



Tumoren des Urogenitaltraktes

ASCO 2009 – Nachlese

24.06.2009

Bochum



Tumoren des Urogenitaltraktes

- Prostatakarzinom
- Nierenzellkarzinom
- Urothelkarzinom
- [Keimzelltumoren]



Tumoren des Urogenitaltraktes

- **Prostatakarzinom**
- Nierenzellkarzinom
- Urothelkarzinom



Abstract 5046 (C. Ryan et al.):

Phase II multicenter study of chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer not exposed to ketoconazole, treated with abiraterone acetate plus prednisone

- Hintergrund: **Abirateron** ist ein Antagonist der Androgen-Biosynthese (vgl. Ketoconazol) mit hoher Aktivität
- 33 Patienten mit metastasierender Progression nach antihormoneller Therapie (GNRH-Analoga +/- Antiandrogen), keine Chemotherapie
- Abirateron 1000 mg tgl. p.o. + Prednison 5 mg tgl.



Abstract 5046 (C. Ryan et al.):

Phase II multicenter study of chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer not exposed to ketoconazole, treated with abiraterone acetate plus prednisone

| PSA- Abnahme (%) | >30% | >50% | >90% |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| nach 12 Wochen | 82 | 78 | 26 |
| maximal | 89 | 85 | 41 |

| ECOG-Status | 0 | 1 |
|--------------------|----------|----------|
| prä | 73% | 27% |
| post | 92% | 8% |



Abstract 5046 (C. Ryan et al.):

Phase II multicenter study of chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer not exposed to ketoconazole, treated with abiraterone acetate plus prednisone

- **Nebenwirkungen:**
Hypertonie, Ödeme, Hypokaliämie
überwiegend Grad 1 und 2
- **Zusammenfassend:**
effektive, gut verträgliche Therapieoption für nicht-
chemotherapierte Patienten



Abstract 5047 (A. H. Reid et al.):

A multicenter phase II study of abiraterone acetate in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer patients

- 47 Patienten nach antihormoneller Therapie und Progression nach Docetaxel
- Abirateron 1000 mg tgl. p.o.

| PSA- Abnahme (%) | >30% | >50% | >90% |
|---------------------|------|------|------|
| maximal | 69 | 51 | 15 |



Abstract 5047 (A. H. Reid et al.):

A multicenter phase II study of abiraterone acetate in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer patients

- Ansprechen nach **RECIST**-Kriterien:
Partielle Remission 17%; Stable Disease 66%
- **ECOG-Status**:
Verbesserung in 23%; stabil in 53%
- **Therapiedauer**: median 167 Tage
- **Zusammenfassend**: Abirateron ist auch bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten wirksam



Abstract 5048 (D. C. Danila et al.):

Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer patients: Impact of prior ketoconazole

- 58 Patienten, nach antihormoneller Therapie und bis zu 2 Chemotherapien und evtl. Ketoconazol
- **Zusammenfassung:**
Ansprechen bei Ketoconazol-naiven Patienten deutlich besser



Tumoren des Urogenitaltraktes

- Prostatakarzinom
- **Nierenzellkarzinom**
- Urothelkarzinom



Abstract 5021 (C. N. Sternberg et al.):

