



ASCO 2009

Mammakarzinom adjuvant/palliativ

Ovarialkarzinom



ASCO 2009

Mammakarzinom adjuvant

Individualisierung der Therapie durch:

Validierung von Prognosefaktoren

**sowie Gen-Expressionsmuster zur
Therapieentscheidung**

**Anpassung und Optimierung adjuvanter
Chemotherapie**



Risiko-Stratifizierung nach Rezeptor-/Her-2-Status bei T1a/1b N0 Tumoren retrospektive Analyse

Rationale: Zunahme von kleinen invasiven Mammakarzinomen durch das Mammographie-Screening

Studie: Identifizierung von Risikofaktoren betreffs Metastasierung;
Definieren der Pat mit dem höchstem Rückfallrisiko

Ergebnisse: 466 Pat mit T1a/1b-Tumoren (<1cm)

1.LK-Befall in 13% (57/427):

bei Her-2 positiven und triple negativen Pat sign. höher
(33 vs 11% und 24 vs 11%)

2.Fernmetastasenfreies und Gesamtüberleben bei
T1bN0-Tumoren mit Risikoprofil sign. schlechter,
keine Signifikanz für T1aN0

Fazit: selbst für kleine Tumore Her-2-Positivität und Triple-Negativität
unabhängige Prognosefaktoren



Prognose Faktoren

Faktor	Oxford / AGO LOE / GR
ER / PR	2a B ++
Her-2 (IHC, FiSH)	2b B +/-
uPA / PAI-1 (Elisa)	1a A +

= tumorassoziierte Proteolysefaktoren, verantwortlich für Invasion/Metastasierung

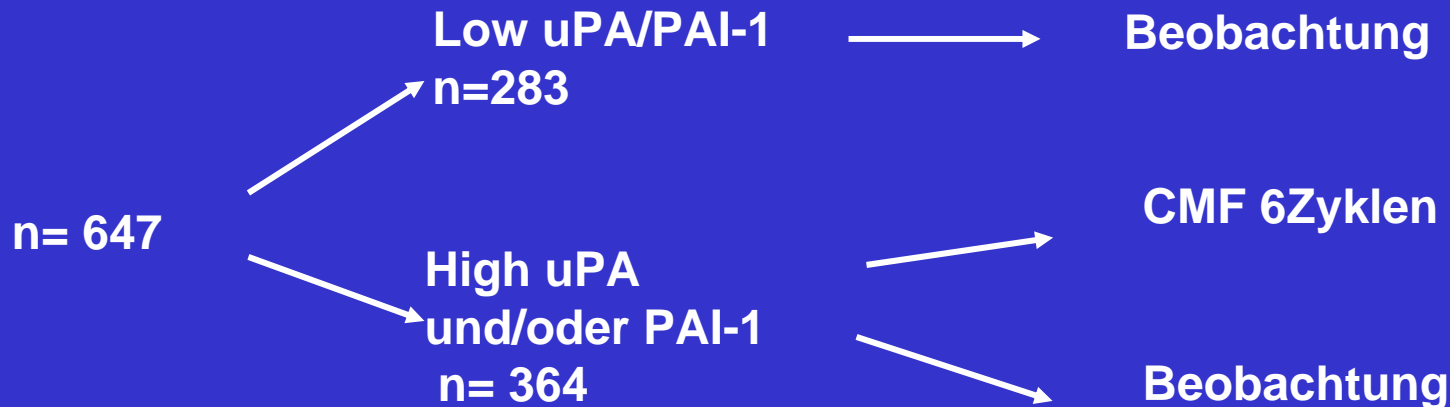
Seit 1993 retrospektive Studien mit konsistenter prognostischer Bedeutung

2002 Validierung durch eine EORTC-Metaanalyse mit 8.377 Pat mit höchstem Evidence-Level

2007 ASCO/AGO- Guidelines mit Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz bei nodal negativem Mammakarzinom



10-Jahres-Analyse Chemo- N0-Therapie Bedeutung von uPA/PAI-1 bei nodal negativen Pat prospektiv randomisierte Phase-III-Studie



Prä-/ postmenopausale Pat mit N0- Mammakarzinom; T 1-5cm; 10LK evaluiert;
Stratifikation nach uPA/PAI-1

Endgültige Analyse nach 10 Jahren; Medianes Follow up 113 Monate



10-Jahres-Analyse Chemo- N0-Therapie Bedeutung von uPA/PAI-1

Patienten-Charakteristika:

Gleiche Verteilung im Menopausenstatus, Tumorgröße und Grading zwischen der low und high-Risk Gruppe; signifikant höherer Anteil an Hormonrezeptor-positiven Pat in low Risk Gruppe

Ergebnisse ohne adjuvante Therapie	low risk	high risk
5-Jahres-DFS/OS	92,9 / 95,4	83,1 / 86,1 (signifikant)
10-Jahres-DFS/OS	87,1 / 88,9	77,0 / 77,5 (signifikant)

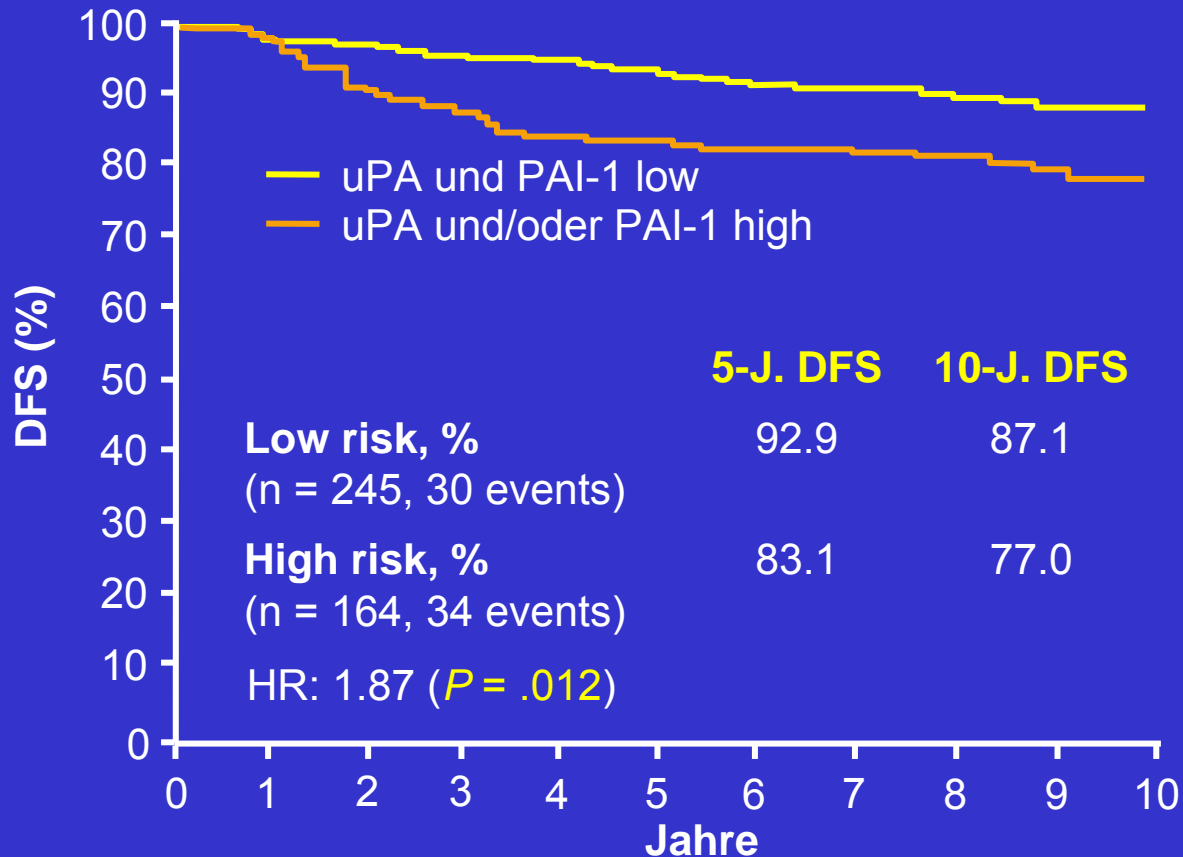
Signifikanter Einfluß durch das Grading für beide Gruppen



