

KongressSplits

Erstlinientherapie bei Glioblastom

Radiochemotherapie bringt den meisten Nutzen

In der Erstlinientherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom hat sich die Zugabe von Bevacizumab (Avastin®) zur Standardradiochemotherapie als ungünstig erwiesen. Unter dem Studienregime kam es zu mehr Nebenwirkungen, und es wurde kein höheres Gesamtüberleben erreicht.

Das ergab eine Phase-III-Studie, welche von Dr. med. Mark R. Gilbert, Texas, an einer Plenarsitzung an der diesjährigen ASCO-Jahresversammlung vorgestellt wurde. Der VEGF-Hemmer Bevacizumab ist aktuell in den USA und auch in der Schweiz als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem Glioblastom (WHO Grad IV) nach Vortherapie mit Temozolomid indiziert. In der Erwartung auf einen Überlebensvorteil wird Bevacizumab bei ausgewählten Patienten auch schon in der Erstlinientherapie off-label eingesetzt.

PFS zwar besser, OS aber nicht verlängert

In der klinischen Multizenterstudie wurden 637 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nach chirurgischer Behandlung für die Radiochemotherapie (Temozolomid plus Bestrahlung) plus Placebo versus Radiochemotherapie plus Bevacizumab randomisiert. Bei Progression konnten die Patienten auf Placebo respektive Bevacizumab wechseln.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in beiden Studienarmen statistisch nicht unterschiedlich (16,1 Monate unter Pla-

zebo vs. 15,7 Monate unter Bevacizumab). Das mediane PFS war zwar länger im Studienarm (10,7 vs. 7,3 Monate), erreichte aber nicht den definierten Signifikanzlevel. Eine auf molekularen Markern basierte Subgruppenanalyse (MGMT und 9-Gen-Profil) fand keine Subgruppe mit verbessertem Überleben unter Bevacizumab-Zugabe.

Gesamthaft zeigten sich mehr Grad-3- und -4-Toxizitäten unter dem Bevacizumab-Regime, insbesondere Neutropenie, Hypertonie, Thrombozytopenie. Eine weitere Analyse der Lebensqualität, der Symptomlast und der neurokognitiven Funktion favorisierte die Kontrollgruppe unter alleiniger Radiochemotherapie. ■

hir

Referenz:

Gilbert MR et al.: RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). ASCO Annual Proceedings 2013, Abstract #1.

Prämenopausaler Brustkrebs im Frühstadium

Ausgedehnte Tamoxifen-Gabe verlängert die Lebenserwartung

Die verlängerte adjuvante Behandlung mit Tamoxifen über 10 Jahre bei prämenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs reduziert das Rückfall- und Todesrisiko um 25% gegenüber der meistangewandten Therapie über 5 Jahre.

Dieses Ergebnis der randomisierten Phase-III-Studie aTTom stellte Dr. Richard G. Gray, Oxford/Grossbritannien, an einer Plenarsitzung der ASCO-Jahrestagung vor. Der Studienleiter schätzt, dass das Resultat weltweite Auswirkungen auf die klinische Praxis in der adjuvanten Hormontherapie mit Tamoxifen bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen haben wird. Obwohl die unerwünschten Begleitwirkungen mit der Tamoxifen-Gabe über die lange Einnahmedauer zunehmen, überwiegt der Therapienutzen die potenziellen Risiken. Die Studie bestätigt die Resultate der kürzlich im «Lancet» publizierten Studie ATLAS.

Die zweite Dekade nach der Diagnose ist bedeutsam

Zwischen 1991 und 2005 wurden knapp 7000 prämenopausale Frauen in Grossbritannien, die 5 Jahre adjuvant Tamoxifen nach der Brustkrebsoperation eingenommen hatten, randomisiert: Sie erhielten entweder das Antihormon für weitere 5 Jahre oder beendeten die Behandlung. Jährlich fanden Kontrollen statt, um Compliance, Auftreten eines Rezidivs, Hospitalisierung und Todesfälle zu dokumentieren. Die Compliance war mit 75% in der 10-Jahres-Gruppe gut. In der Nachbeobachtung über mehr als

10 Jahre (teilweise 20 Jahre) von rund 5000 Frauen zeigte sich eine niedrigere Brustkrebsrezidivrate unter 10 Jahren Therapie, und zwar von 16,7% versus 19,3%. Die lange Therapiedauer reduzierte ebenfalls das brustkrebsbedingte Todesrisiko.

Dabei waren kaum Auswirkungen der Therapiedauer auf die Rezidiv- und die Mortalitätsrate in den ersten 5 bis 9 Jahren nach der Diagnose zu beobachten. In der zweiten Dekade nach der Diagnose hatten dann aber die Frauen unter 10 Jahre Tamoxifen eine um 25% verringerte Rezidivrate und eine um 23% verringerte brustkrebsbedingte Mortalitätsrate verglichen mit den Frauen, die Tamoxifen nach 5 Jahren abgesetzt hatten.