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma

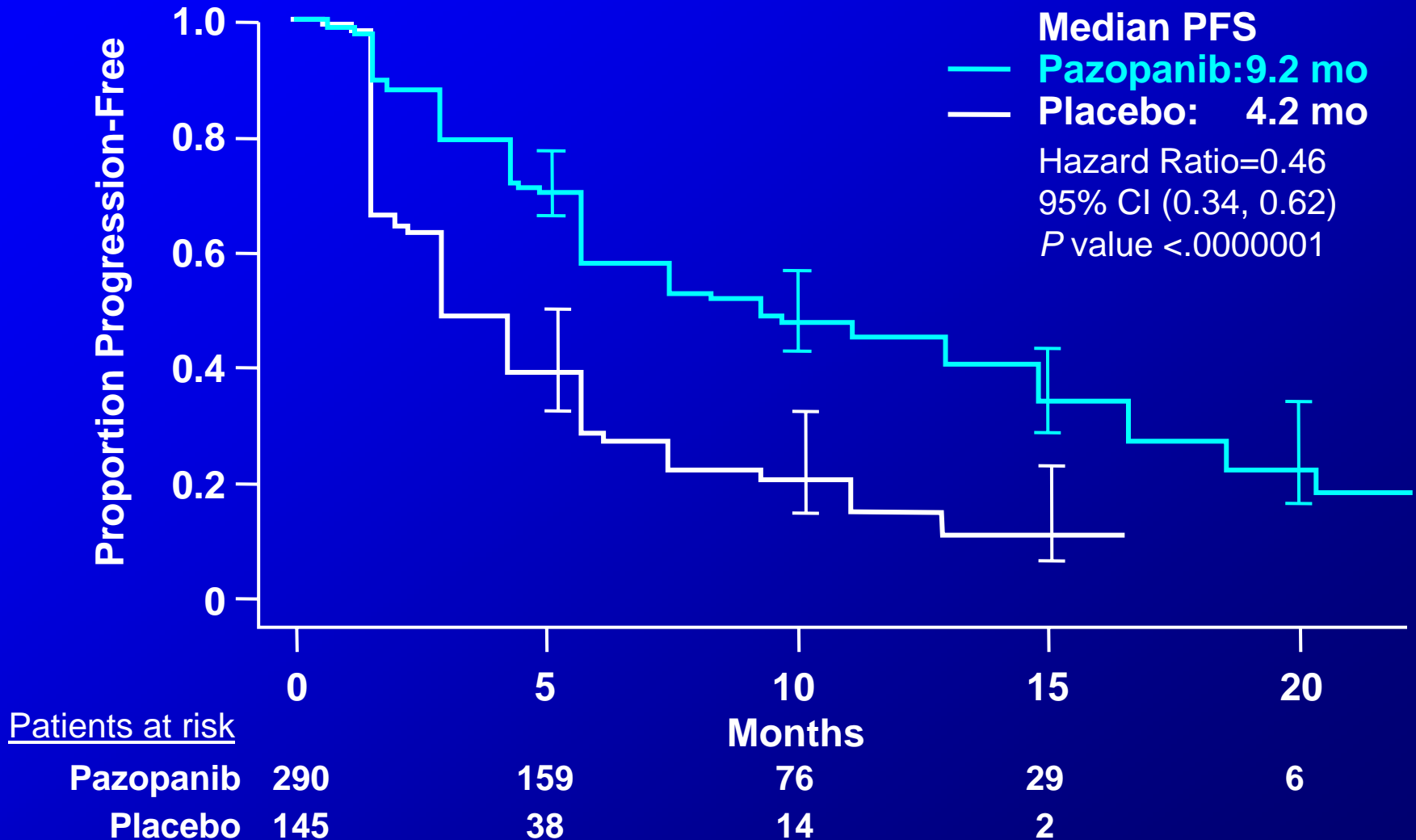
- **Pazopanib: Angiogenesehemmer**
mit den Zielstrukturen VEGFR, PDGFR, c-kit
- 435 Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, unbehandelt oder nach max. 1 Zytokintherapie
- **Therapie: Pazopanib 800 mg p.o. oder Placebo**
(2:1-Randomisation, Stratifikation nach EGOC, Nephrektomie, Vortherapie)

Abstract 5021 (C. N. Sternberg et al.):



Augusta-Kranken-Anstalt
Hämatologie/Onkologie
Michael Brandt

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma





Abstract 5021 (C. N. Sternberg et al.):

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma

- **Progressionsfreies Überleben:**

| | (Pazopanib) | | (Placebo) | |
|------------------|-------------|-----|-----------|---------|
| Gesamtkollektiv | 9.2 | vs. | 4.2 | Monate* |
| unbehandelt | 11.2 | vs. | 2.8 | Monate* |
| zytokinbehandelt | 7.4 | vs. | 4.2 | Monate* |