Chemo N0 Studie

prognostischer Einfluss von uPA/PAI-1 auf das erkrankungsfreie Überleben

n = 409, keine adjuvante Therapie

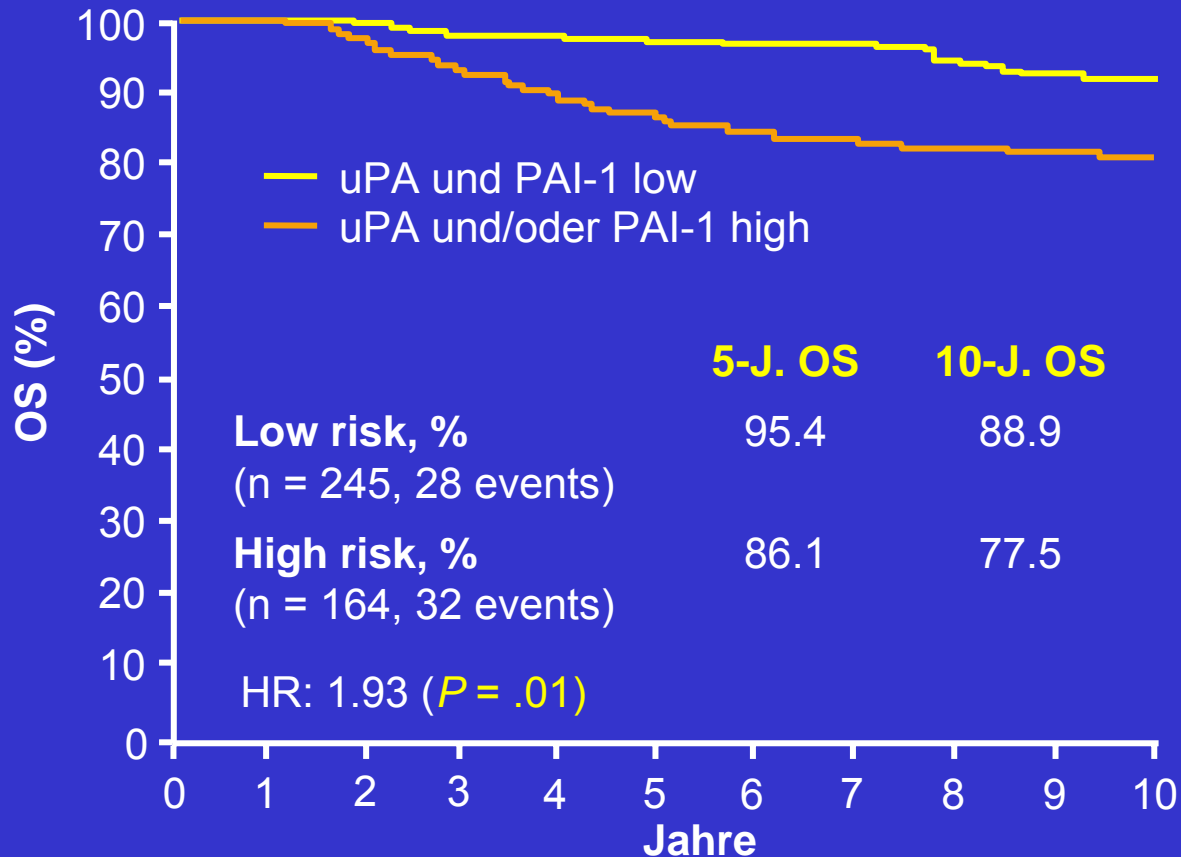




Chemo N0 Studie

prognostischer Einfluss von uPA/PAI-1 auf das Gesamtüberleben

n = 409, keine adjuvante Therapie





10-Jahres-Analyse Chemo- N0-Therapie Validierung von uPA/PAI-1

Fazit:

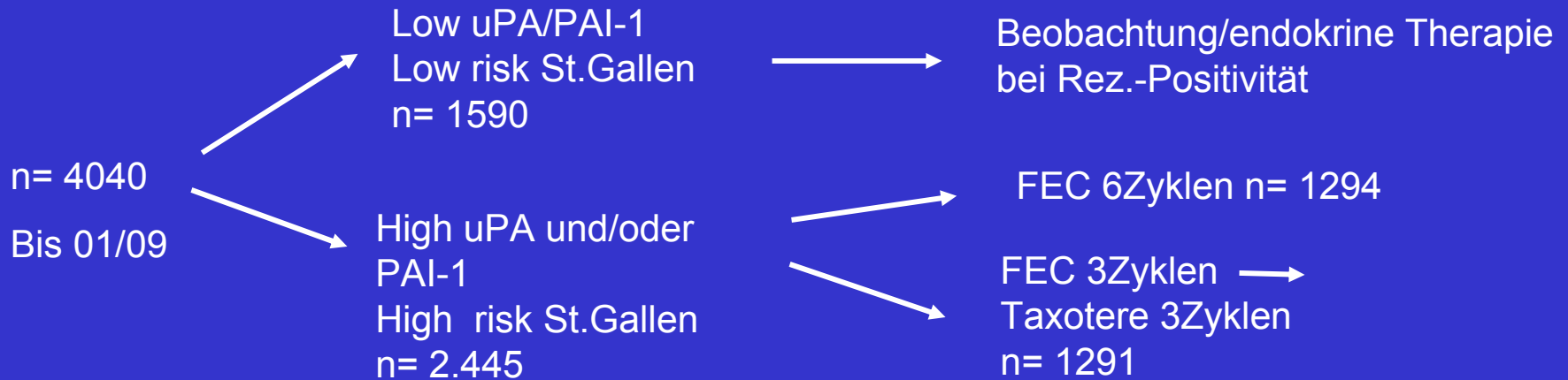
- Lang-Zeit Follow up bestätigt uPA/PAI-1 als Prognosefaktor mit dem höchsten Evidence-Level bei nodal negativen Mammakarzinom Pat
- Signifikante Korrelation im krankheitsfreien- und Gesamtüberleben bei Pat ohne systemische Behandlung
- Signifikanter Benefit durch adjuvante Chemotherapie bei high risk Pat
- **AGO/ASCO Empfehlung für den routinemäßigen Gebrauch für Risiko adaptierte individualisierte Therapieentscheidung**
- NNBC-3 Studie zur Evaluation der optimalen Chemotherapie für uPA/PAI-1 high risk Pat



NNBC-3 Europe-Studie

randomisierte multizentrische Phase-III-Studie

Ziel:
Evaluation von uPA/PAI-1 als Risikofaktoren sowie Effektivität und Verträglichkeit einer FEC/Taxotere Sequenztherapie im Vergleich zur Standardtherapie mit FEC



Prä-/ postmenopausale Pat mit N0- Mammakarzinom; T 0,5 - 5cm; 10LK evaluiert;
Stratifikation nach uPA/PAI-1 und klinisch-pathologischen Faktoren (St.Gallen)

39% der Pat als low risk durch uPA/PAI-1, 31% durch klinisch-pathologische
Risikoeinschätzung gewertet



70-Gen Expression-Profil (Mamma Print) eine retrospektive Metaanalyse

Ziel:

Evaluation des 70-Gen Profils als prädiktiver Faktor für den Benefit einer zusätzlichen Chemo- zur endokrinen Therapie

n= 1696 Pat aus 7 klinischen Studien mit LK 0-3, Hormonrezeptor positiv

n= 541 behandelte Pat : davon low risk 252 / high risk 289

Ergebnisse:

DFS (%)	endokrine Therapie allein	endokrine + Chemotherapie	
Low risk Pat	93	99	p= .20
High risk Pat	76	88	p= < .01