«Diese Landmarkstudie bestätigt die Resultate der ATLAS-Studie, die ebenfalls für die auf 10 Jahre verlängerte Tamoxi-

fen-Therapie bei prämenopausalen Frauen spricht», konstatierte der Referent. Insbesondere für junge Frauen mit hohem Rezidivrisiko werden sich die Empfehlungen ändern».

Risiko schwerer Nebenwirkungen vergleichbar gering

Bekannt ist, dass unter Tamoxifen klimakterische Symptome wie Nachtschweiss und Hitzewallungen auftreten. Zu den seltenen, aber schweren Nebenwirkungen gehören Endometriumkrebs, Thrombose und Apoplex. Im Beobachtungszeit-

raum wurden unter 10 Jahre Tamoxifen aber keine erhöhte Apoplex-Inzidenz festgestellt, dagegen vermehrt Endometriumkrebsfälle, meist im Frühstadium diagnostiziert, beobachtet. Die Studienärzte schätzen das Risiko bei den prämenopausalen Frauen dennoch relativ gering ein: 1 auf Endometriumkrebs bezogener Todesfall, der auf die Tamoxifen-Langzeittherapie zurückzuführen sei, stünden 30 verhinderte Todesfälle durch Brustkrebs gegenüber.

Die Tamoxifen-Langzeitgabe über 10 Jahre «zahlt» sich nach weiteren Berech-

nungen aus: Gegenüber prämenopausalen Patientinnen, die gar keine adjuvante Tamoxifen-Therapie erhalten, wird das brustkrebsbedingte Mortalitätsrisiko um ein Drittel in den ersten 10 Jahren nach Brustkrebsdiagnose gesenkt und in den Jahren danach um die Hälfte. ■

hir

Referenz:

Gray, RG et al.: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 in 6953 women with early breast cancer. ASCO Annual Proceedings 2013, Abstract #5.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

Erhaltungstherapie mit Pazopanib verzögert Rezidive

Bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verlängert die Erhaltungstherapie mit dem Multikinasehemmer Pazopanib (Votrient®), nach initialer Chemotherapie verabreicht, das mediane krankheitsfreie Überleben um 5,6 Monate verglichen mit Placebo.

Studienleiter Prof. Andreas du Bois, Essen/Deutschland, kommentierte das Resultat der Phase-III-Studie: «Unsere Ergebnisse zeigen, dass wir endlich ein Medikament besitzen, das die Kontrolle über das gebremste Tumorwachstum, welche durch Ersttherapien erreicht wurde, halten kann. Wenn Pazopanib für Ovarialtumoren zugelassen ist, können die betroffenen Patientinnen längere krankheits- und chemotherapiefreie Zeiten erreichen.» Pazopanib ist ein oraler Multikinasehemmer von VEGFR-1, -2, -3, PDGFR- α und - β sowie c-Kit. Präklinische und erste klinische Studien haben die klinische Wirksamkeit der Hemmung des VEGF(R) und PDGF(R) als wichtige Zielrezeptoren bei Ovarialkrebs gezeigt.

(Aktuell ist in der EU und der Schweiz Pazopanib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und bei Weichteilsarkom nach Vortherapie zugelassen.)

Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie

In der Studie wurden 940 Patientinnen mit Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkrebs im Stadium III/IV randomisiert für eine tägliche orale Therapie mit Pazopanib respektive Placebo während 24 Monaten. Alle Frauen hatten zuvor eine chirurgische Therapie und 5 oder mehr Chemotherapiezyklen erhalten, durch welche ein stabiler Krankheitszustand erreicht wurde. Primärer Endpunkt war das PFS nach RECIST-Kriterien; zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit und Lebensqualität.

Im durchschnittlich 24-monatigen Follow-up kam es zu einer mittleren Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit (bzw. PFS) von 17,9 Monaten unter Pazopanib (vs. 12,3 Mo. unter Placebo). Das PFS unter der Erhaltungstherapie mit Pazopanib war damit statistisch signifikant verbessert und klinisch bedeutsam. Angaben zum Gesamtüberleben waren noch nicht reif. Das Toxizitätsprofil entsprach den Erwartungen aus früheren Studien.

Bei 70% kommt es bei fortgeschrittener Krankheit zum Rezidiv

Der Referent betonte, dass das fortgeschrittene Ovarialkarzinom eine sehr aggressive Krankheit mit einer Heilungsrate von gerade 20 bis 25% sei. Trotz initialer Chirurgie und Chemotherapie erleiden rund 70% der Patientinnen ein Rezidiv, die Hälfte im ersten Jahr nach Abschluss der initialen Therapie. Bis anhin gibt es noch keinen Test, der das Rückfallrisiko voraussagt, daher hat die Erhaltungstherapie für die meisten Betroffenen grosse Bedeutung.

Das Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Ursache für krebsbedingten Tod bei Frauen in den entwickelten Ländern. ■

hir

Referenz:

Andreas Du Bois, A et al.: Randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (AEOC): results of an international intergroup trial (AGO-OVAR16). ASCO Annual Proceedings 2013, Abstract #LBA5503.