(* jeweils $p > 0.01$)

- **Ansprechen:** „overall response“ (PR+CR) 30%
mediane Dauer 59 Monate

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma



Baseline Factor

Hazard Ratio (95% CI)

Primary analysis

MSKCC risk: Favorable

MSKCC risk: Intermediate

Female

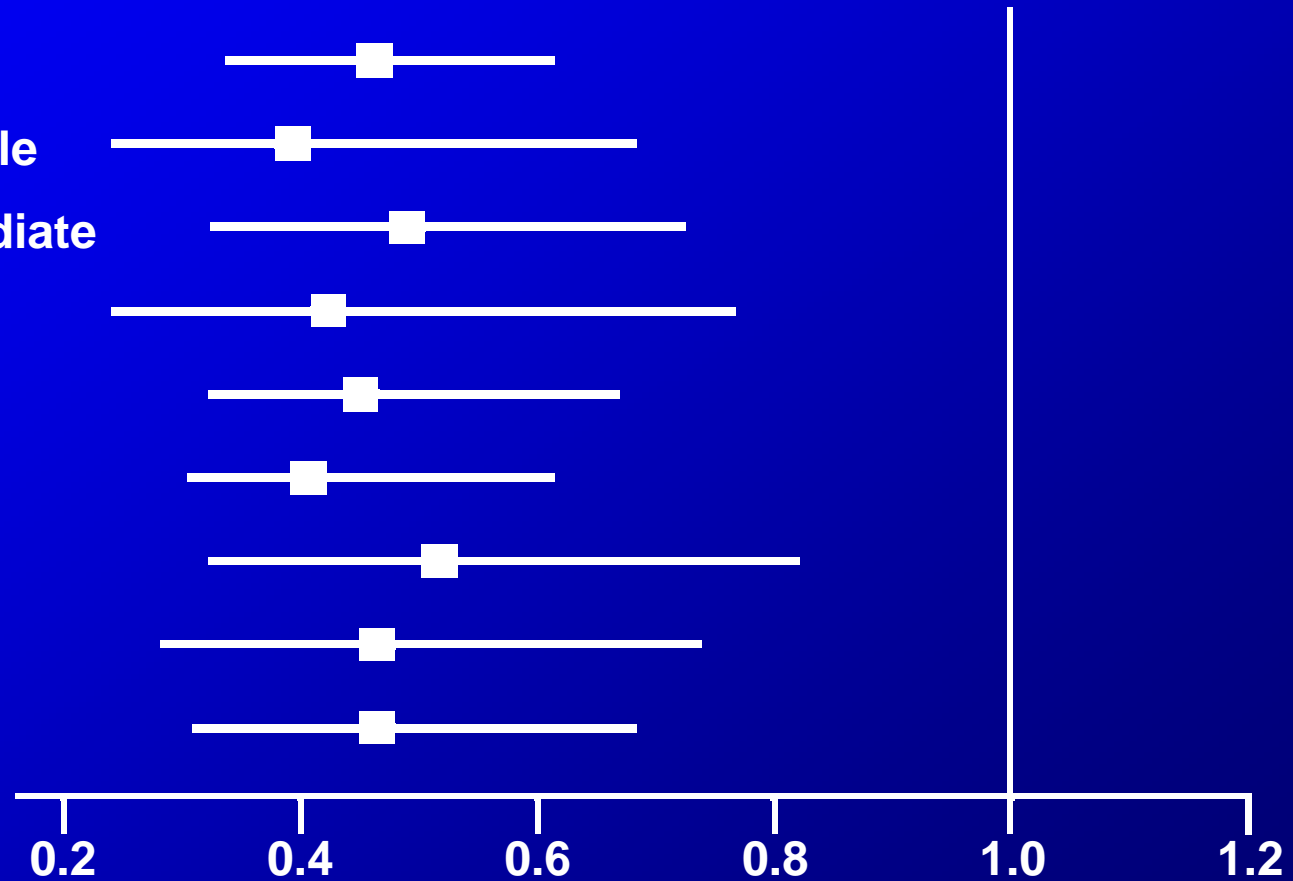
Male

Age < 65 yrs

Age ≥ 65 yrs

ECOG PS 0

ECOG PS 1



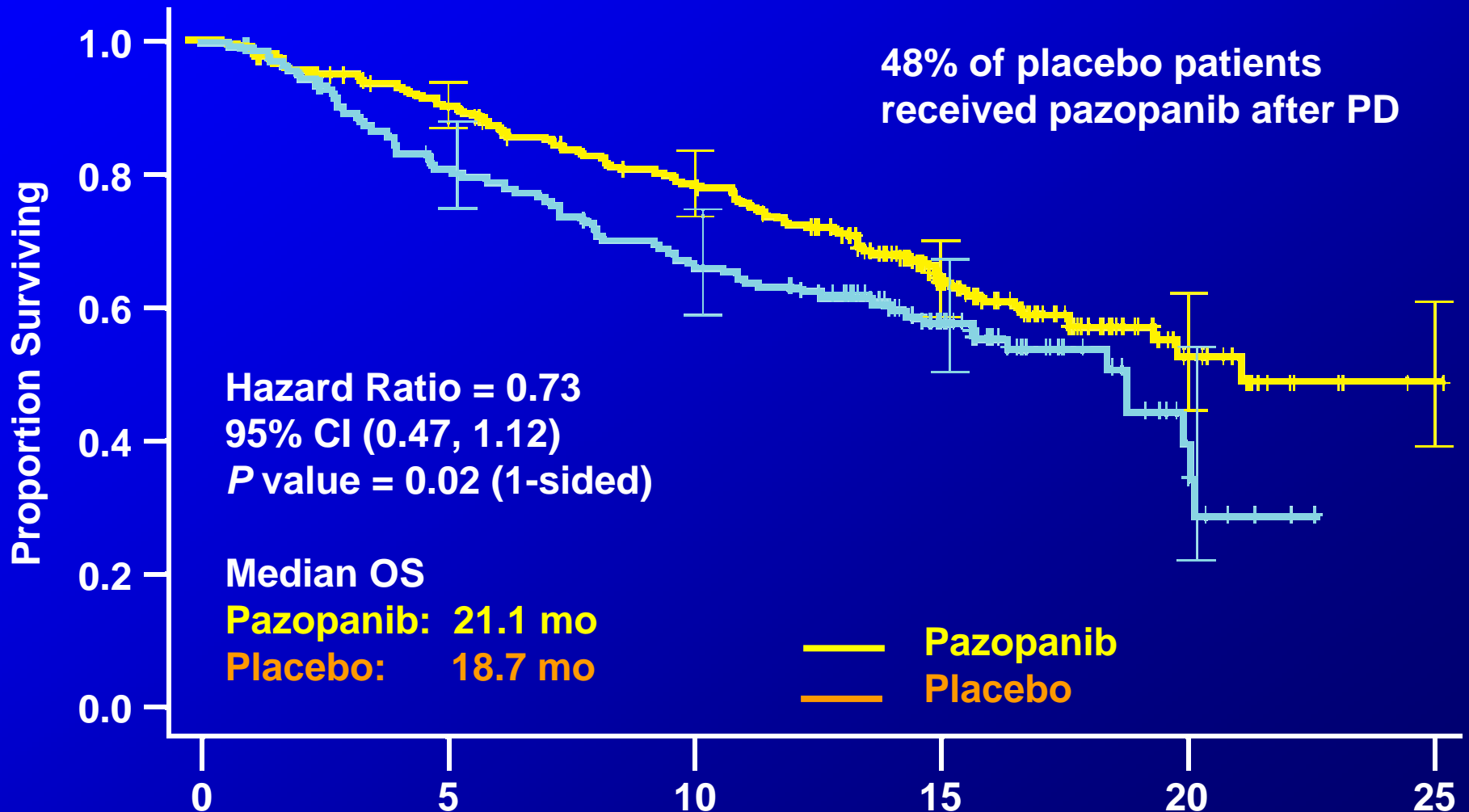
P < 0.001 by log-rank test for all.