Zusätzliche Beeinflussung des outcome der high-risk Pat durch Tumorgröße, Grading und LK/PR-Status



Tumorbiologische Faktoren -Identifikation von Hochrisiko-Pat mit Indikation zur Chemotherapie-

Autor (Abstract)	Biomarker / Pat-Population	Resultate
Harbeck (511) (prospektiv)	uPA, PAI-1 bei nodal negativem BC	<ul style="list-style-type: none">• Signifikanter Benefit von adjuvanter Chemotherapie bei uPA / PAI-1 high risk Patienten
Bender (512) (retrospektiv)	70-Gen Profil (Mammaprint) bei nodal neg/-pos (0-3) BC	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit high risk Profil haben ein hohes Risiko für Fernmetastasen und profitieren von der Zugabe einer Chemo- zur endokrinen Therapie

Fazit:

Biomarker tragen dazu bei, Hochrisiko-Pat zu definieren, die einer Chemotherapie bedürfen

So kann in >39% der nodal negativen Pat eine adjuvante Chemotherapie vermieden werden

Die Effektivität unterschiedlicher Regime für high-risk nodal negative Pat wird in der NNBC-3 Studie (Vergleich FEC-T vs FEC) geprüft

What's New in Triple-Negative Breast Cancer

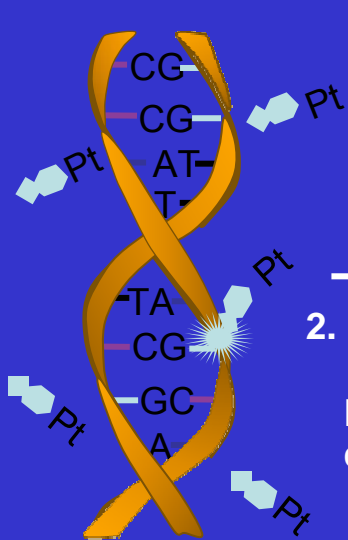
Autor (Abstract)	Studie	Ergebnisse
Sparano (500)	E2197 (n=246 phenotypische Definition) AC vs AT	<ul style="list-style-type: none">• 6 Gene assoziiert mit dem Rückfall• : <i>GRB7, APOC1, ESR2, PIM2, CD68, BIRC3</i>• GRB7 hoch exprimiert ungünstig und könnte ein mögliches therapeutisches Ziel sein
Leone (625)	TNBC mit neoadjuvanter Chemotherapie mit Taxotere+Platin (n=125)	<ul style="list-style-type: none">• pCR=34%• 5-y OS=55%• Retrospektive Analyse zeigt signifikant höheres OS bei Pat, die Cisplatin-Taxotere vs denen mit Carboplatin-Taxotere erhalten

- ❖ Cisplatin über mehrere Jahre wegen Toxizitätsprofil nicht eingesetzt
- ❖ Jetzt neue Studien bei triple-negativem metast.Mammakarzinom:
- ❖ **PARP 1-Inhibitor BSI-201 in Kombination mit Gemcitabine/Carboplatin in metastasierter Situation**

PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) Inhibitor - Wirkweise

1. PLATIN-CHEMOTHERAPIE

Inflicts DNA damage via adducts and DNA crosslinking

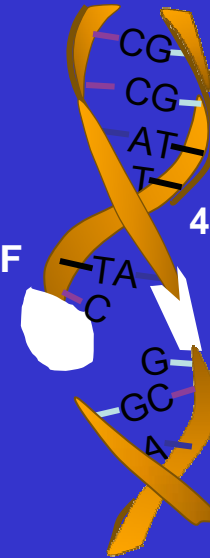


2. PARP1 UPREGULATION
Base-excision repair of DNA damage



Zellüberleben

3. INHIBITION OF PARP1
Disables DNA base-excision repair



4. REPLICATION FORK COLLAPSE
Double-strand DNA break

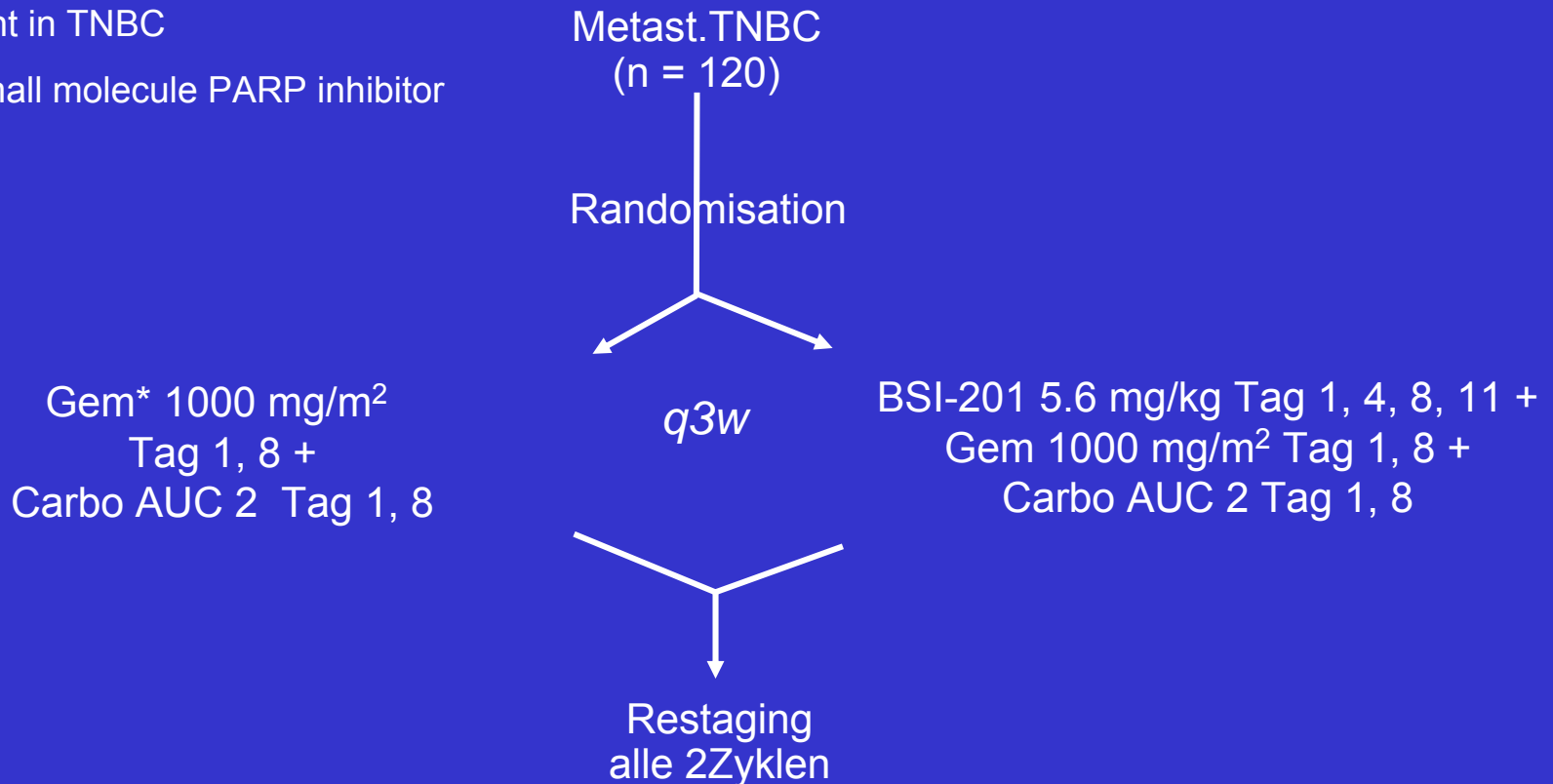
Zelltod



Phase II Triple-negatives Mammakarzinom- Studien - Design

PARP erhöht in TNBC

BSI-201: small molecule PARP inhibitor



*Für Patienten randomisiert in Gem/Carbo allein war crossover zu Gem/Carbo + BSI-201 im Progress möglich



