (Dosisfindungs- und Toxizitätsprüfung)

oder Phase II (Dosisfindungs- und erste Wirksamkeitsprüfung)

*Phase III-Studien zur Prüfung einer Verbesserung der
bisherigen Standardtherapie stehen meist noch aus.*

ASCO 2008

Bei wem wirkt welches Medikament bzw. welche Kombination ?

viele der neuen Substanzen helfen 10-20 % der Patienten, aber wem?

- jedem alles zu geben schädigt auch viele !

- jedem alles zu geben wäre unbezahlbar !

*erforderlich sind mehr Daten zur individuellen Tumorbilogie und Genetik
und deren prospektive Untersuchung in Studien*

==>> individualisierte optimale Therapie

Multiples Myelom

Amerikanische Studie , 445 behandlungsbedürftige Patienten

Gruppe 1 (RD)
Lenalidomid d1-21 +
Dex 40mg
d 1-4, 9-12, 17-20

Gruppe 2 Rd)
Lenalidomid d1-21 +
Dex 40 mg
d 1, 8, 15 , 22

Nach 4 Monaten Entscheidung über geplante Transplantation (höhere PR Rate in RD, aber auch deutlich mehr Toxizität)

SCT ==>

29%

31%

Von den transplantierten P. waren nach 1 Jahr 99 % und nach 2 Jahren 94 % am leben.
Kein Unterschied zwischen der hoch-Dosis- und niedrig-Dosis Dexamethason-Gruppe

Behandlung über mehr als 4 Monate

	n=91	n=120
OS (1-Jahr)	96 %	99 %
OS (2-Jahr)	80 %	91 %

Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist besser als mit hochdosis Dex.

Prostata-Karzinom

Avastin plus Thalidomid plus Docetaxol bei HRPC

58 P., wenig Toxizität, 90% PSA Abfall, Median TTP 18,2 M

Ning et al. ASCO 2008 # 5000

==> Ergebnisse der laufende Studie (USA, Canada, Europa)

mit über 1000 Patienten

Docetaxol vs. Docetaxol + Bevacizumab abzuwarten

Seminom (bestimmter Hodentumor)

MRC / EORTC-Studie, 1447 P. im Stadium I, 3:5 Randomisation

Adjuvant nach Operation; Mediane Beobachtung 6,5 Jahre

	Gruppe 1	Gruppe 2	
	Carboplatin 1 Zyklus AUC 7	Bestrahlung	
5- Jahres RFR	95 % volle Dosis 96,1 %	96 %	
zweit Seminom	2	15	p=0,03

Ein Zyklus Carboplatin ChTh ist gleich wirksam wie eine Nachbestrahlung
Tumoren über 4 cm Durchmesser haben eine höhere Rezidivrate, hier wäre wohl eine höhere Dosis Carboplatin sinnvoll.

Magen-Karzinom

Adjuvante Therapie bei initialem Serosabefall (T3)

	Gruppe 1	Gruppe 2	
	OP	OP + DDP i.p.	
4 w post-OP		MMF 1x	
6 w post-OP	MMC, q=4 w, x2 + Doxifluridin tägl. p.o.für 3 m	DDP i.v., q=4w, x6 Doxifluridin tägl. p.o.für 12 m	
Med. follow up 3,5 Jahre			
3 Jahres PFS	50,0 %	60,2 %	p=0,006
3 Jahres OS	59,6 %	71,2 %	p= 0,021

==> Unklar ob besser als ChTh vor und nach der Operation (MAGIC-trial)

Pankreas-Karzinom

CONKO-001: Adjuvante Chemotherapie (nach Operation)

368 Patienten- randomisiert

	Gruppe 1	Gruppe 2	
	Gemcitabin d 1,8,18; q=28 d, x6	Beobachtung	
Medianes DFS	6,9 m	13,4 m	p< 0,001
medianes OS	20,2 m	22,8 m	p=0,005
3-Jahres Überleben	36,5 %	19,5 %	
5-Jahres Überleben	21,0 %	9,0 %	