Favors pazopanib **Favors placebo**



Abstract 5021 (C. N. Sternberg et al.):

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma





Abstract 5021 (C. N. Sternberg et al.):

A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma

- **Nebenwirkungen:**
Diarrhoe, Hypertonie, Veränderung der Haarfarbe, Übelkeit, Appetitlosigkeit
(überwiegend Grad 1-2)
- **Lebensqualität:** kein Unterschied zur Placebo-Gruppe
- **Zusammenfassung:** günstiges Nutzen/Risikoprofil für die Therapie unbehandelter bzw. nur zytokinbehandelter Patienten



Abstract LBA5019 (B. I. Rini et al.):

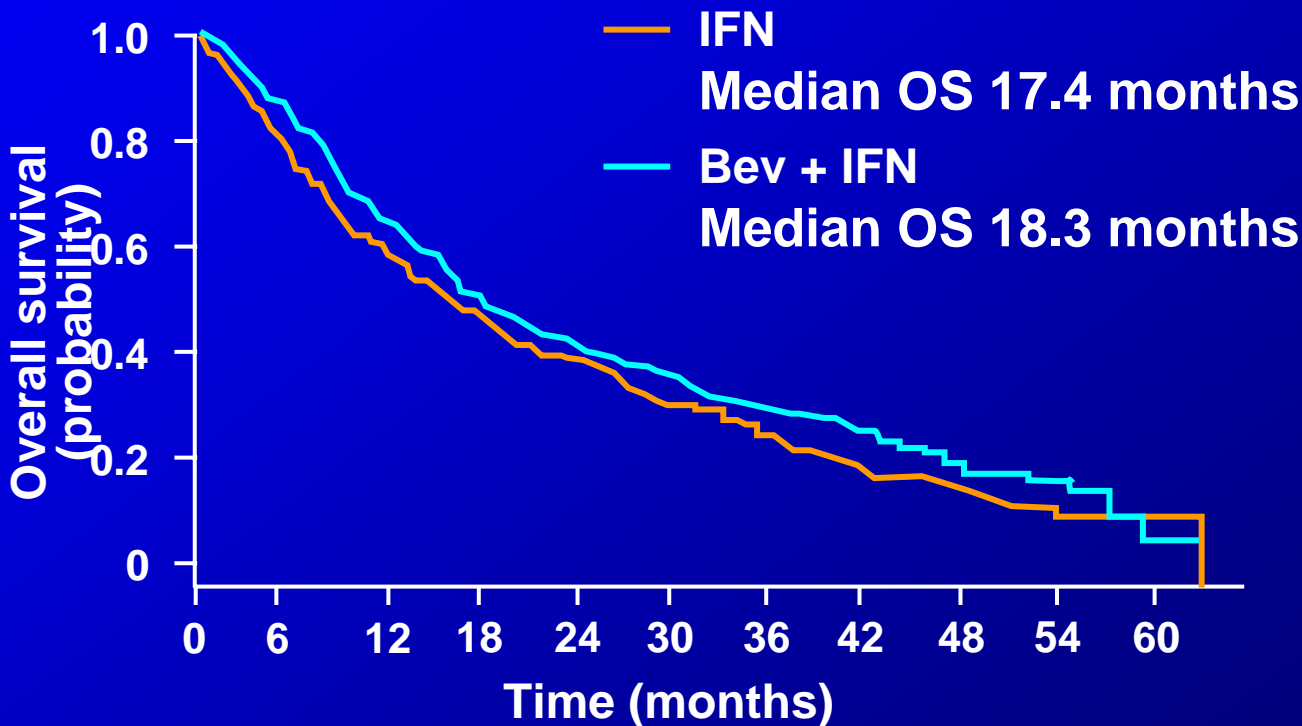
Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206

- 732 Pat. mit **metastasiertem Nierenzellkarzinom**, Nephrektomie nicht obligat
- **Ziel:** Nachweis eines verlängerten Gesamtüberlebens durch Hinzunahme von Bevacizumab zu Interferon-a
- **Therapie:** IFN-a 9 Mio. E. 3x/Woche
Bevacizumab 10 mg/kg alle 14 Tage



Abstract LBA5019 (B. I. Rini et al.):

Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206





Abstract LBA5019 (B. I. Rini et al.):

Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206

- primärer Endpunkt (**Gesamtüberleben**) nicht **signifikant** verlängert
- **Progressionsfreies Überleben und Ansprechen** signifikant besser in der Kombination
- **höhere Toxizität** durch die Kombination: Fatigue, Appetitlosigkeit, Hypertonie, Proteinurie
- großer Einfluß **nachfolgender Therapien** auf das Gesamtüberleben!



Abstract 5020 (B. J. Escudier et al):

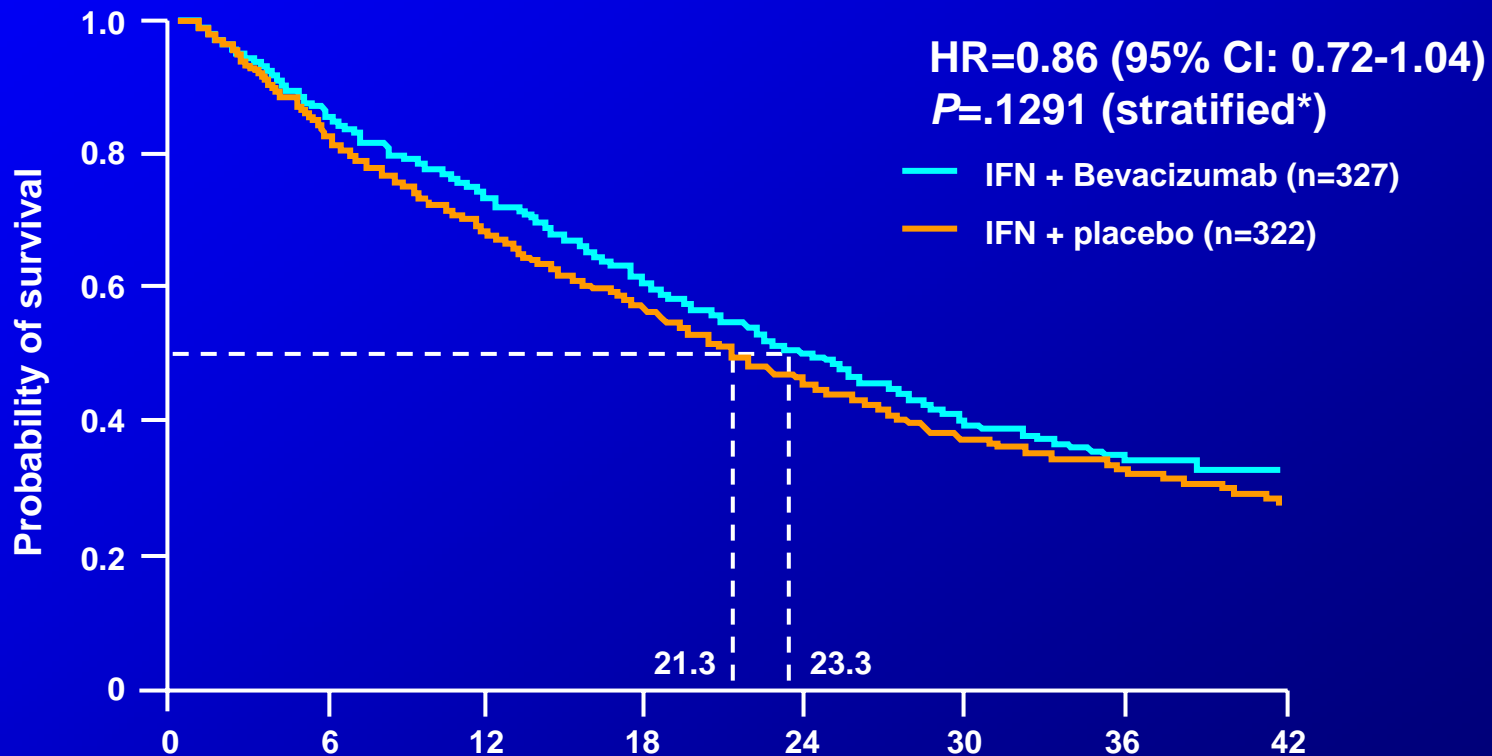
Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon- α 2a in metastatic renal cell carcinoma