BSI-201: vorläufige Effektivitäts- Ergebnisse

	Gem/Carbo (n = 44)	BSI-201 + Gem/Carbo (n = 42)	<i>P</i> Value
Objective response rate, n (%)	7 (16)	20 (48)	.002
Clinical benefit rate, n (%)	9 (21)	26 (62)	.0002
Median PFS, mo	3.3	6.9	<.0001
Median OS, mo	5.7	9.2	.0005



ASCO 2009

Mammakarzinom palliativ

Neue Therapieansätze (BSI-201)

Chemotherapie/VEGF-AK bei älteren Pat- Subgruppenanalyse-:

AVADO; Pivot et al.; # 1094

MO 19391; Biganzoli et al.; #1032

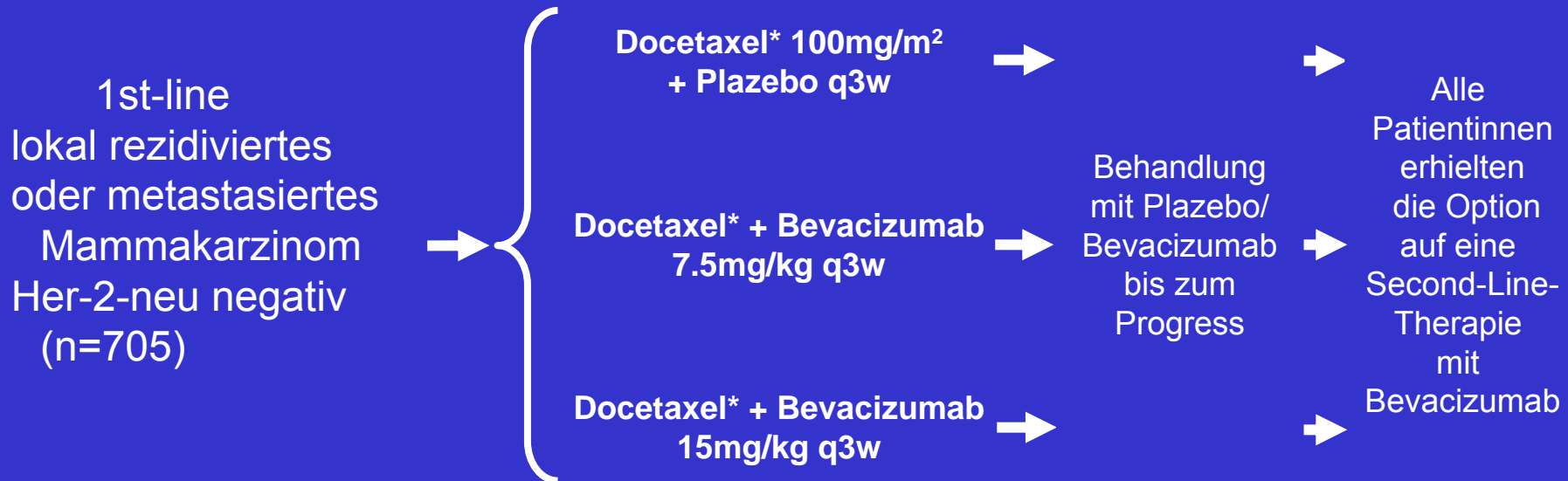
Alternativ-Chemotherapie/VEGF-AK

RIBBON-1; Robert et al.; #1005



AVADO

randomisierte Doppelblind-, Placebo kontrollierte Phase III- Studie zu Avastin in Kombination mit Docetaxel



736 Patientinnen wurde in 104 Prüfzentren in 26 Ländern
zwischen März 2006 und April 2007 rekrutiert

Data cut-off war der 31. Oktober 2007

Medianes follow-up = 10,2 Monate (Spanne: 0–17,5)



AVADO: Progressionsfreies Überleben

Placebo +
docetaxel (n=241)

Bev 7.5[†] +
docetaxel (n=248)

0.79 (0.63–0.98)

p=0.0318

0.69 (0.54–0.89)

p=0.0035

Median

8.0

8.7

Placebo +
docetaxel (n=241)

Bev 15[†] +
docetaxel (n=247)

0.72 (0.57–0.90)

p=0.0099

0.61 (0.48–0.78)