In allen Subgruppen (Tumorgröße, -ausdehnung, LK-Befall und resektionsstatus) findet sich ein Vorteil für die Gemcitabin- behandelte Gruppe

Pankreas-Karzinom

CONKO-03: Patienten mit Gemcitabin refraktärem Pankreas Ca

168 Patienten- randomisiert

Gruppe 1

**5-FU /Leukovorin
d 1,8,15; 22**

13 w

Gruppe 2

**5-FU /Leukovorin + Ox
d 1,8,15; 22 , Ox d 8,22**

26 w

medianes OS

Nach Gemcitabin Therapieversagen stellt 5-FU + Leukovorin + Oxaliplatin noch eine Möglichkeit bei guter Verträglichkeit die Lebenszeit zu verlängern

Metastasiertes Kolonkarzinom

1990: Mittlere Überlebenszeit ohne ChTh ~6-9 Monate mit ChTh ~ 9-12 Monate

(Leber-) Metastasenoperation:

Gleichzeitige Diagnose von Metastasen mit dem Primärtumor:

keine/seltene Indikation /Möglichkeit zur Operation der Metastasen

Spätere Metastasen: >1-2 Jahre nach der Primärtumor:

Leber plus andere Organe: keine OP

einzelne kleine Lebermetastasen, auf einen Lappen begrenzt

(30% der >P. mit nur Leber-Metastasierung; OP-

von den operierten etwa 20 - 30 % Langzeitüberlebende

Colorectal Cancer Liver Metastases

RESECTION: The Gold Standard

<u>Study</u>	<u># pts</u>	Survival	
		<u>5-yr</u>	<u>Median</u>
Hughes 1988	859	33%	
Nordlinger 1996	1568	28%	
Fong 1999	1001	36%	42 mo
Scheele 2001	597	33%	32 mo

Metastasiertes Kolonkarzinom

2008:

Multimodale Konzepte: Okologen, interventionelle Radiologen und Chirurgen

ChTh: 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin und Irinotecan

Antikörper: Bevacicumab, Cetuximab

(RFA)

Mit modernen ChTh (+ Ak) Therapien in 40-60% der P. deutliche Tumorrückbildung

16-25% der primär nicht resektablen Lebermetastasen werden durch ChTh (+AK) resektabel

5-Jahre Überleben: 35%

Auch bei bildgebend kompletter Remission in 86-93% der resezierten Präparate Tumorzellen

PET: Fuggibaboudit! (Steven A. Curly- Chirurg AD Anderson Cancer Hospital at ASCO 2008)

Metastasenoperation: wenn immer möglich! Und vorher ChTh (+AK) !

Metastasiertes Kolonkarzinom

2008:

Multimodale Konzepte: Okologen, interventionelle Radiologen und Chirurgen

gezielte Lebervenenverengung befallener Lebersegmente

--> Vergrößerung der nicht Metastasen befallenen Leberlappen/-segmente

oder mehrmalige Leberteilresektionen

evtl. auch Resektion von anderen Metastasen wie einzelne Lungenherden möglich/sinnvoll

Mediane Überlebenszeit 20- 30 Monate, mit > 30 % 5-Jahres Überlebensrate

Modern Era Survival Data

Resection of Colorectal Liver Metastases

<u>Study</u>	<u># pts</u>	<u>5-yr</u>
Choti 2002	133	58%
Fernandez 2004	100	58%
Abdalla 2004	190	58%
Pawlik 2005	557	58%

The average is...um... 58%

Kolon - OPUS- Studie

Nur bei wt-KRAS (40-50%) profitieren Patienten von Cetuximab

nur bei wt-KRAS Verbesserung durch Cetuximab -Dosissteigerung

WT-KRAS und Hauttoxizität sind unabhängige prognostische Faktoren

für das Ansprechen auf eine Cetuximab-Therapie

Trend: Bei mut-KRAS Status verschlechtert Cetuximab die Wirksamkeit der ChTh (FolFOX)

=> EMEA hat am 29.05.08 die Zulassung von Cetuximab entsprechend eingeschränkt:

Anwendung nur bei WT-KRAS pos Tumoren

Bronchialkarzinom- NSCLC

FLEX-Studie (weltweit)

1125 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem BC und EGFR-Expression

	Gruppe 1	Gruppe 2	
	Cisplatin + Vinorelbin	Cisplatin + Vinorelbin + Cetuximab	
Medianes Überleben	10,1 M	11,3 M	p=0,044
Caucasier	10,5 M	9,1 M	p=0,002

Signifikanter Überlebensvorteil für P. die auch Cetuximab erhalten haben, aber sehr hoher finanzieller Aufwand

»»»» Suche nach prädiktiven Faktoren für ein zu erwartendes Ansprechen auf Cetuximab: KRAS,...

Mamma-Karzinom- Adjuvant

ABCSG-12; Österreichische Studie, 1801 prämenopausale Patientinnen, Stadium I,II, <10 pos LK; ER/PR hoch pos

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Goserelin + TAM	Goserelin + TAM	Goserelin + Anastrozol	Goserelin + Anastrozol
+Zolendronat 4mg i.v. , q=6 m	-----	+Zolendronat 4mg i.v. , q=6 m	-----

} 3 Jahre

Mediane Beobachtungszeit 60 M; Gesamt: 94% DFS, 98,2% OS

==>> Kein Unterschied zwischen Tamoxifen und Anastrozol

==>> Signifikante Vermindert der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit in der Zolendronat-Gruppe.
p=0,015

Mamma-Karzinom

Kanadische Beobachtungsstudie, 512 Patientinnen, T1-3, N0-1, Mo

Einfluß des Vit- D Serumspiegels auf das Überleben

(Vit-D ist (auch) an der Zell-Zyklus-Regulation und Apoptose beteiligt)

Mittlere Beobachtungszeit 11.6 Jahre

Vit D	Mangel	Unzureichender Spiegel	Ausreichender Spiegel
	<50 nmol/l	50-72 nmol/l	>72 nmol/l
HR	1,94 (1,16-3,25)	1,37 (0,80-2,33)	1
5 Jahres OS	82 %	85 %	88 %
10 Jahres OS	69 %	79 %	83 %

Vit D3 über 374 nmol/l gilt als toxisch

Niedriger Vit D Serumspiegel war verbunden mit jüngerem (prämenopausalem Alter, höherem Tumrgrading, hohem BMI, hohem Insulinspiegel (alle p<0,03), wenig Aufnahme von Retinol, Vit. E, Getreide und Alkohol (alle p<0,02)

Chemotherapie und körperliche Ertüchtigung

58 Patienten mit Leukämien oder Lymphomen
aggressive ChTh, teils Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation

Gruppe A: Physiotherapie

Gruppe B: 5 Tage / Woche Sport: (10 min Aufwärmen, 30-40 min Aerobic
und Muskeltraining (Bauch, Bein Po))

Sport hatte keinen Effekt auf Infekten, Übelkeit, Erbrechen,...

Aber Sport während der ChTh verbessert:

Fitness

Lungenfunktion

Psychosoziales Befinden

Überleben:	Trainingsgruppe	20 / 28
	Nur Krankengymnastik	15 / 27

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Endometrium Karznom

PORTEC-2 High interm. Risk (Holländische Studie)

(P >60 Jahre, Stage IB,G3; IC,G1-2, IIA, G1-2 o. G3 mit <50% Invasion)

416 Patientinnen

	Gruppe 1	Gruppe 2	
	VBT	EBRT	
	21 Gy in 3 Sitzungen o. 30 Gy LDR)	46Gy in23 Fraktionen	
3 Jahres RFS	89,5 %	89,1%	p00,38
3 Jahres OS	90,4 %	90,8%	p=0,55

Höhere Rate an Lokalrezidiven 8 vs. 2 %in der VBT-Gruppe. Bei gleichen Gesamtergebnisse für Tumorfreiheit und Überleben aber bessere Beurteilung der Lebensqualität in der VBT Gruppe