- 649 Pat. mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, nephrektomiert
- Therapie: IFN 3x9 Mio.E/Woche
Bevacizumab 10 mg/kg alle 14 Tage
- zuvor publiziert: Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens von 5,4 auf 10,2 Monate durch die Kombination (*Lancet 2007*)



Abstract 5020 (B. J. Escudier et al):

Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon- α 2a in metastatic renal cell carcinoma





Abstract 5020 (B. J. Escudier et al):

Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon- α 2a in metastatic renal cell carcinoma

- primärer Endpunkt (**Gesamtüberleben**) nicht **signifikant** verlängert („Trend“)
- Gesamtüberleben in **Subgruppen** signifikant verlängert (z.B. Patienten ohne Lebermetastasen)
- Wirksamkeit aber insgesamt bestätigt
- auch hier: großer Einfluß der **Folgetherapien**



Tumoren des Urogenitaltraktes

- Prostatakarzinom
- Nierenzellkarzinom
- **Urothelkarzinom**



Abstract 5017 (W. M. Stadler et al.):

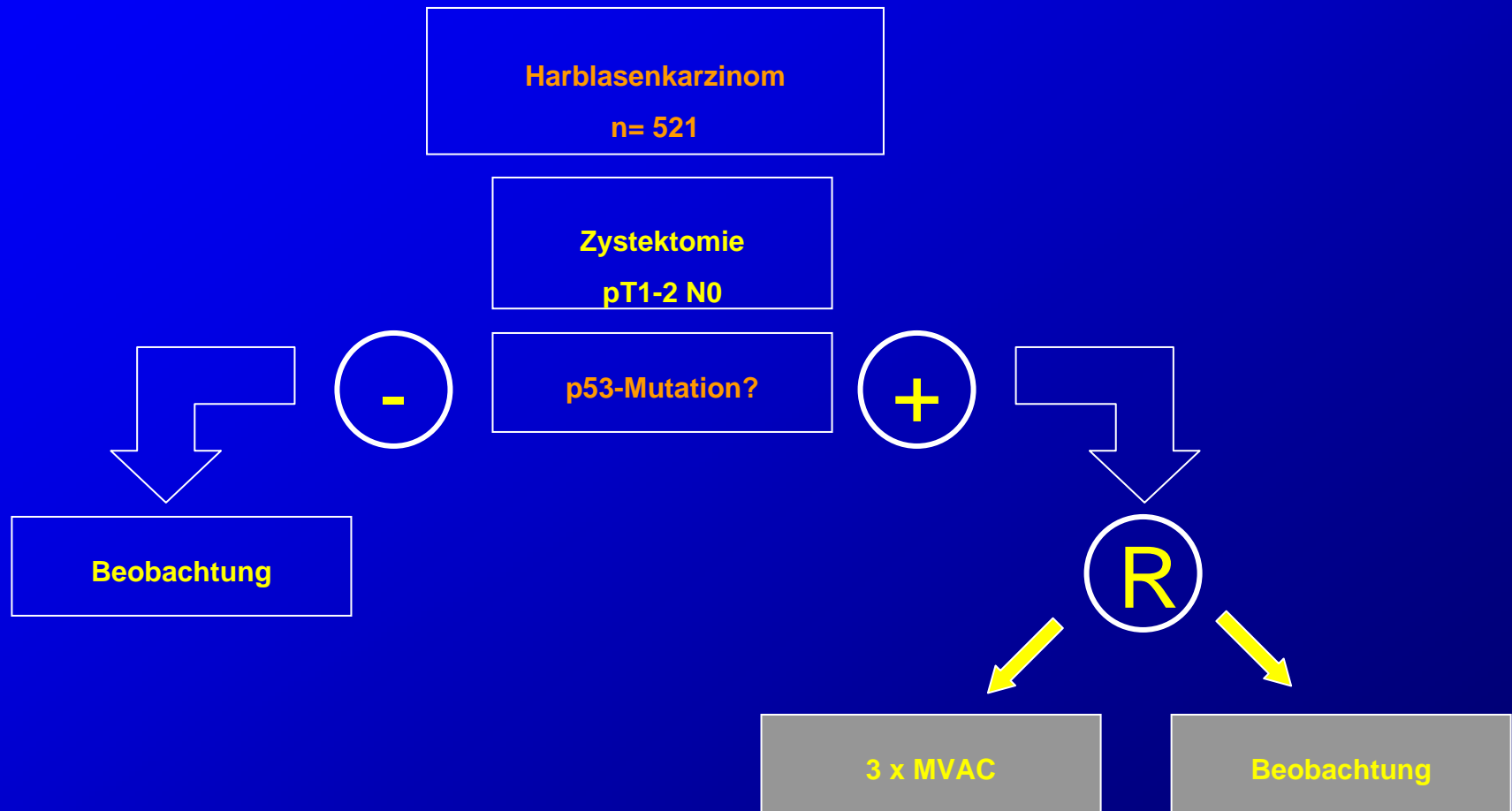
Randomized trial of p53 targeted adjuvant therapy for patients with organ-confined node-negative urothelial bladder cancer

- **Hintergrund:** adjuvante Chemotherapie nach Zystektomie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ist nicht eindeutig gesichert
- p53-Mutation geht mit erhöhtem Rezidivrisiko einher
- 521 Pat. mit Urothelkarzinom der Harnblase **pT1-2 N0 M0** nach Zystektomie und LK-Dissektion
- immunhistochemischer p53-Nachweis



Abstract 5017 (W. M. Stadler et al.):

Randomized trial of p53 targeted adjuvant therapy for patients with organ-confined node-negative urothelial bladder cancer





Abstract 5017 (W. M. Stadler et al.):

Randomized trial of p53 targeted adjuvant therapy for patients with organ-confined node-negative urothelial bladder cancer

- Primärer **Endpunkt**: Rezidivfreies Überleben
- 252 Pat. p53-positiv, 114 randomisiert (42%)
- Rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren:
80% unabhängig vom p53-Status (**n.s.**)
83% unabhängig von adjuvanter Therapie (**n.s.**)



Abstract 5017 (W. M. Stadler et al.):

Randomized trial of p53 targeted adjuvant therapy for patients with organ-confined node-negative urothelial bladder cancer

- nur 67% der randomisierten Pat. haben 3 Zyklen bekommen; 21% gar keinen (!)
- **Zusammenfassend:**
prognostischer und prädiktiver Wert der p53-Mutation konnte nicht bestätigt werden im Hinblick auf adjuvante Therapie.
Schlechte Umsetzung des Protokolls!



Zusammenfassung

- Prostatakarzinom: Abirateron ist eine wirksame Therapieoption nach antihormoneller Behandlung und nach Chemotherapie
- Nierenzellkarzinom:
 - Pazopanib ist besser als Placebo (...was bedeutet das?)
 - Bevacizumab/ Interferon ohne Überlebensvorteil
- Urothelkarzinom: weiterhin keine eindeutigen Daten für eine adjuvante Therapie, selbst in Risikogruppen