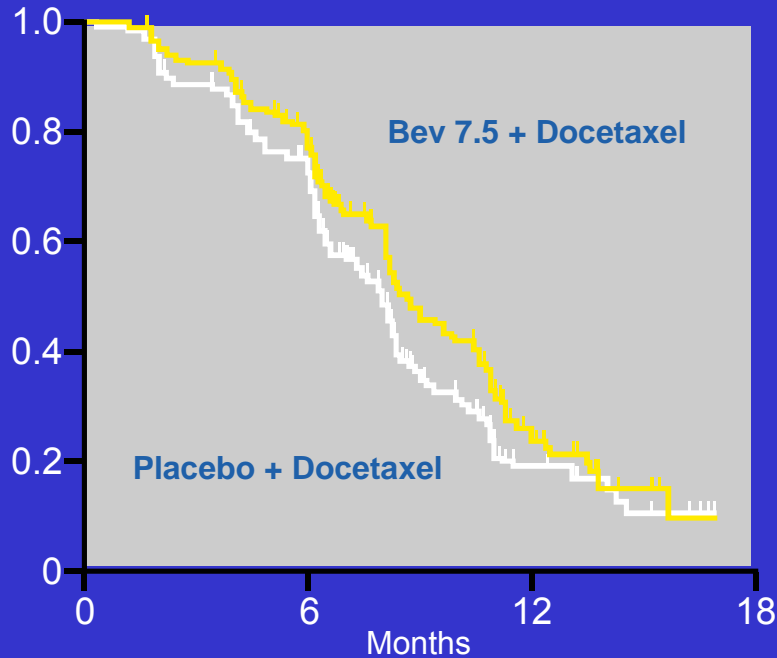
p<0.0001

Median

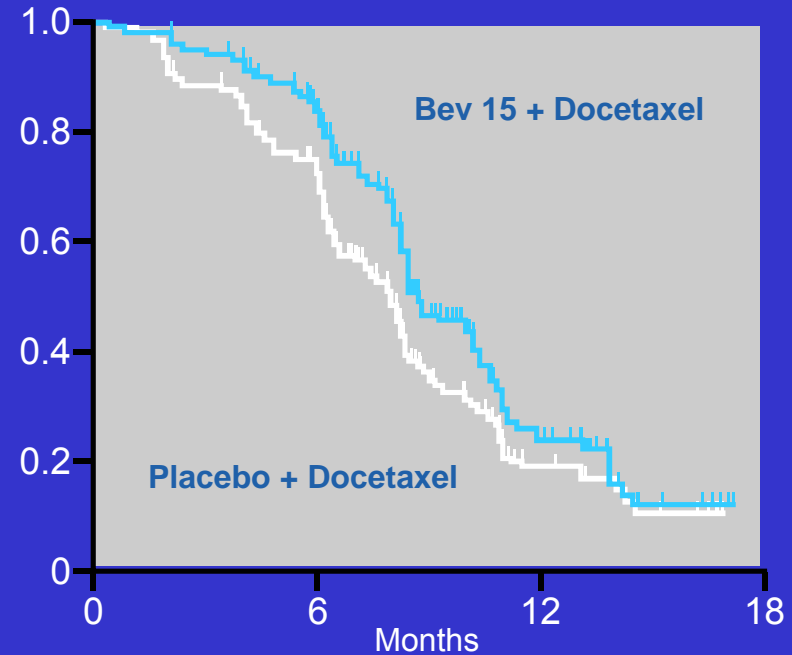
8.0

8.8

PFS estimate



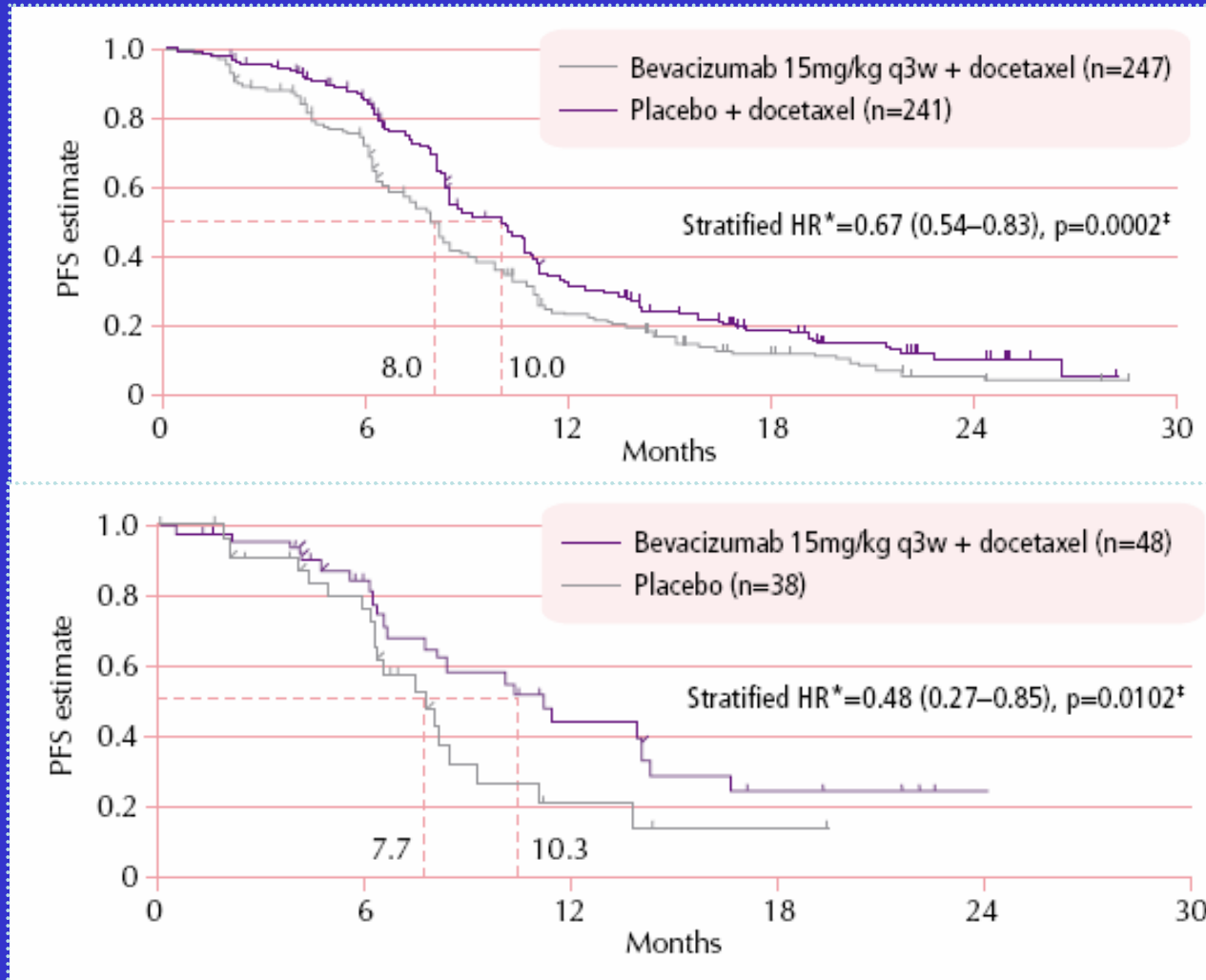
PFS estimate





AVADO:

progressionsfreies Überleben (PFS) bei älteren Pat
(Update-Daten aus medianen Follow-up von 10.2 bis 19.5 Monate)

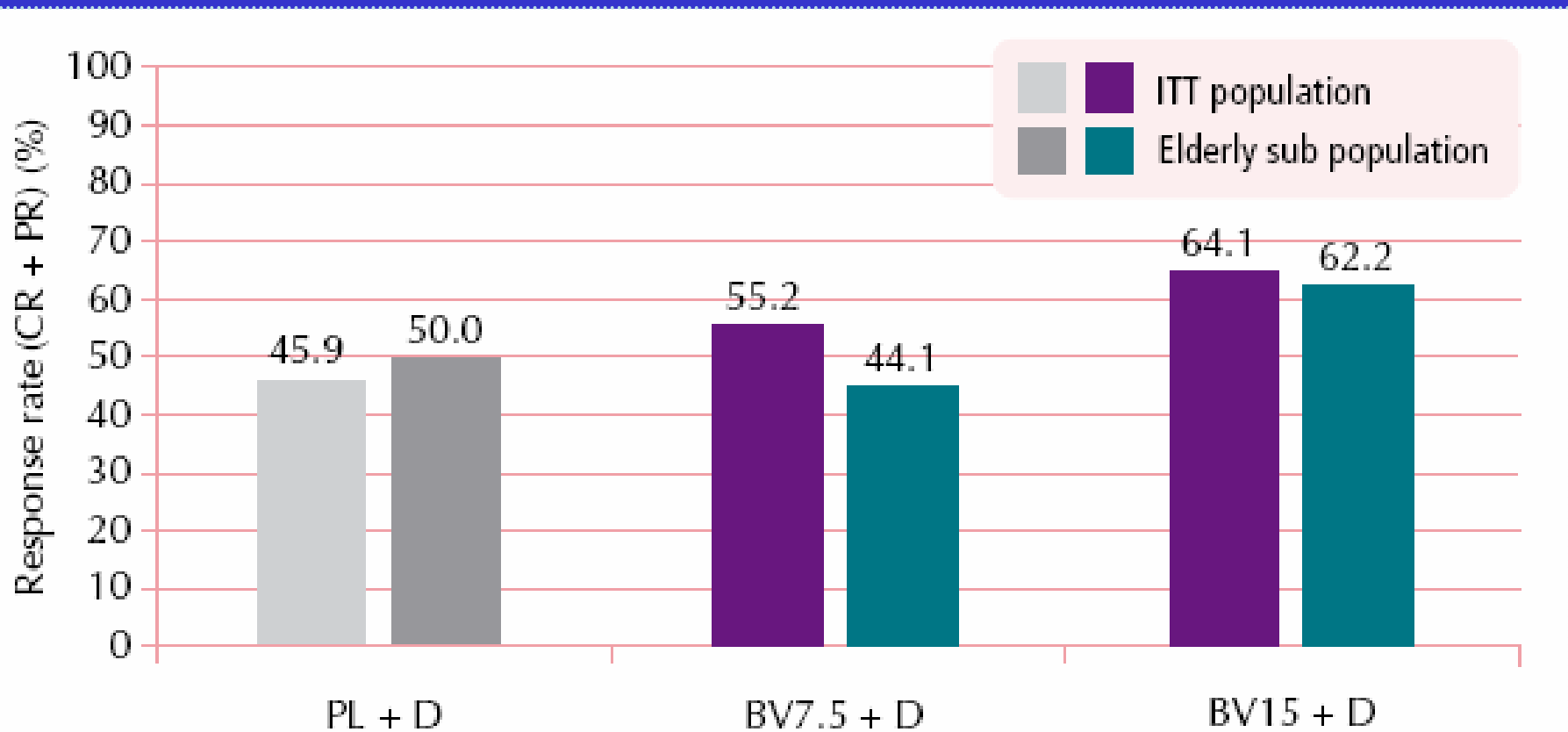


ITT Population

Elderly
Population



AVADO: Gesamtansprechen (Update-Daten aus medianen Follow-up von 10.2 bis 19.5 Monate)



*In patients with measurable disease at baseline: elderly subpopulation (PL + D: 32; BV7.5 + D: 34; BV15 + D: 37); ITT population (PL + D: 207; BV7.5 + D: 201; BV15 + D: 206)



AVADO: Zusammenfassung

- Die Kombination von Bevacizumab mit Docetaxel verbessert signifikant das PFS ohne die Toxizität zu beeinflussen
- Der Vorteil durch die Hinzunahme von Bevacizumab war bei Patienten ≥ 65 Jahre genauso groß wie in der Gesamtpopulation
- Ältere Patienten profitieren von der Kombination Bevacizumab und Docetaxel bei guter Verträglichkeit

Behandlungseffekt höher bei der 15 mg/kg –Dosis



Verträglichkeit und Effektivität

first-line Bevacizumab plus Chemotherapie bei älteren Pat: Supopulation Analyse der "MO 19391"- Studie

Beobachtungsstudie

1st-line

MBC (n=2041)



Medianes Alter: 54 Jahre

≥ 70 Jahre: 8% (n=171)

< 70 Jahre: 92% (n=1870)

>3 meßbare Met.: 67-69%

Kardiovask. Co-Morbidität:

53% in Gruppe ≥ 70 Jahre

Bevacizumab +Taxan-basierte CT:

Docetaxel mono

Docetaxel Kombination

Paclitaxel mono

Paclitaxel Kombination

76% < 70 Jahre

77% ≥ 70 Jahre

Andere Mono-CT (Cape, Vino)

Primärer Endpunkt: Sicherheit

Sekundäre Endpunkte: TTP, OS; Sicherheit bei Pat. mit Hirnmetastasen

Biganzoli et al., #1032: Ergebnisse

Table 5. Summary of efficacy (per-protocol population^a)

Outcome	<70 years	≥70 years
Response, %	(n=1717)	(n=142)
Overall response rate	53.8	45.8
Complete response	8.2	3.5
Partial response	45.7	42.3
Stable disease	36.0	40.8
Progressive disease	10.0	12.7
Time to progression	(n=1844)	(n=165)
No. of events (%)	979 (53.1)	63 (38.2)
Median, months	9.5	10.5
(95% CI)	(9.1–10.0)	(8.8–13.3)

^aPer-protocol population included all patients in the safety population without inclusion criteria violations.



Biganzoli et al., #1032: Fazit

- Die Kombination aus Bevacizumab mit verschiedenen first-line Chemotherapien hat einen ähnlichen therapeutischen Index.
- Die Effektivität war gleich bei Patientinnen < 70 und ≥ 70 Jahre.
- Die Ergebnisse dieser Analyse sind mit denen anderer Subgruppenanalysen älterer Patientinnen (AVADO, ASCO 2009, #1094) vergleichbar.
- Die gute Verträglichkeit bei den älteren Patientinnen in der MO19391-Beobachtungsstudie zeigt, dass die Bevacizumab-haltigen Kombinationstherapien eine hoch effektive Alternative zu einigen Zweierkombinationen sind, die oft bei älteren Patientinnen nicht einsetzbar sind.



RIBBON-1:

randomisierte, doppel-blind, Placebo kontrollierte
Phase III-Studie mit Chemotherapie mit oder ohne
Bevacizumab als first-line Therapie bei Her-2
negativem metastasiertem Mammakarzinom

Robert NJ. et al; ASCO 2009, Abstract 1005
Oral Abstract Session



RIBBON-1: Studien- Design

Unvorbehandeltes MBC
(n=1237)

Stratifikationsfaktoren:
Krankheitsfreies Intervall
Adjuvante Vortherapie
Anzahl Metastasen
Cape, T o. Anthra.

Capecitabine
oder
Taxane
oder
Anthracycline



Chemo +
Bevacizumab
q3w

Chemo +
placebo
q3w

bis
PD

Optional
2nd-line
Chemo
+
Bevacizumab

- Capecitabine (1000 mg/m² BID x 14d)
- Taxane (Docetaxel oder Protein-gebundenes Paclitaxel)
- Anthrazyklin-basierte Chemotherapie (AC, EC, FAC, FEC)
- Placebo oder Bevacizumab (15 mg/kg)



Patientencharakteristika

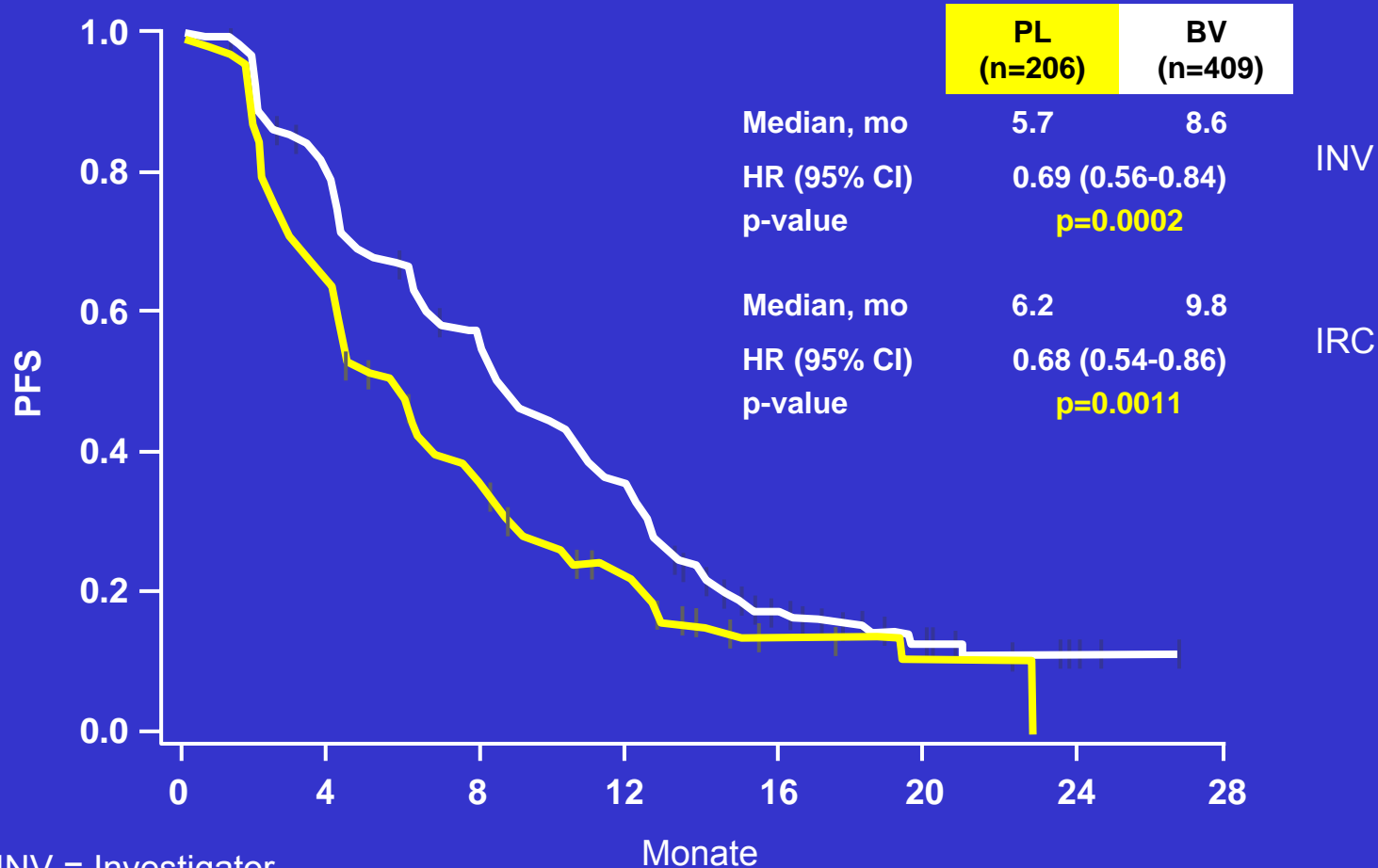
	Capecitabine		Taxane/Anthracycline	
	PL (n=206)	BV (n=409)	PL (n=207)	BV (n=415)
Median age, years	57	56	55	55
ECOG PS 0	53	53	53	53
HR positive	74	77	77	76
Triple negative	25	22	23	24
Disease-free \leq 12 months	22	27	41	37
Adjuvant chemotherapy	76	70	47	45
● Taxane	41	39	15	15
● Anthracycline	69	60	30	30
\geq 3 metastatic sites	45	43	45	45
Measurable diagnosis	79	80	86	83

Alle Daten in %



RIBBON-1:

progressionsfreies Überleben der Capecitabine- Kohorte

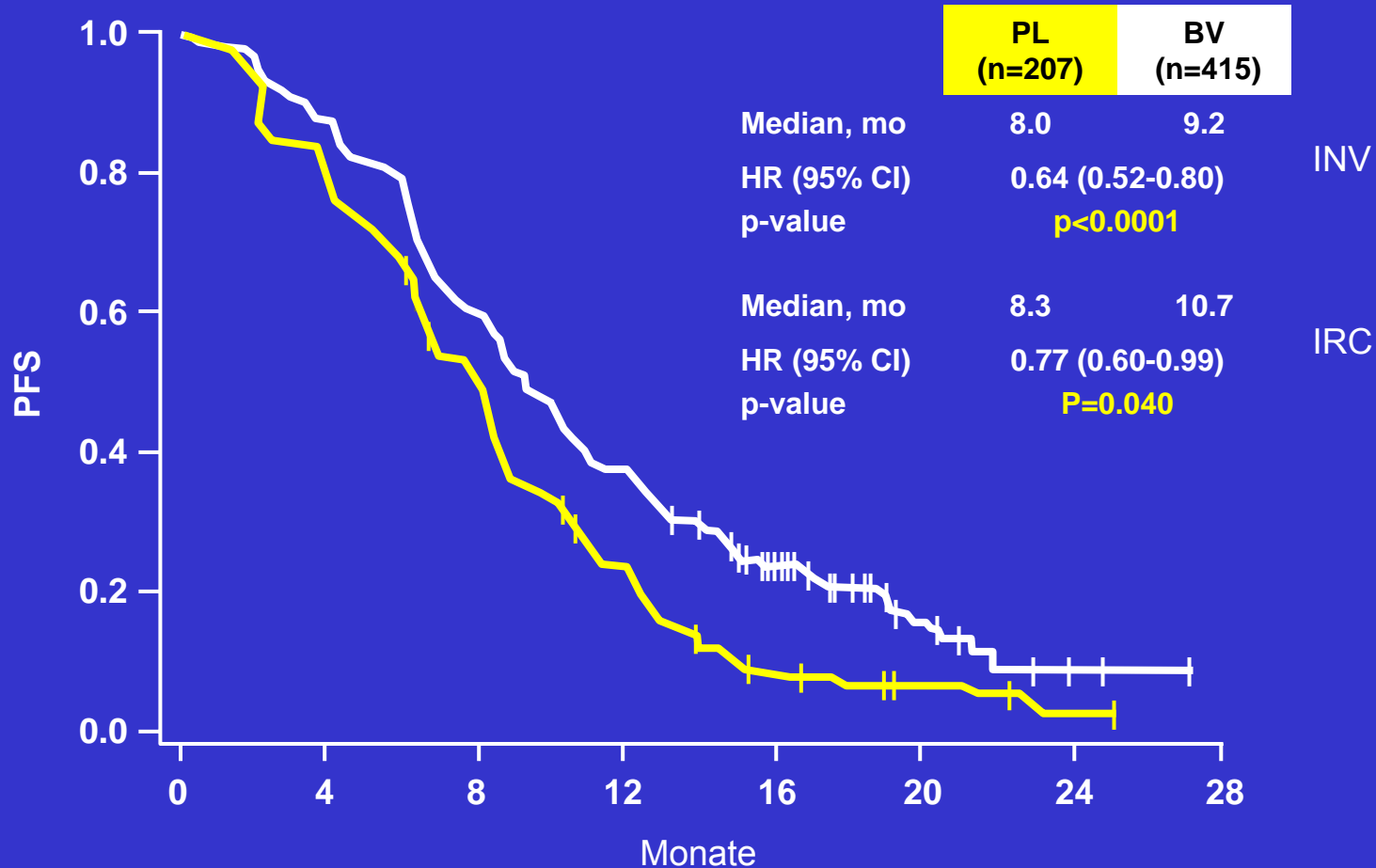


INV = Investigator

IRC = unabhängiges Review Komitee



RIBBON-1: progressionsfreies Überleben der Taxan/Anthrazyklin- Kohorte



INV = Investigator
IRC = unabhängiges Review Komitee



Gesamtüberleben

	Cape		T/Anthra	
	PL	BV	PL	BV
n= 1237 Pat				
Med. follow up 19mo	(n=206)	(n=409)	(n=207)	(n=415)
% Todesfälle	35	30	35	34
Median OS, mo	21.2	29.0	23.8	25.2
HR (95% CI)	0.85 (0.63–1.14)		1.03 (0.77–1.38)	
p-value	0.27		0.83	
1-J. Überlebensrate(%)	74	81	83	81
p-value	0.076		0.44	



RIBBON-1: Zusammenfassung

- Für die vorher festgelegten Capecitabine- und Taxan/Anthrazyklin-Kohorten führt die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des:
 - PFS (Investigator)
 - PFS (unabhängiges Review Komitee)
 - ORR
- Keine Unterschiede im OS
- Sicherheit:
 - Inzidenz der Bevacizumab-bezogenen Nebenwirkungen sind vergleichbar mit früheren Studien, keine neu aufgetretenen Toxizitäten

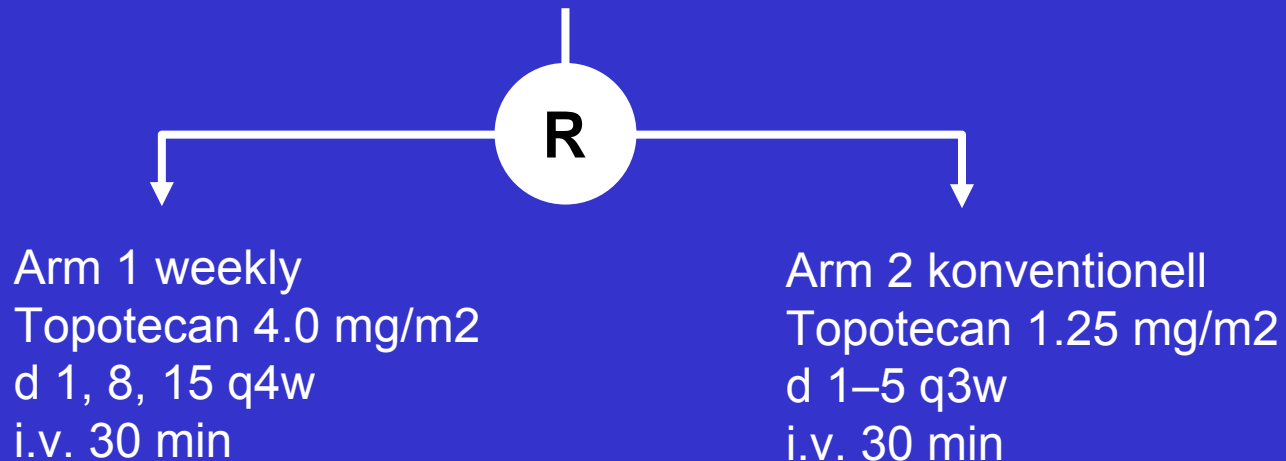


Topotecan weekly versus Standard 5-Tages-Regime bei Patienten mit **Platin resistentem Ovarialkarzinom** (TOWER):

eine randomisierte Multizenter Studie der NOGGO

Rationale:

Wöchentliches Topotecan hat vergleichbare Effektivität, aber bessere Verträglichkeit als das Standard Regime; Rückfall innerhalb von 6 Monaten nach primärer Platin-haltiger Therapie





Topotecan weekly versus Standard 5-Tages-Regime Ansprechen

Overall	Tc (n=80)		Tw (n=76)	
PD	34	43%	40	53%
SD	31	39%	29	38%
PR	12	15%	3	4%
CR	3	4%	4	5%

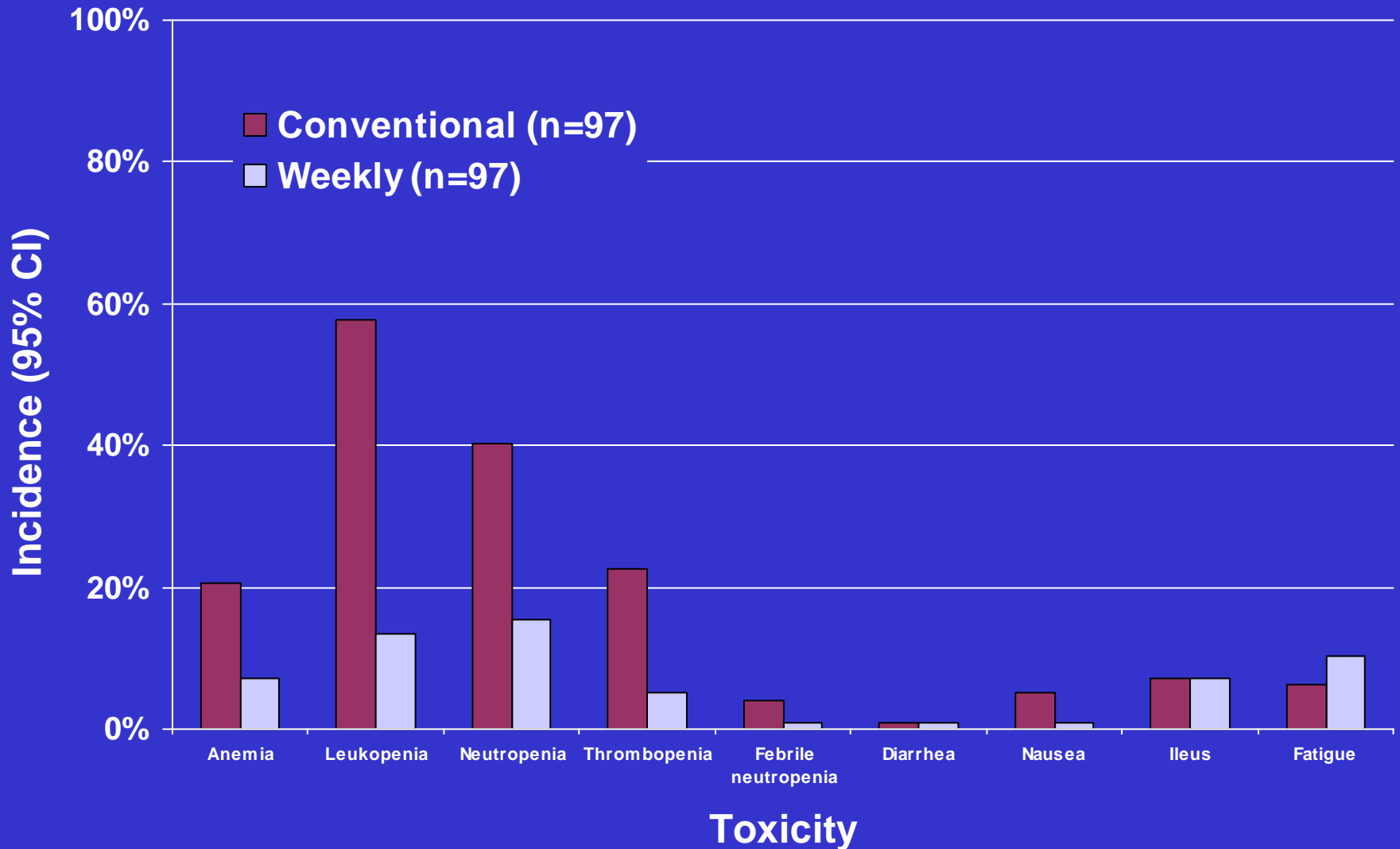
Pearson χ^2 5.99: $p = 0.112$

Tc = Topotecan konventionell (1,25 mg/m², d1-5; q21d)

Tw = Topotecan weekly (4mg/m², d1,8,15; q28d)



Grad 3/4 Toxizitäten





Zusammenfassung

Beide Regime zeigen klinische Aktivität

Es besteht ein Trend zu erhöhtem Ansprechen zu Gunsten des 5Tages Regimes

Gesamt- und progressionsfreies Überleben waren nicht signifikant unterschiedlich in beiden Therapiearmen

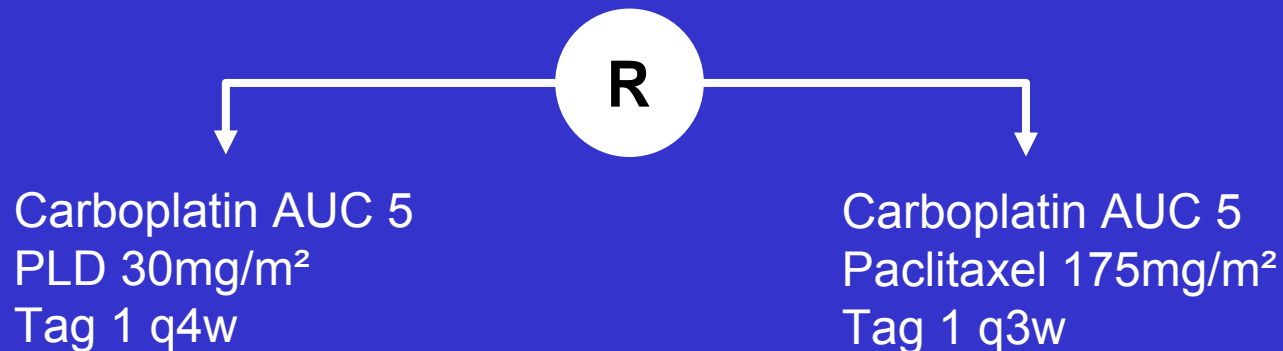
Das wöchentliche Schema ist mit niedrigerer hämatologischer Toxizität assoziiert und bedarf geringeren supportiven Maßnahmen



CALYPSO- Phase-III-Studie: Carboplatin/peg.liposomales Doxorubicin vs Carboplatin/Taxol der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)

Rationale:

Vergleich der Effektivität und Sicherheit zweier Therapieregime bei
Platin sensitivem Ovarialkarzinom in first und second line





CALYPSO- Phase-III-Studie: Carboplatin/peg.liposomales Doxorubicin vs Carboplatin/Taxol der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG)

n= 976 Pat : davon 467 im C/D, 509 im C/P-Arm

Follow up 21Monate

<u>Ergebnisse:</u>	C/D	C/P	
6Zyklen	85%	78%	
PFS (mo)	11,3	9,4	p= 0.005
Thrombopenie	16%	6%	
Neuropathie	4%	27%	
Hand/Fuß	13%	2%	

Fazit:

Überlegenheit des Carboplatin/PLD-Schemas bezüglich progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben noch nicht beurteilbar



Debulking-OP im Rezidiv: Benefit für progressionsfreies und Gesamtüberleben?

Prospektive Studie:

Bei 177 Pat mit dem 1.Rezidiv erfolgte eine Rezidiv-OP mit Dokumentation der Tumorreduktion und des noch verbliebenen Tumorrestes

Resultate bei medianem Follow up von 10,8 Monaten:	PFS	OS (mo)
44,6% Pat mit kompletter makrosk. Resektion	14,9	60,6
31,6% Pat mit 80%iger Tumoreduktion	9,0	15,6
Pat mit 20%iger Tumorreduktion	7,0	11,1

Fazit:

Nur bei Erreichen einer kompletten operativen Zytoreduktion kann ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie und Gesamtüberleben erreicht werden



ASCO 2009

Mammakarzinom adjuvant/palliativ

Ovarialkarzinom

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit