CONGRESS CORE FACTS

hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt | Juni | 2018

ASCO 2018

1. bis 5. Juni, Chicago

Multiples Myelom: neue Kombinationstherapien und verbesserte Applikationsschemata im Fokus
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop, Uniklinik RWTH Aachen

Maligne Lymphome: neue Schritte auf dem Weg in eine chemotherapiefreie Zukunft
Prof. Dr. med. Georg Heß, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Pankreaskarzinom: Fortschritte insbesondere im Bereich der adjuvanten Therapie
Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito, Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

NSCLC: Fundamentale Veränderungen bei der Therapie
Priv.-Dr. med. Niels Reinmuth, Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Mammakarzinom: Höhepunkte vom ASCO-Kongress 2018
Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz, Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ist der größte Onkologen-kongress weltweit. Mit großer Spannung werden jedes Jahr die neuesten Daten und Updates wichtiger onkologischer Studien erwartet. Wir präsentieren Ihnen in unseren Berichten die wichtigsten Ergebnisse zu den Themen **Multiples Myelom, Lymphome, Pankreaskarzinom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom und Mammakarzinom.**

Unser Anliegen ist es dabei, die Konsequenzen, die sich daraus für die Diagnostik und insbesondere für die Therapie ergeben, möglichst praxisnah und strukturiert für Sie zu formulieren. Wir freuen uns, Sie dabei unterstützen zu dürfen, die neu gewonnenen Erkenntnisse in Ihren Klinik- und Praxisalltag zu integrieren. Wir wünschen Ihnen eine abwechslungsreiche und informative Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen

Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz, Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach

Prof. Dr. med. Georg Heß, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth, Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito, Universitätsklinik Magdeburg

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop, Uniklinik RWTH Aachen

Multiples Myelom: neue Kombinationstherapien und verbesserte Applikationsschemata im Fokus

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop, Uniklinik RWTH Aachen

Die Fülle der inzwischen beim Multiplen Myelom (MM) zugelassenen Substanzen macht in Zukunft viele neue Kombinationen möglich. Auf dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden mehrere vielversprechende neue Kombinationen unter anderem mit Antikörpern vorgestellt. Auch die Optimierung der Applikationsschemata war ein Thema. Außerdem geben immuntherapeutische Ansätze beim MM Anlass zur Hoffnung – vor dem Einsatz einer Immuntherapie in der täglichen Routine müssen aber noch einige Fragen geklärt werden.

❖ Neues zur Erstlinientherapie

In vielen Studien wurden Kombinationen von mehreren neuen Substanzen in der Induktionstherapie bei Patienten vor einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation untersucht. In Europa wird häufig die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) eingesetzt, auch wenn die – bislang in Erstlinie für transplantable Patienten nicht zugelassene – Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ein besseres und tieferes Ansprechen bietet. In der FORTE-Studie werden unter anderem die Kombinationen Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) oder Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (KCd) als Induktionstherapie vor einer autologen Stammzelltransplantation untersucht. Gay et al. zeigten jetzt auf einem Poster ein Update der Daten [1]: Nach vier Induktionszyklen gab es einen klaren Vorteil für die Kombination aus Carfilzomib und Lenalidomid gegenüber Carfilzomib und Cyclophosphamid mit 94% versus 86% beim Gesamtansprechen und 73% versus 57% beim Erreichen einer mindestens sehr guten partiellen Remission (VGPR). Es fanden sich ebenfalls signifikant mehr Patienten (53% vs. 29%) in der prognostisch wichtigen MRD-Negativität (minimale Resterkrankung). Zusätzlich zeigte sich, dass diese Ergebnisse nicht von der genetischen Risikogruppe abhängen. Es können also auch Patienten mit Hochrisikozytogenetik in gleichem Maße von dieser Kombination profitieren [1].

Nach erfolgter Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid inzwischen als Standard anzusehen. Entsprechend der Studien und der Zulassung wird hier eine Dosierung von 10 mg täglich eingesetzt. Der Frage, ob dies die optimale Dosierung ist, ist die LENAMAIN-Studie nachgegangen, die Fenk et al. als Poster präsentiert haben. In diese prospektive, randomisierte Studie wurden 188 Patienten eingeschlossen, die jeweils entweder 5 mg oder 25 mg an Tag 1 bis 21 alle vier Wochen erhalten haben. Es zeigte sich ein signifikant verlängertes EFS (Zeit von der Registrierung bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Rezidiv oder Tod, unabhängig von der Todesursache; event-free survival) von 44,8 Monaten unter 25 mg im Vergleich zu 33,0 Monaten unter 5 mg Lenalidomid (Hazard Ratio [HR]: 0,65) sowie ein tieferes Ansprechen nach ein und zwei Jahren

© hematooncology.com

der Erhaltungstherapie. Allerdings war die Rate an Nebenwirkungen (z. B. ≥ Grad 3 AE [unerwünschtes Ereignis]: 87,5% vs. 64,6%) und die Notwendigkeit einer Dosisreduktion erwartungsgemäß höher. In der Studie wurde jedoch die aktuelle Standarddosis von 10 mg in der Erhaltungstherapie nicht untersucht, sodass sich hier keine Aussage treffen lässt, ob die Dosis von 25 mg dem aktuellen Standard ebenfalls überlegen ist [2].

Fazit

- Die Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Induktion bei transplantablen Patienten zeigt eine hohe Ansprechrate. Außerdem erreicht ein hoher Anteil der Patienten eine MRD-Negativität, wenn auch die Zulassung der Kombinationen noch aussteht.
- Die Durchführung der inzwischen als Standard zu betrachtenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach autologer Stammzelltransplantation mit einer höheren Dosis scheint die Wirksamkeit nochmals zu erhöhen, allerdings zum Preis einer erhöhten Toxizität. Weitere Studiendaten zu Wirksamkeit und Sicherheit von 25 mg gegenüber 10 mg müssen abgewartet werden, da sich keine Aussage im Vergleich zum aktuellen Standard mit 10 mg treffen lässt.

„Für die Erstlinientherapie gab es beim diesjährigen ASCO-Kongress keine neuen Daten, die ab morgen unsere Entscheidungen im klinischen Alltag verändern." *Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop*

❖ Therapie im Rezidiv – neue Kombinationen

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe neuer Medikamente für die Therapie im Rezidiv in Kombination mit Lenalidomid zugelassen. Die Studien wurden in einem Patientenkollektiv durchgeführt, welches so aktuell nicht mehr der Realität entspricht, da viele bereits mehr Vortherapien und insbesondere eine längere Lenalidomidexposition aufweisen. Die Etablierung von Kombinationen ohne Lenalidomid ist daher entscheidend.

Pomalidomid, eine immunmodulatorische Substanz (IMiD) der zweiten Generation, ist aktuell in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Die Wirksamkeit dieser Kombination konnte bei Lenalidomid-refraktären Patienten bereits gezeigt werden. In der Phase-III-Studie OPTIMISMM wurde von Richardson et al. die Kombinationstherapie aus Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) mit Bortezomib/Dexamethason (Vd) an insgesamt 559 Patienten verglichen. Alle Patienten waren (entsprechend der Einschlusskriterien) mit Lenalidomid vorbehandelt, 70% zudem als Lenalidomid-refraktär eingestuft. Zu erwähnen ist noch, dass beide Arme eine kontinuierliche Therapie, auch mit Bortezomib, beinhalteten.

Die Kombinationstherapie mit PVd führte insgesamt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 7,1 auf 11,2 Monate. Besonders beachtenswert war in dieser Studie die Verlängerung des PFS von 11,6 auf 20,7 Monate in der Subgruppe der Patienten mit lediglich einer Vortherapie (40% aller eingeschlossenen Patienten). Die wichtigsten (Grad 3/4) unerwünschten Ereignisse beinhalteten wie erwartet mehr Neutropenien (41,7 vs. 8,5%) und

Infektionen (30,9 vs. 17,8%). Die Kombinationstherapie mit PVd stellt somit eine mögliche Alternative nach bereits erfolgten Therapien mit Lenalidomid als Kombinationspartner dar, allerdings scheint die Wirksamkeit in späteren Therapielinien deutlich niedriger als im ersten Rezidiv zu sein [3].

Eine nochmalige Erweiterung dieser Kombination ist Elotuzumab, Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (Elo-PVD). Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie dazu wurden von Yee et al. vorgestellt. Diese Kombination erreichte eine Gesamtansprechrate (ORR) von 52% in einer Population mit im Median drei vorangegangenen Therapielinien und mit einer vorherigen Exposition von Lenalidomid und einem Proteasominhibitor bei allen Patienten. Die Rate an „Erreichen einer mindestens sehr guten partiellen Remission“ (VGPR) war mit nur 13% allerdings eher klein, das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 9,7 Monate. Im Vergleich zu den Ergebnissen der oben beschriebenen OPTIMISMM-Studie scheint der zusätzliche Benefit von Elotuzumab in dieser Kombination fraglich, auch wenn das Patientenkollektiv in der Elo-PVD-Studie eine fortgeschrittenere Erkrankung hatte. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich hier um ein sehr kleines Patientenkollektiv (33 Patienten) handelt und weitere Studien abgewartet werden müssen [4].

Venetoclax ist ein in Deutschland für die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassener oraler Bcl-2(B-cell lymphoma)-Inhibitor, der bereits in der Monotherapie des MM mit einer Translokation t(11;14) eine vielversprechende Aktivität aufgewiesen hat, da dieser Myelomtyp in der Regel eine sehr hohe Bcl-1-Expression zeigt [5]. Costa et al. stellten die Daten einer Phase-II-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM vor, in der die Kombinationstherapie aus Venetoclax mit Carfilzomib und Dexamethason untersucht wurde. In diesem Phase-II-Abschnitt wurde in der Kohorte 3 Carfilzomib in der wöchentlichen Dosierung von 70 mg/m² in Kombination mit Venetoclax 800 mg bei 30 Patienten eingesetzt. In der gesamten Kohorte zeigte sich ein Ansprechen bei 83% der Patienten, das auch bei den Patienten mit Hochrisikozytogenetik nicht geringer ausfiel. Bei den sieben Patienten mit einer Translokation t(11;14) betrug die ORR sogar 100% mit beachtlichen 86% einer VGPR oder besser (Abb. 1) [6].

© hematooncology.com

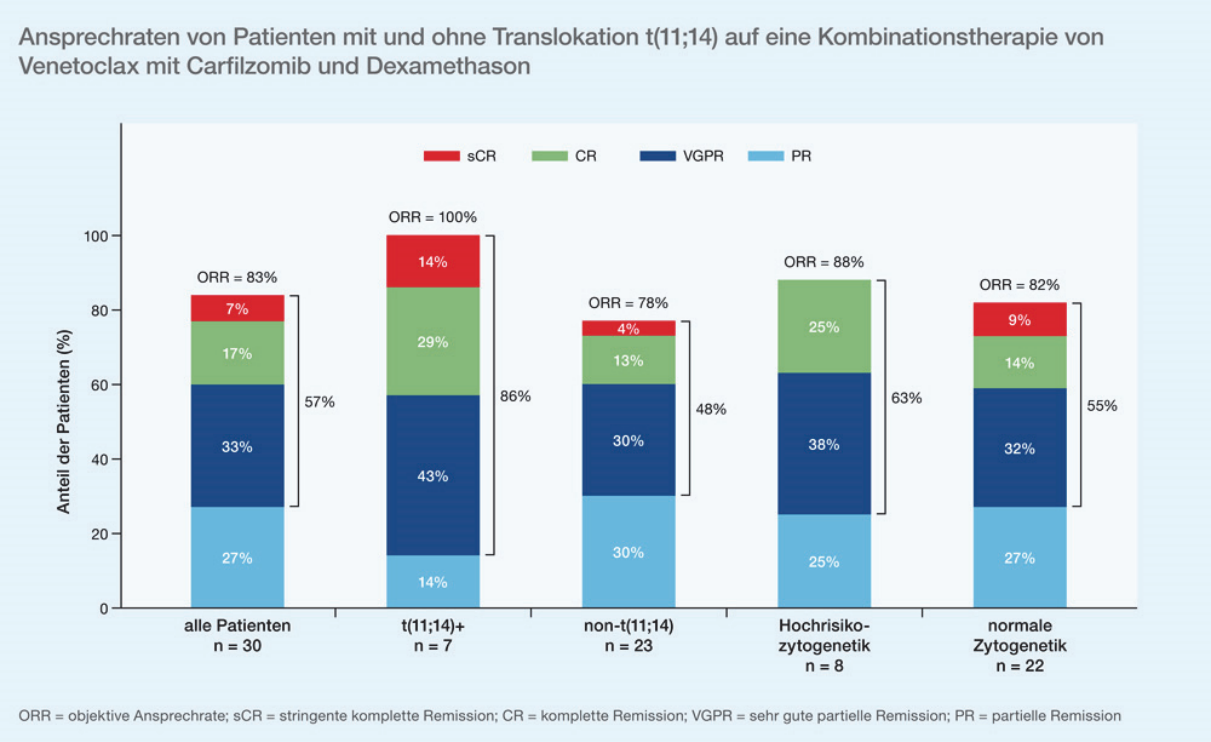

Abb. 1: Ansprechraten auf die Kombinationstherapie mit Venetoclax, Carfilzomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (modifiziert nach Costa LJ et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 8004 [6])

„Mit Venetoclax steht eine weitere sehr aussichtsreiche Substanz, besonders für Patienten mit der spezifischen genetischen Veränderung Translokation t(11;14), in den Startlöchern."
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop

Fazit

- Die Kombinationstherapie mit Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) kann eine mögliche Option nach bereits erfolgten Vortherapien mit Lenalidomid als Kombinationspartner darstellen, wenn auch die Wirksamkeit in späteren Therapielinien deutlich niedriger als im ersten Rezidiv zu sein scheint.
- Die nochmalige Erweiterung der Kombination mit Elotuzumab (Elo-PVd) scheint zum aktuellen Zeitpunkt nicht sinnvoll.
- Der Einsatz von Venetoclax, insbesondere bei Patienten mit Translokation t(11;14), ist weiterhin sehr vielversprechend, auch in Kombination mit Carfilzomib.

❖ Therapie im Rezidiv – neue Konzepte, neue Substanzen

Wie bei anderen Malignomen werden immuntherapeutische Konzepte auch beim MM zurzeit intensiv erforscht. In einer Phase-II-Studie mit ex vivo expandierten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) aus Nabelschnurblut in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation konnten Shah et al. ein Ansprechen mit einer mindestens sehr guten partiellen Remission

(≥ VGPR) bei 83% der Patienten erreichen. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Infusion der NK-Zellen traten nicht auf [7].

Eine weitere Studie mit gegen das „B-cell maturation antigen“ (BCMA) gerichteten CAR-T-Zellen (CAR = chimeric antigen receptor) zeigte sehr vielversprechende Resultate mit einer ORR von 94% und 56% kompletter Remission (CR) [8]. Allerdings sind nicht alle immuntherapeutischen Konzepte mit einem verbesserten Outcome verbunden. In der KEYNOTE-183-Studie zeigte sich für die Kombination aus Pomalidomid, Dexamethason und dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bei rezidivierten Patienten ein verschlechtertes Gesamtüberleben (OS) bei zusätzlich ungünstigerem Nebenwirkungsprofil, sodass dies zu einem vorzeitigen Stopp der Studie führte [9].

Gleiches gilt für die KEYNOTE-185-Studie. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM wurde hierbei die Kombination aus Lenalidomid, Dexamethason und Pembrolizumab mit der Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason verglichen. Auch hier zeigte sich ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil sowie eine erhöhte Sterblichkeit im Pembrolizumab-Arm. Diese Studie wurde deshalb nach einer Interimsanalyse ebenfalls vorzeitig gestoppt [10].

Fazit

- Die zelluläre Immuntherapie mit NK-Zellen beziehungsweise CAR-T-Zellen wird auch beim MM intensiv beforscht und erscheint vielversprechend, während Studien mit PD-1-Antikörpern teilweise vorzeitig beendet werden mussten.

„Bei der Immuntherapie des multiplen Myeloms sind noch sehr viele Fragen offen.”
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop

❖ Optimierte Applikationsschemata

Carfilzomib/Dexamethason ist eines der zugelassenen Therapieschemata für rezidivierte Patienten mit guter Wirksamkeit. Im Vergleich zu anderen Therapien ist hier jedoch entsprechend der Zulassung ein Applikationsschema mit zwei Infusionen pro Woche notwendig.

In der ARROW-Studie, einer Phase-III-Studie, wurde von Mateos et al. ein für den Patienten bequemeres einmal wöchentliches Infusionsschema mit 20 mg/m², gefolgt von 70 mg/m² Carfilzomib (randomisiert verglichen mit der zugelassenen Gabe von 20 mg/m², gefolgt von 27 mg/m² zweimal pro Woche) in Kombination mit Dexamethason untersucht. Einschlusskriterien waren rezidivierte und refraktäre Patienten mit Vortherapien, einschließlich IMiD und Proteasominhibitor (außer Carfilzomib). Es wurden insgesamt 478 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten im wöchentlichen Therapiearm nicht nur von einer bequemeren Applikationsfrequenz, sondern zusätzlich auch von einem sowohl signifikant verbesserten Ansprechen (ORR 62,9% vs. 40,8%, $p < 0,0001$) als auch längerem PFS (11,2 vs. 7,6 Monate, $p = 0,0014$) profitieren (Abb. 2, Abb. 3). Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass hier trotz der höheren Dosisdichte keine vermehrten Nebenwirkungen zu verzeichnen waren [11].

© hematooncology.com

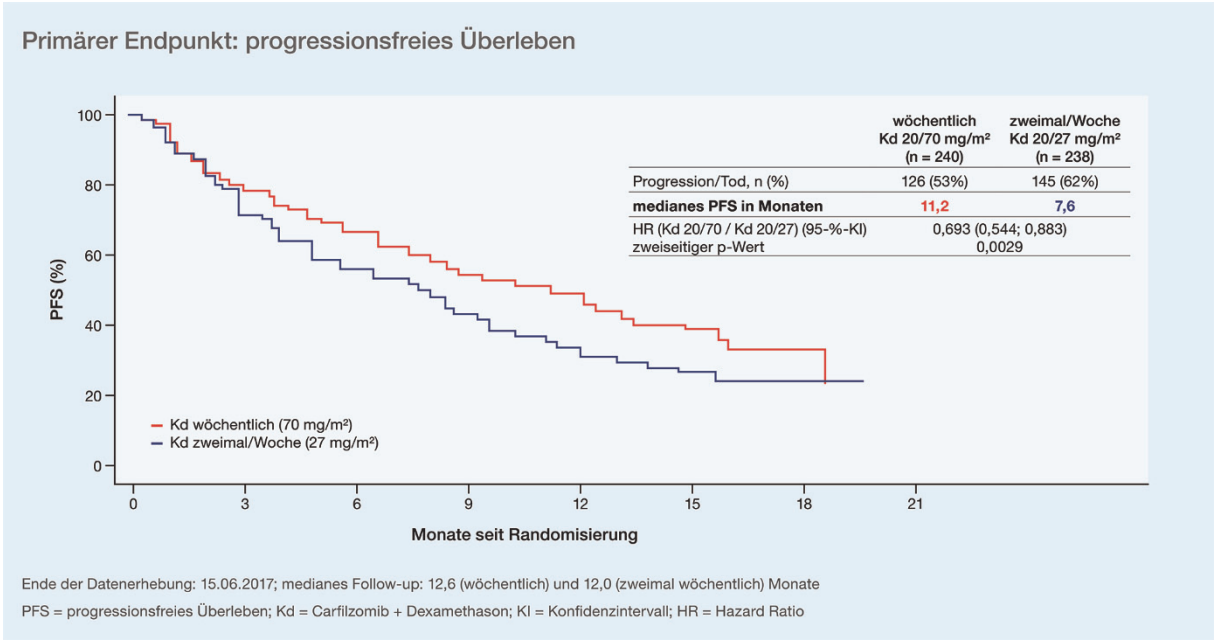

Abb. 2: ARROW-Studie: Vergleich der wöchentlichen versus die zweimal wöchentliche Gabe von Carfilzomib/Dexamethason bei rezidivierten und refraktären Patienten nach Vortherapie (modifiziert nach Mateos MV et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 8000 [11])

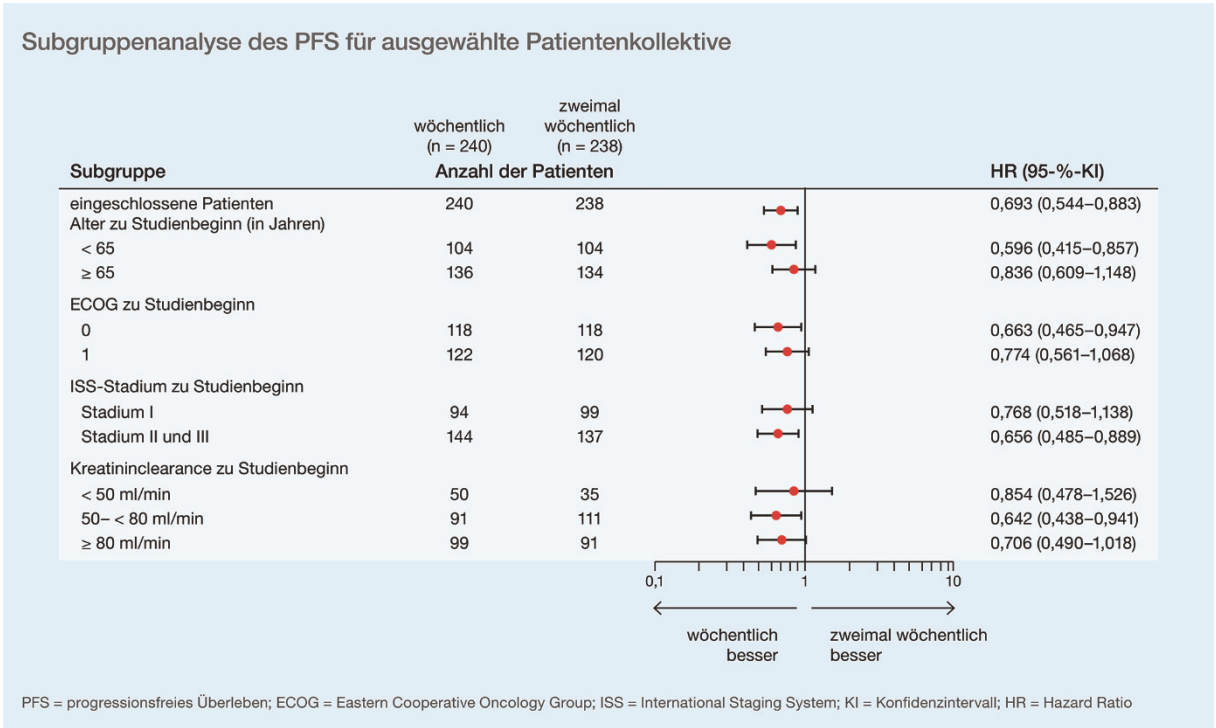

Abb. 3: Subgruppenanalyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei wöchentlicher und zweimal wöchentlicher Gabe von Carfilzomib/Dexamethason in rezidivierten und refraktären Patienten nach Vortherapie (modifiziert nach Mateos MV et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 8000 [11])

Als Poster wurde ein Update der PAVO-Studie gezeigt, in der die Pharmakokinetik von manuell subkutan (s. c.) appliziertem Daratumumab mit der zugelassenen intravenösen (i. v.) Anwendung verglichen wurde. Durch das subkutan applizierte Daratumumab in spezieller Formulierung mit

rekombinanter Hyaluronidase konnten höhere Talspiegel als bei der intravenösen Gabe erreicht werden. Dabei betrug die Applikationszeit der s. c. Gabe nur noch 3 bis 5 Minuten statt mehrerer Stunden bei der i. v. Gabe. Dabei traten nur wenige applikationsbedingte Nebenwirkungen auf. Auf Grundlage dieser Daten werden bereits weitere Studien mit der subkutanen Applikation durchgeführt, in denen auch Kombinationstherapien mit Daratumumab untersucht werden [12].

„Die Lebensqualität wird auch durch die Häufigkeit und Dauer notwendiger Arztbesuche beeinflusst. Die Etablierung bequemerer Applikationsschemata (oral, weniger oder kürzere Infusionstermine, s. c. statt i. v.) kann hier für die Patienten einen wichtigen Beitrag leisten."
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Wilop

Fazit

- Carfilzomib/Dexamethason in wöchentlicher Dosierung (20 mg/m², gefolgt von 70 mg/m² Carfilzomib) führt zu einem verbesserten Ansprechen und längerem PFS im Vergleich zu zwei Gaben mit 27 mg/m² pro Woche bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil.
- Mit der subkutanen Gabe von Daratumumab in einer speziellen Formulierung kann in Zukunft die erforderliche Applikationszeit auf wenige Minuten verkürzt werden.

❖ Quellen

1. Gay FM et al. Updated efficacy data and MRD analysis according to risk status in newly diagnosed myeloma patients treated with carfilzomib + lenalidomide or cyclophosphamide (FORTE trial). Presented at Poster Discussion Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8009.
2. Fenk R et al. Maintenance therapy (MT) with 25 versus 5 mg lenalidomide (Len) after prolonged Len consolidation therapy (CT) in newly-diagnosed, transplant-eligible patients (pts) with multiple myeloma (MM). Presented at Poster Discussion Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8016.
3. Richardson PG et al. Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (PVd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8001.
4. Yee AJ et al. A phase II study of elotuzumab in combination with pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. Presented at Poster Discussion Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8012.
5. Kumar S et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 2017; 130: 2401–2409.
6. Costa LJ et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8004.
7. Shah N et al. Phase II study of ex vivo expanded cord blood natural killer cells for multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8006.
8. Raje NS et al. bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8007.
9. Mateos MV et al. A phase 3 randomized study of pembrolizumab (Pembro) plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): KEYNOTE-183. Presented at Poster Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8021.
10. Usmani SZ et al. A phase 3 randomized study of pembrolizumab (pembro) plus lenalidomide (len) and low-dose dexamethasone (Rd) versus Rd for newly diagnosed and treatment-naive multiple myeloma (MM): KEYNOTE-185. Presented at Poster Discussion Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8010.

© hematooncology.com

11. Mateos MV et al. Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8000.
12. Chari A et al. Subcutaneous daratumumab (DARA) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Part 2 update of the open-label, mutlicenter, dose escalation phase 1b study (PAVO). Presented at Poster Discussion Session: Hematologic Malignancies-Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8013.

- Bildnachweis: „Wide angle shot of various Chicago Skyscrapers”: © Wojciech/Fotolia; "Chicago Skyline": © Justin/Fotolia

Maligne Lymphome: neue Schritte auf dem Weg in eine chemotherapiefreie Zukunft

Prof. Dr. med. Georg Heß, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

Auf Tagungen wie dem ASH- oder dem EHA-Kongress wird naturgemäß eine größere Anzahl an Daten zu malignen Lymphomen präsentiert. Doch auch auf dem ASCO-Kongress werden immer wieder neue Studiendaten zu diesem Thema gezeigt – auch in diesem Jahr wieder. Die wichtigsten finden Sie auf den folgenden Seiten kurz zusammengestellt. Schwerpunkte hierbei sind Studien zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), die Ergebnisse der RELEVANCE-Studie beim follikulären Lymphom (FL) und neue Daten zum Morbus Waldenström – ergänzt von einzelnen Ergebnissen zu anderen Entitäten.

❖ Aggressive Lymphome

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Viele Studien der vergangenen Jahre erbrachten eher ernüchternde Resultate für das DLBCL. Insbesondere in der Primärtherapie haben breit angelegte und nicht stratifizierende Studien enttäuschende Ergebnisse gezeigt. Neue Therapieoptionen werden weiterhin dringend benötigt. Besonders problematisch bleibt weiterhin die **Rezidivsituation**, in der oft unzureichende Resultate erzielt werden. Gleichzeitig haben Daten zu neuen Therapieverfahren, wie zu der **CAR-T-Zell-Therapie**, neue Hoffnung auf eine therapeutische Verbesserung gemacht.

Um die Ergebnisse einordnen zu können, ist sicher ein gutes Verständnis der Effektivität aktueller Rezidivtherapien notwendig. Als Standard wird hierbei weiterhin die **Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport** betrachtet.

Nabhan und Kollegen haben aktuelle Ergebnisse zum Einsatz dieses Verfahrens zusammengetragen. Dazu haben sie Daten von 126 kommunalen Zentren in den USA evaluiert [1]. Die Patienten wurden nach einer adäquaten Primärtherapie mit R-CHOP oder DA-EPOCH-R je nach Zeitpunkt des Rezidivs und je nachdem, zu welchem Zeitpunkt eine Hochdosistherapie angestrebt wurde, in Gruppen unterteilt. Insgesamt wurden Daten von 430 Patienten mit einem Rezidiv ausgewertet. Das mediane Alter der Patienten lag bei 65 Jahren (18–84 Jahre), 61% waren männlich. 86% der Patienten erlitten das erste Rezidiv bereits innerhalb des ersten Jahres – was die gefühlte klinische Realität sehr gut wiedergibt. Insgesamt wurde nur bei 144 Patienten überhaupt eine Hochdosistherapie angestrebt. In dieser Gruppe erreichten nur 38% diese Therapie. Das mediane Gesamtüberleben für alle Patienten mit Rezidiv lag bei 13,8 Monaten. Vergleicht man das Überleben bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie durchgeführt wurde, so zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die transplantierten Patienten (21,4 Monate vs. 10,5 Monate). Auch wenn naturgemäß in einer solchen Studie ein

© hematooncology.com

Selektionsbias vorhanden sein dürfte, wird klar, dass die Hochdosistherapie nur für einen kleinen Teil der Patienten tatsächlich eine Option ist – die Ergebnisse sind zudem insgesamt moderat.

„Die Prognose rezidivierter aggressiver Lymphome ist bei Betrachtung von sogenannten “real world”-Kollektiven weiterhin katastrophal. Auch wenn sie wirksam ist, so stellt die Hochdosis-therapie heute nunmehr nur noch für einen kleinen Teil der Patienten eine wertvolle Option dar. Umso mehr stellt sich die Aufgabe, die Ergebnisse der Primärtherapie zu verbessern oder mit alternativen Medikamenten bessere Optionen im Krankheitsrückfall zu etablieren.“
Prof. Dr. med. Georg Heß

Ansätze zur Verbesserung der **Primärtherapie** bedürfen, insbesondere nach den Ergebnissen der letzten Studien, eine **Verbesserung der Stratifikation**, wobei insbesondere die biologische Heterogenität von besonderer Relevanz sein dürfte. Die Relevanz einer molekularen Unterteilung in ABC- und GCB-Lymphome (ABC = activated B-cell-like; GCB = germinal centre B-Cells) und weitere Subtypen wurde erst kürzlich wieder nachgewiesen [2]. Die Umsetzung einer zeitnahen Diagnostik stellt hierbei jedoch prinzipiell eine große Herausforderung dar.

Genau diese Machbarkeit konnte jetzt eine Analyse aus der sogenannten **ROBUST-Studie** nachweisen. Nowakowski und Kollegen stellten entsprechende Daten vor [3]. Für diese Studie (R-CHOP +/- Lenalidomid) wurden 2.093 Patienten nach Diagnosestellung mittels des “Nanostring Lymphoma Subtyping“-Tests hinsichtlich der „cell of origin“ (COO) untersucht. Dieses wurde an paraffinfixiertem Material durchgeführt. Insgesamt konnte von 1.798 Patienten eine erfolgreiche Bestimmung durchgeführt werden. Nur bei 15% konnte keine erfolgreiche Analyse durchgeführt werden, meist wegen unzureichendem Probenmaterial. Die Frequenz von ABC- und GCB-Lymphomen entsprach der erwarteten Verteilung. Wichtig: Die Zeit bis zur Mitteilung des Ergebnisses (Laborzeit ohne Transport) lag im Mittel lediglich bei 2,4 Tagen und war somit nicht länger als bei üblichen immunhistochemischen Untersuchungen. Damit ist ein wesentliches Argument gegen die prätherapeutische Durchführung dieser Diagnostik hinfällig.

„Es ist Zeit, vorhandene diagnostische Instrumente entschieden in den Alltag zu integrieren. Auch wenn noch nicht jede Diagnostik unmittelbar mit einer therapeutischen Konsequenz verbunden sein wird, ist es unabdingbar, im Licht der kommenden Therapiealgorithmen diese Verfahren verfügbar und verlässlich eingeführt zu sehen. *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Bei einem Blick auf neue **Therapieoptionen** zeigen verschiedene Studien interessante Ergebnisse.

Zum einen wurde auf dem ASCO-Kongress von Sehn et al. (Abstrakt 7507) eine längere Nachbeobachtung des Vergleichs von Bendamustin/Rituximab mit oder ohne zusätzlicher Gabe von **Polatuzumab vedotin (PV) über sechs Zyklen berichtet** [4]. PV ist ein Immunotoxin, das einen Antikörper gegen CD79b mit Monomethyl auristatin E (MMAE) verbindet: Eine erste Analyse hatte so vielversprechende Daten gezeigt, dass für die Substanz die Zulassung in den USA erwartet wird. Die beste Gesamtansprechrate lag bei 70% gegenüber 33% zugunsten der kombinierten Therapie. Die PET-negative Rate kompletter Remissionen (CR) lag bei 40%. Bei

längerer Nachbetrachtung – aktuell im Median 15 Monate – zeigte sich bei 80 Patienten, die 1:1 randomisiert wurden, weiterhin ein deutlicher Unterschied bezüglich des medianen progressionsfreien Überlebens (6,7 vs. 2,0 Monate) und im medianen Gesamtüberleben (11,8 vs. 4,7 Monate). Neue Sicherheitsaspekte ergaben sich nicht. Die Kombinationstherapie ist insgesamt mit einer höheren Toxizität assoziiert. Insgesamt gab es in der Studie 18% Todesfälle im DLBCL-Arm. Eine detaillierte Betrachtung ist hier noch notwendig.

„Sicherlich stellt Polatuzumab eine vielversprechende Option dar, auch wenn alle Patienten innerhalb eines Jahres rezidivierten und auch PET-negative Remissionen nicht anhielten. Die Hoffnung auf eine Verbesserung der Primärtherapie wird aktuell in einer klinischen Phase-III-Studie evaluiert (POLARIX-Studie)." *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Mit dem Erfolg der **Immunkonjugate** wird nun eine Vielzahl von Entwicklungen in klinischen Studien erprobt, wie die Untersuchung von Fanale und Kollegen beispielhaft zeigt [5]. **MT-3724** ist ein Fusionsprotein, das eine CD20-bindende Domäne mit einem Shiga-like-Toxin verbindet. Nach der Bindung kommt es zur Internalisierung und zu einer irreversiblen Ribosominhibition. Die Ergebnisse dieser frühen Studie (Phase I, Dosiseskalation, n = 24) zeigen die Möglichkeiten, aber auch die besonderen Komplikationen einer solchen Behandlung beispielhaft auf. Obwohl es während der Dosiseskalation zu keiner maximal tolerierten Dosis (MTD) gekommen war, wurden während der Expansion bei adipösen Patienten sogenannte **Capillary-Leak-Syndrome** beobachtet, was sicherlich eine schwere Komplikation darstellt. Bei fünf Patienten ohne nachweisbare Rituximablevel konnte ein Nutzen der Therapie gezeigt werden. Währenddessen zeigte sich kein Ansprechen bei Patienten mit nachweisbarem Rituximab.

Sehr spannend waren die Ergebnisse zu einer Studie zum **Anti-CD47-Antikörper Hu5F9-G4**. Die Inhibition von CD47 führt dazu, dass ein sogenanntes „don't eat me"-Signal aufgehoben wird. Mit Rituximab findet sich im Labor ein starker Synergismus. Advani et al. stellten Daten einer ersten Phase-I-Studie vor [6]. Von 15 DLBCL-Patienten sprachen 40% an. 27% hatten eine CR, die zum Teil lang anhielt. Die weiteren Ergebnisse zu diesem Mechanismus sind sicherlich sehr spannend.

Noch offen ist die Diskussion zur Bedeutung von BTK-Inhibitoren (BTK = Bruton-Tyrosinkinase). Auch wenn beim ABC-Subtyp zumindest interessante Ansprechraten (bei sehr kurzer Ansprechdauer) gefunden wurden und die Ergebnisse der **PHOENIX-Studien** (I-R-CHOP vs. R-CHOP) mit Spannung erwartet werden, besteht wenig Sicherheit über den Ausgang dieser Untersuchungen. Auf dem ASCO-Kongress gab es nun weitere Daten zur Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren.

Acalabrutinib, ein Zweitgenerations-BTK-Inhibitor, wurde als Monotherapie beim rezidivierten DLBCL evaluiert. In eine kleine Studie wurden 21 Patienten mit rezidiviertem DLBCL eingeschlossen [7]. Elf Patienten hatten eine rezidivierte Erkrankung, zehn hatten eine refraktäre Erkrankung. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren, die mediane Anzahl an Vortherapie lag bei drei. Die Gesamtansprechrate lag bei 24%, wobei fünf Patienten eine komplette Remission erreichten. Eine detaillierte Betrachtung der Patienten zeigt, dass sowohl rezidivierte als auch

© hematooncology.com

refraktäre Patienten ansprachen. Drei Patienten hatten ein ABC-Lymphom, ein Patient ein GCB-Lymphom. Drei dieser Patienten hatten nur ein sehr kurzes Ansprechen, während zwei Patienten eine Ansprechdauer von einem Jahr zeigten.

Während diese Studie eher grundsätzlich testet, welche Wirksamkeit ein BTK-Inhibitor in einer solchen Indikation hat, so untersuchten Batlevi et al. die Wirksamkeit der **Kombination von BTK- und PI3K-Inhibitoren** [8]. In dieser Studie wurde **Ibrutinib** (560 mg) mit dem PI3K-Inhibitior **Buparlisib** (80 mg) kombiniert. Es konnten Patienten mit verschiedenen Lymphomentitäten eingeschlossen werden. Von 37 Patienten hatten 14 ein DLBCL und 18 ein Mantelzelllymphom. Die Hauptnebenwirkungen der Therapie waren insbesondere Hautausschläge und Durchfälle sowie mit Buparlisib assoziierte neurokognitive Störungen. Beim Ansprechen zeigte sich bei den DLBCL-Patienten von 13 auswertbaren Patienten drei komplette Remissionen und eine partielle Remission (PR). Beim Mantelzelllymphom lag dagegen die Ansprechrate bei 88% mit elf von 17 Patienten, die eine CR erreichten.

„Die aktuellen Ergebnisse bleiben hinter den initialen Hoffnungen und positiven Erwartungen hinsichtlich der Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren beim DLBCL zurück. Im Vergleich zu anderen Ansätzen – wie Polatuzumab (siehe oben) oder CAR-T-Zellen (siehe unten) – scheint ein gesicherter Stellenwert im Therapiealgorithmus unwahrscheinlich.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Unter all den neuen Verfahren haben sicherlich in der jüngeren Vergangenheit **CAR-T-Zellen** die größte Aufmerksamkeit erhalten. Auch wenn das Therapieprinzip faszinierend ist und die Resultate beeindruckend sind, so sind die Daten bisher nur sehr vorläufig und bedürfen weiterer Bestätigung.

Locke präsentierte eine Aktualisierung der Daten der sogenannten **ZUMA-1-Studie** [9]. Axi-Cel ist ein **Anti-CD19-CAR-T-Zell**-Produkt, für das noch in diesem Jahr die Zulassung in Deutschland erwartet wird. 101 Patienten wurden in der Studie behandelt. Die Patienten erhielten 2×10^6 CAR-T-Zellen/kg. Auf dem ASCO-Kongress wurden die aktuellen Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,1 Monaten präsentiert. Die Gesamtansprechrate lag bei 83%, im Verlauf stieg die CR-Rate von 54 auf 58%. Interessanterweise verbesserte sich von 34 Patienten, die nach einem Monat eine PR hatten, noch bei elf Patienten die Remission hin zu einer kompletten Rückbildung. Wieder einmal wurde eine spezielle Betrachtung des progressionsfreien Überlebens gewählt. Von allen Patienten mit einem klinischen Nutzen lag das 1-Jahres-PFS (PFS = progressionsfreies Überleben) bei 73%. Bei den CR- und PR-Patienten lag das 1-Jahres-PFS bei 79 und 78%.

Abramson und Kollegen stellten neue Informationen zur **TRANSCEND-NHL-001-Studie** vor [10]. Dieses **CAR-T-Zell-Konstrukt** zeichnet sich durch einige Besonderheiten gegenüber anderen zellulären Produkten aus, so zum Beispiel durch das exakt eingestellte Verhältnis zwischen CD4- und CD8-transfizierten T-Zellen. In der hier vorgestellten Analyse wurde von 102 Patienten mit verschiedenen Dosisstufen berichtet. Ein „cytokine release syndrome“ wurde bei einem Drittel der Patienten beobachtet, allerdings nur bei einem Patienten mit schwerer Ausprägung. Wie bei anderen Konstrukten zeigte sich bei einem Teil der Patienten auch Neurotoxizitäten (19% bzw.

12% vom Grad 3 bzw. 4), die alle reversibel waren. Klinisch wichtig ist die Zeit bis zum Auftreten der Symptome. In der Regel traten diese zwischen fünf und zehn Tagen nach der Gabe auf. Bezüglich des Ansprechens zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtgruppe eine Ansprechrate von 75%, 55% hatten eine CR. Nach sechs Monaten hatten noch 46% eine CR. Hierbei sprachen Patienten aller Risikogruppen an – zum Beispiel „double hit"- oder „triple hit"-Lymphome oder chemotherapierefraktäre Patienten. Wie bei anderen Studien (z. B. ZUMA-1, siehe Abb. 1) zeigte sich auch in der TRANSCEND-NHL-001-Studie eine hohe Korrelation von CR und der Stabilität des Ansprechens. 93% der Patienten, die nach sechs Monaten in CR waren, blieben dies auch bis zum Datenschnitt.

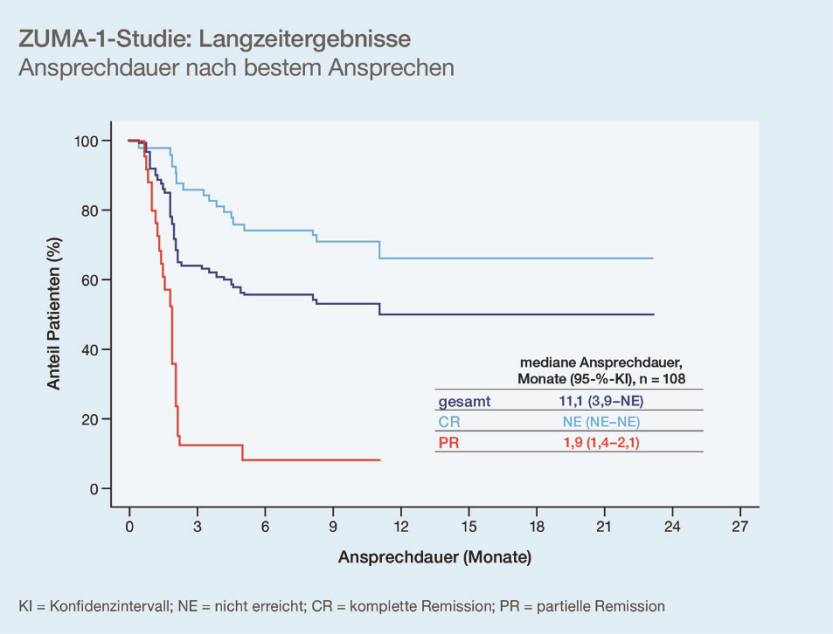

Abb. 1: Langzeitergebnisse der ZUMA-1-Studie. Längere Ansprechdauer bei Patienten mit kompletter Remission (CR) im Vergleich zu Patienten mit partieller Remission (modifiziert nach [11])

„Der Einsatz von CAR-T-Zellen kommt ohne Zweifel, er ist zum jetzigen Zeitpunkt aber noch nicht perfektioniert. Mit diesem Instrument umzugehen und die Behandlung zum optimalen Zeitpunkt einzusetzen, wird eine der wesentlichen Herausforderungen der nächsten Jahre sein – insbesondere auch zur Abgrenzung oder in Kombination mit etablierten und neuen Therapieoptionen."
Prof. Dr. med. Georg Heß

Zu guter Letzt zeigt sich immer klarer, dass die Indikationsstellung für eine **Radiotherapie** im Anschluss an eine Primärtherapie insbesondere in Abhängigkeit von den Ergebnissen einer PET-Untersuchung erfolgen sollte. Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) zeigte die Ergebnisse der **UNFOLDER-Studie** [12]. In dieser Studie wurden Patienten mit niedrigem Risiko (IPI low, mit Bulk oder extranodalen Läsionen) entweder mit R-CHOP-14 oder R-CHOP-21 behandelt. Anschließend erhielten sie entweder eine Radiotherapie auf den initialen Bulk oder die extranodalen Läsionen oder wurden lediglich nachbeobachtet. Die Auswertung zeigte ein schlechteres ereignisfreies Überleben (EFS) in der Gruppe ohne Radiotherapie, was jedoch insbesondere auf einen höheren Anteil an Patienten mit PR in dieser Gruppe (11% vs. 2%) und eine damit einhergehende höhere Rate an Nachbestrahlungen bei PR zurückzuführen ist. Hinsichtlich PFS und Gesamtüberleben (OS) zeigt sich

© hematooncology.com

wiederum kein Unterschied. Auch die beiden Chemotherapiegruppen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich EFS, PFS und OS. Die Autoren schlussfolgern, dass ohne eine PET-Diagnostik eine sichere Beurteilung von Residuen kaum möglich ist. Der Einsatz des Verfahrens wiederum kann Patienten identifizieren, denen die zusätzliche Belastung erspart bleiben kann.

„Die Limitationen beim Einsatz der PET-Diagnostik sind weder aus ökonomischen noch aus medizinischen Gründen nachvollziehbar. Die Diagnostik muss für Patienten mit malignen Lymphomen endgültig verfügbar gemacht werden." *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Endlich was Neues bei T-NHL?

Wie immer gab es trotz des bekannt hohen Defizits an Therapieoptionen deutlich weniger neue Berichte zum Bereich der T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (T-NHL). Interessant waren bestätigende Daten zur **Hochdosistherapie (HDT)** im Rahmen der Primärversorgung und erste Daten zur Wirksamkeit von **Checkpoint-Inhibitoren** im Rezidiv.

Bei vielen Zentren wird nach einer Primärtherapie eine konsolidierende HDT durchgeführt, auch wenn es keinen formalen Beweis aus prospektiven Studien für diese Strategie gibt. Eine retrospektive Analyse von Patienten, die mit einer solchen Strategie behandelt wurden, stellten nun Dholaria et al. aus den Daten des National Cancer Data Registry vor [13]. Betrachtet wurde der Zeitraum von 2004 bis 2015. Verglichen wurden – mit den damit verbundenen Limitationen – Patienten, die entweder nur eine Chemotherapie erhielten oder die im Anschluss an eine Chemotherapie einer konsolidierenden Hochdosistherapie zugeführt wurden. Leider lagen keine Informationen zum Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Hochdosistherapie vor. Erwartungsgemäß waren die Patienten mit Hochdosistherapie jünger und hatten insgesamt einen niedrigeren Komorbiditätsindex. Die Behandlung fand bevorzugt in akademischen Zentren statt. Unterschiede im Stadium oder IPI lagen jedoch nicht vor. Insgesamt wurden Daten von 5.252 Patienten betrachtet. Nur 440 Patienten erhielten eine konsolidierende Stammzelltransplantation (410 autolog, 30 allogen). Das mittlere Überleben aller Patienten betrug 17,2 Monate. Nach zehn Jahren betrug es 15% gegenüber 52% zugunsten der Patienten, die eine SZT erhalten hatten. Aufgrund der therapieassoziierten Morbidität und Mortalität der SZT ist eine optimale Definition der Patienten notwendig, die tatsächlich von einer solchen Maßnahme profitieren.

„Trotz des sich wandelnden Behandlungsszenarios bei vielen malignen Lymphomen sollten etablierte und wirksame Verfahren konsequent eingesetzt werden." *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Interessante Ergebnisse wurden zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren beim T-NHL präsentiert. In einer kleinen Untersuchung zeigten vier von 15 Patienten im Rahmen einer Phase-II-Studie ein Ansprechen auf Pembrolizumab [14]. Insgesamt vier Patienten erreichten eine CR. Alle hatten nicht mehr als zwei Vortherapien erhalten. Die Histologien umfassten unterschiedliche T-Zell-Lymphome. Während die Ansprechrate mit knapp über 20% zwar nicht herausragend ist, so gibt es aber offensichtlich Patienten, die von dieser Therapie profitieren. Um Checkpoint-

Inhibitoren sinnvoll einzusetzen, ist ein besseres Verständnis, welche Patienten respondieren, unabdingbar.

„Neue Medikamente können auch beim T-Zell-Lymphom eine Option darstellen. Der optimale Einsatz ist jedoch noch zu definieren. Ein gesicherter Nutzen ist zurzeit noch nicht vorhanden."
Prof. Dr. med. Georg Heß

❖ Indolente Lymphome

Follikuläres Lymphom (FL)

Mit großer Spannung wurden seit geraumer Zeit die Ergebnisse der sogenannten **RELEVANCE-Studie** erwartet, in der eine chemotherapiefreie Kombination (**Lenalidomid+Rituximab; R^2**) gegen eine klassische Chemotherapie (BR, R-CHOP, R-CVP) im Rahmen der Erstlinienbehandlung beim FL getestet wurde. Der primäre Endpunkt war hierbei die Rate kompletter Remission nach 120 Wochen und das PFS. Nachdem kurz nach dem letzten ASH-Kongress eine Pressemitteilung die Ergebnisse referierte, wurden nun erstmals die Ergebnisse detailliert vorgestellt [15]. In diese große Studie wurden insgesamt 1.030 Patienten eingeschlossen, 513 in den R^2-Arm. Von den 517 Patienten im Chemotherapiearm erhielten 72% R-CHOP, 23% RB und 5% R-CVP. In beiden Armen beendeten circa 70% der Patienten die gesamte Behandlung (Chemo- plus Erhaltungstherapie) mit insgesamt keiner relevant differenten Toxizität.

Bezüglich der Wirksamkeit zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Therapiearmen. Die CR/CRu-Rate (CRu = unbestätigte komplette Remission) waren 48 beziehungsweise 53% für R^2 beziehungsweise Chemotherapie (p = 0,13; Beurteilung durch ein unabhängiges Auswertungskomitee), das 3-Jahres-PFS betrug 77% beziehungsweise 78% (p = 0,48) (Abb. 2). Insgesamt fanden sich – primär hämatologisch und damit erwartet – etwas mehr Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten im Chemotherapiearm (34 vs. 50%). Die vermehrte Anzahl von Neutropenien war auch mit einer erhöhten Rate an febrilen Neutropenien assoziiert. Demgegenüber fanden sich bei Lenalidomid mehr Hautausschläge und Durchfälle. Es findet in den nächsten Jahren eine intensive weitere Beobachtung der Studienpopulation statt.

© hematooncology.com

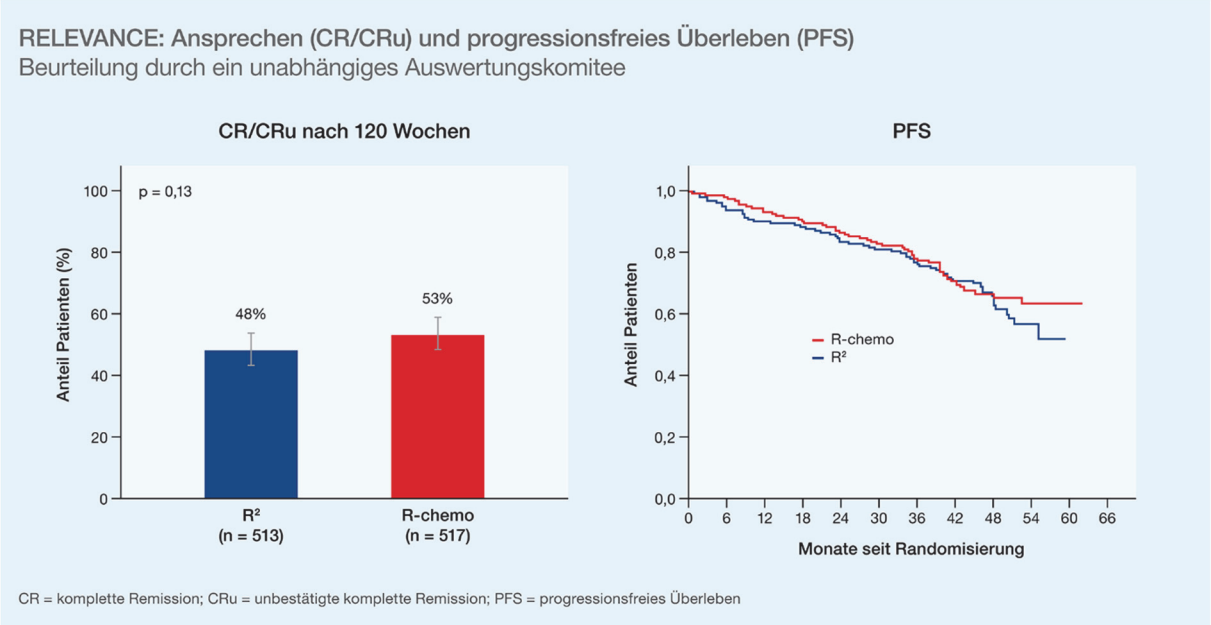

Abb. 2: RELEVANCE: Ansprechen (CR/CRu) und progressionsfreies Überleben (PFS) beim Vergleich einer chemotherapiefreien Therapie (R^2) vs. R-Chemo; Beurteilung durch ein unabhängiges Auswertungskomitee (modifiziert nach [15])

„R^2 ist eine wirksame Therapie und die monozentrischen Ergebnisse finden grundsätzlich in dieser Studie eine Bestätigung. Allerdings fehlt die Überlegenheit gegenüber aktuell verfügbaren Therapieoptionen. Auch die Verträglichkeit stellt kaum ein entscheidendes Kriterium dar. Die Daten zur Lebensqualität folgen noch und sind sicher von großer Bedeutung. Für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber einer Chemotherapie, die Lenalidomid tolerieren, ist die Behandlung eine denkbare Option – auch wenn dieses Patientenkollektiv schmal ist. Die Übertragung in die Rezidivsituation ist natürlich formal nicht zulässig, dennoch kann die Studie R^2 als Reservestrategie bestärken.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Zusätzlich verdienen die Daten der **MAGNIFY-Studie** in diesem Zusammenhang eine kurze Betrachtung [16]. In dieser Studie erhielten Patienten mit Rezidiv eines FL oder eines Marginalzonenlymphoms zunächst zwölf Zyklen R^2 und danach randomisiert eine Erhaltungstherapie mit R^2 oder Rituximab alleine. In der vorgestellten Arbeit wurde primär das Ansprechen im Verhältnis zur Anzahl der Vortherapien untersucht (eine bzw. mehr als eine Vortherapie; 99 bzw. 133 Patienten). Dabei zeigte sich, dass die Gesamtansprechrate bei 70% beziehungsweise 66% und die komplette Remissionsrate bei 51% beziehungsweise 36% lagen. In diesem Vergleich zeigte sich somit kein fassbarer statistischer Unterschied. Die entsprechenden Raten für das PFS und die Ansprechdauer nach einem Jahr lagen mit 68% beziehungsweise 70% und 77 beziehungsweise 81% ebenfalls auf dem gleichen Niveau.

„Zusammengefasst zeigt auch diese Studie die gute Wirksamkeit von R^2 als Rezidivtherapie, wobei diese auch in späteren Therapielinien erhalten bleibt. Gerade die Daten zum Marginalzonenlymphom wären im Lichte der aktuellen Daten zur BTK-Inhibition sicherlich als Vergleichsgröße sehr interessant.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Was war sonst noch wichtig beim FL? Die Entwicklungen beim FL ähneln sehr dem Charakter der Erkrankung – nur langsam gibt es weitere Entwicklungen. Nachdem die Daten zu Ibrutinib beim FL eher enttäuschend waren, wurde nun Acalabrutinib in der gleichen Indikation getestet [17]. Insgesamt – ob ohne oder mit Rituximab gegeben – heben sich die Daten nicht deutlich von den bisherigen Erfahrungen ab. Bei sehr kleinen Fallzahlen ergibt sich für behandlungsnaive Patienten eine Ansprechrate von 92%, bei vorbehandelten Patienten eine Ansprechrate von 39% für die Kombination und 33% für die Monotherapie im Rezidiv.

„Sicherlich sind die BTK-Inhibitoren beim FL noch mit großer Zurückhaltung zu sehen. Ohne eine klare biologisch begründete Selektionsstrategie scheint eine sinnvolle Weiterentwicklung kaum möglich.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Morbus Waldenström: seltene Krankheit – großer Fortschritt

Eigentlich wurde über viele Jahre der Behandlungsbedarf und Behandlungsdruck beim Morbus Waldenström (MW) als eher gering angesehen. Mit der Etablierung des internationalen MW-Workshops und dem verbesserten biologischen und klinischen Verständnis der Erkrankung zeigt sich heute allerdings ein differenzierteres Bild. Immer wieder finden sich Patienten mit hohem Behandlungsdruck, die auf die bisherige Chemo-/Chemoimmuntherapie oder auf eine Rituximab-monotherapie nur unzureichend ansprechen. Mit dem Einzug neuer Substanzen in die Therapie haben sich die Behandlungsoptionen für die betroffenen Patienten erheblich gewandelt. Der Stellenwert von **Ibrutinib** konnte früh gesichert werden. Im Rahmen des ASCO-Kongresses wurden nun Daten zu einem weiteren BTK-Inhibitor gezeigt [18]. **Acalabrutinib** zeigte hier ein sehr gutes Gesamtansprechen (sehr gute PR, PR, MR [majores Ansprechen]): 93% bei unbehandelten Patienten (n = 14) und 94% bei rezidivierten Patienten (n = 92). Das PFS lag nach 24 Monaten in den beiden Gruppen bei 90% beziehungsweise 82%.

Eine randomisierte Studie evaluierte nun die Überlegenheit einer **Kombination von Ibrutinib und Rituximab** gegenüber Rituximab alleine, um den Stellenwert einer neuen Kombinations-therapie gegenüber einer aktuellen Standardtherapie zu vergleichen [19]. Rituximab wurde hierbei insgesamt achtmal gegeben (Wochen 1 bis 4 und 17 bis 20). 45% der 150 randomisierten Patienten waren therapienaiv. Über alle molekularen Subgruppen hinweg zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Ansprechrate (92% vs. 47%), bei majorer/kompletter Remission (31% vs. 5%) und im progressionsfreien Überleben (nach 30 Monaten: 82% vs. 28%). Ein Unterschied im Gesamtüberleben fand sich nicht. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zum PFS zeigte sich bereits eine sehr frühe Trennung der Kurven (Abb. 3).

© hematooncology.com

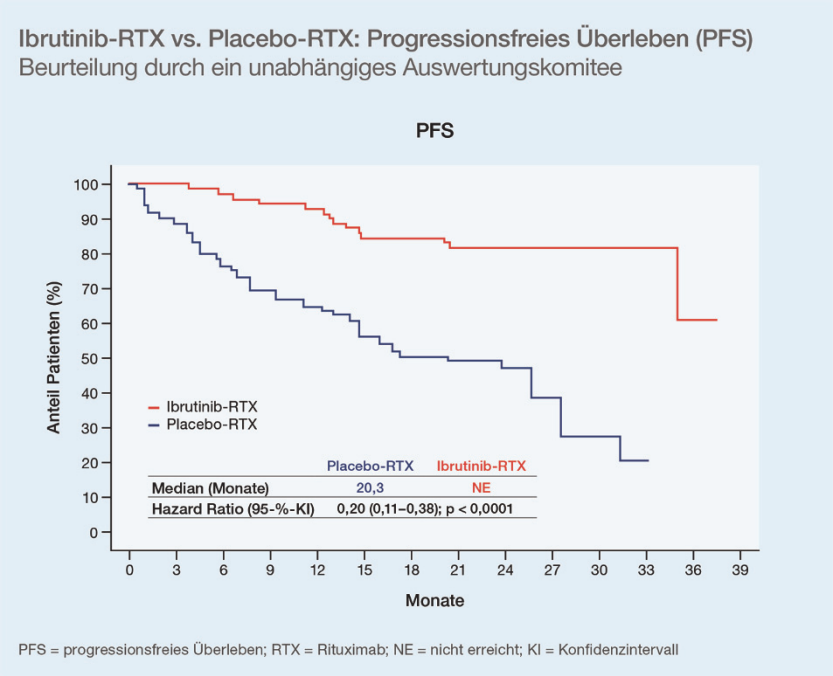

Abb. 3: Ibrutinib-RTX vs. Placebo-RTX bei Patienten mit Morbus Waldenström: sehr frühe Trennung der PFS-Kurven (modifiziert nach [19])

„Die Behandlungsoptionen beim MW haben sich deutlich verbessert. BTK-Inhibitoren zeigen einen Klasseneffekt mit sicherer Überlegenheit gegenüber einer Rituximabmonotherapie. Ob die Kombination jedoch einer Monotherapie überlegen ist (auch nach überraschenden Ergebnissen bei anderen Entitäten wie der CLL), ist aus meiner Sicht noch nicht geklärt. Auch ein direkter Vergleich mit potenteren Primärtherapien steht aus. Insgesamt stehen heute erfreulich viele Instrumente für die Therapie des MW zur Verfügung, die jedoch weiterhin differenziert eingesetzt werden sollten – unter Abwägung von Behandlungsdruck und patientenspezifischen Kriterien."
Prof. Dr. med. Georg Heß

❖ Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Auch zur CLL wurden neue Daten auf dem ASCO-Kongress präsentiert. Hillmann et al. zeigten die Daten zur Analyse der minimalen residuellen Resterkrankung (MRD) im Rahmen der **MURANO-Studie** [20]. Die Studie verglich im Rezidiv einer CLL die Therapie mit einer Kombination aus Bendamustin+Rituximab (BR) gegenüber **Venetoclax+Rituximab (VR)**. Die bereits bekannten klinischen Daten zeigten einen klaren Vorteil zugunsten VR gegenüber dem Chemotherapiearm. Die Behandlungsdauer der Therapie lag bei 24 Monaten.

Vereinbar mit den klinischen Daten zeigte sich eine wesentlich höhere MRD-Negativität für den VR-Arm gegenüber BR (62% vs. 13%). Auch bei Hochrisikopatienten wurden die gleichen Ergebnisse erzielt. Das beste Ansprechen wurde nach neun Monaten erreicht, bis zu diesem Zeitpunkt stieg der Anteil der Patienten mit einer MRD-Negativität, im späteren Verlauf blieb dieser Anteil bis 18 Monate stabil (Abb. 4). Das Erreichen der MRD-Negativität war mit dauerhaften Remissionen assoziiert, 83% der MRD-negativen Patienten blieben in molekularer Remission.

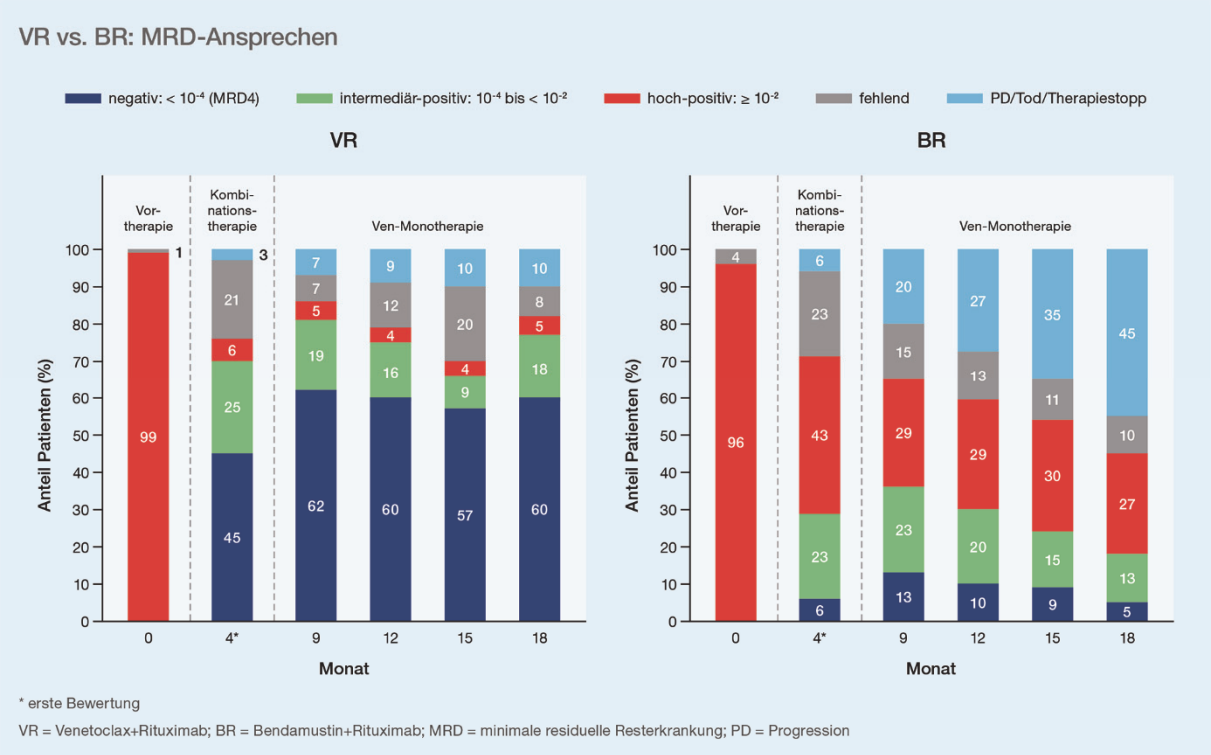

Abb. 4: Venetoclax+Rituximab bei Patienten mit CLL: besserer Erhalt eines tiefen MRD-negativen Ansprechens im Vergleich zu Bendamustin+Rituximab (modifiziert nach [20])

„Die mit sensitiven Verfahren gemessene Remissionsqualität zeigt eine deutliche Überlegenheit von VR gegenüber BR. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den klinischen Daten. Die MRD-Bestimmung könnte das wesentliche Instrument zur Individualisierung der Therapie werden, insbesondere was die Dauer der Behandlung betrifft.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

Eine der Limitationen der Therapie mit Ibrutinib oder Venetoclax alleine ist die geringe Rate an molekularen Remissionen und die Rezidivneigung beim Absetzen der Behandlung. In der Konsequenz erhalten viele Patienten eine Dauertherapie mit einer dieser Substanzen. In der Primärtherapie ist jedoch ungeklärt, ob eine Dauertherapie tatsächlich mit einem Zusatznutzen verbunden ist.

Die **CAPTIVATE-Studie** untersuchte nun die **Kombination von Ibrutinib und Venetoclax** im Rahmen der Erstlinientherapie [21]. Patienten erhielten zunächst drei Monate eine Therapie mit Ibrutinib, anschließend wurde Venetoclax eingeschlichen. Nach zwölf Therapiezyklen erfolgt in der Studie in Abhängigkeit von einer MRD-Negativität eine Randomisierung zwischen einer Weitertherapie und einer Therapiepause. Erste Ergebnisse einer Interimsanalyse wurden nun präsentiert. 163 Patienten waren eingeschlossen worden. Die Verträglichkeit der Therapie war insgesamt als gut zu bezeichnen – insbesondere gab es keine klinisch relevanten Tumorlyse-syndrome. Die Ergebnisse der ersten Patienten, bei denen eine MRD-Analyse abgeschlossen werden konnte, wurden vorgestellt. Dabei zeigte sich eine MRD-Negativität im peripheren Blut bei 13 von 14 Patienten und im Knochenmark bei neun von elf Patienten. Das zeigt, dass sich die

© hematooncology.com

primäre Fragestellung von Studien – die Möglichkeit zur Therapiepause bei MRD-negativen Patienten – in dem gewählten Modell analysieren lassen wird.

Die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) verfolgt mit einer Serie von Phase-II-Studien eine ähnliche Strategie. Von Tresckow stellte aktuelle Daten zu den Studien **BIO** (fakultatives Bendamustin debulking, gefolgt von Ibrutinib und Ofatumumab), **BIG** (fakultatives Bendamustin debulking, gefolgt von Ibrutinib und Obinutuzumab) und **BAG** (fakultatives Bendamustin debulking, gefolgt von Venetoclax und Obinutuzumab) vor. Es wurden jeweils sechs Zyklen der Kombinationen gegeben, gefolgt von einer Erhaltung mit der gleichen Kombination bis zur MRD-Negativität oder bis zur Dauer von 24 Monaten. Jeweils 66 Patienten waren vorgesehen. Alle Therapien wurden gut vertragen. Bei Betrachtung der Ansprechraten (BIO vs. BIG vs. BAG) zeigt sich

- eine Gesamtansprechrate (ORR) von 92% versus 100% versus 95% und
- eine klinische CR-Rate von 31% versus 46% versus 32%.

Insgesamt besteht somit kein klarer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings zeigte die **MRD-Analyse** einen deutlichen Unterschied zwischen den Therapien: 14% versus 48% versus 87% der Patienten erreichten eine MRD-Negativität. Somit scheint zum einen die Gabe von Obinutuzumab effektiver zu sein als die Gabe von Ofatumumab. Zum anderen wird Venetoclax gegenüber Ibrutinib eher in der Lage sein, in Kombination mit Obinutuzumab komplette Remissionen zu erreichen.

„Die Zukunft der CLL-Therapie wird weitgehend auf Chemotherapie verzichten können. Die Remissionsrate und -qualität der neuen Kombinationen sind ihr überlegen. Es gilt hier, die beste Kombination zu definieren und gleichzeitig die Patienten zu identifizieren, die mit einer intermittierenden Therapiestrategie behandelt werden können. Auch wenn die Kosten heute noch hoch sind, können Standards entwickelt werden, die für die meisten Patienten mit einer langdauernden Krankheitskontrolle assoziiert sind.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

❖ M. Hodgkin

Eine wichtige Studie wurde auch zum Morbus Hodgkin präsentiert. Casanovas und Kollegen stellten den randomisierten Vergleich eines PET-basierten gegenüber einem PET-unabhängigen Vorgehen bei Patienten mit fortgeschrittenem MH vor [22]. Der Standardarm – ohne PET – erhielt sechs Zyklen BEACOPPesc. Im experimentellen Arm wurde ein PET nach Zyklus 2 durchgeführt und bei negativen Patienten auf das ABVD-Schema umgestellt. Die Arme waren gut ausbalanciert und es zeigte sich, dass mit dem PET-basierten risikoadaptiven Vorgehen eine sichere Dosisreduktion möglich war. Die Ergebnisse bezüglich PFS und OS waren gleich, fast 90% der Patienten erreichten eine PET-Negativität bereits nach dem 2. Zyklus BEACOPP.

„Wie schon von der deutschen Studiengruppe vorgestellt, ist mittels einer PET-basierten Therapiesteuerung eine risikofreie Reduktion der Therapieintensität möglich, was für die Patienten eine deutliche Therapieerleichterung darstellt. Ob die Dosis im Verlauf noch weiter reduziert werden kann, ist von den Ergebnissen weiterer Studien abhängig. *Prof. Dr. med. Georg Heß*

❖ Gesamtfazit

Der ASCO-Kongress 2018 brachte spannende Daten zu malignen Lymphomen, die in ihrer Gesamtheit den bereits begonnenen Paradigmenwechsel zu chemotherapiefreien Therapieoptionen unterstützten. Auch wenn damit nicht in jedem Fall eine Überlegenheit erreicht werden kann (RELEVANCE, FL), sind chemotherapiefreie Therapieregime bei anderen Indikationen bereits Alltag. Die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie bleiben stabil und die Einführung in den klinischen Alltag ist mit großer Hoffnung für eine Prognoseverbesserung von Patienten mit rezidivierten aggressiven Lymphomen verbunden.

Quellen

1. Nabhan C et al. Overall survival (OS) and transplantation (ASCT) utilization in real-world patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (RR-DLBCL). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7545).
2. Schmitz R et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2018; 378: 1396–1407.
3. Nowakowski GS et al. Results of real-time cell-of-origin subtype identification by gene expression profiling in patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma in the phase III trial of lenalidomide plus R-CHOP vs placebo plus R-CHOP (ROBUST). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7548).
4. Sehn LH et al. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7507).
5. Fanale MA et al. Safety and efficacy of anti-CD20 immunotoxin MT-3724 in relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) in a phase I study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7580).
6. Advani RH et al. Activity and tolerabilty of the first-in-class anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 with rituximab tolerated in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: Initial phase 1b/2 results. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7504).
7. Dyer MJS et al. Acalabrutinib monotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7547).
8. Batlevi CL et al. Phase I/II clinical trial of ibrutinib and buparlisib in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma, and follicular lymphoma. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7520).
9. Locke FL et al. Durability of response in ZUMA-1, the pivotal phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients (Pts) with refractory large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3003).
10. Abramson JS et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7505).
11. Neelapu SS et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 2531–2544.
12. Pfreundschuh M et al. Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7574).
13. Dholaria BR et al. Efficacy of up-front hematopoietic cell transplantation in peripheral t-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS): A National Cancer Database analysis. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7578).
14. Barta SK et al. Phase II study of the PD1-inhibitor pembrolizumab for the treatment of relapsed or refractory mature t-cell lymphoma. Presented at Poster Session: Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia, ASCO 2018, Chicago, abstract 7568.
15. Fowler NH et al. RELEVANCE: Phase III randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) versus chemotherapy plus rituximab, followed by rituximab maintenance, in patients with previously untreated follicular lymphoma. Presented at Oral

© hematooncology.com

Abstract Session. Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia, ASCO 2018, Chicago, abstract 7500.
16. Andorsky D et al. Response rate to lenalidomide plus rituximab (R2) as independent of number of prior lines of therapy: Interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7516).
17. Fowler NH et al. Acalabrutinib alone or in combination with rituximab (R) in follicular lymphoma (FL). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7549).
18. Owen R et al. Acalabrutinib in patients (pts) with Waldenström macroglobulinemia (WM). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7501).
19. Dimopoulos MA et al. Randomized phase 3 trial of ibrutinib/rituximab vs placebo/rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2018, Chicago, abstract 8003.
20. Hillmen P et al. High, durable minimal residual disease negativity (MRD–) with venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL: MRD kinetics from phase 3 MURANO study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7508).
21. Wierda WG et al. Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7502).
22. Casasnovas O et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: Final analysis of the AHL2011 LYSA study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7503).

- Bildnachweis: „Reflection of Chicago Skyline in Chicago bean”: © Wojciech/Fotolia

Fortschritte insbesondere im Bereich der adjuvanten Therapie bei Patienten mit Pankreaskarzinom

Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito, Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Das Pankreaskarzinom hat die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen. Die chirurgische Resektion, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom. Die 5-Jahresüberlebensrate ist jedoch selbst nach Resektion und Einsatz einer optimierten adjuvanten Chemotherapie (ESPAC-4-Studie) mit 29% unbefriedigend. Dennoch hat die Einführung der systemischen Chemotherapieregime FOLFIRINOX und *nab*-Paclitaxel die Überlebensrate von Patienten mit nichtoperabler Erkrankung verbessert. Auf dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden bahnbrechende Daten zur Verbesserung der adjuvanten Therapie, vielversprechende Daten zur neoadjuvanten Radiochemotherapie von Patienten mit resektablem und grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom sowie potenzielle Erhaltungstherapiekonzepte in der palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden vorgestellt.

❖ Adjuvante Therapie

Den wichtigsten Erkenntnisgewinn des diesjährigen ASCO-Kongresses im Bereich der gastrointestinalen Onkologie lieferten die Ergebnisse der **PRODIGE-24/CCTG-PA.6-Studie** [1]. Über viele Jahre war es Therapiestandard, Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom in der adjuvanten Situation mit einer Gemcitabinmonotherapie zu behandeln. Mit der **ESPAC-4-Studie**, welche auf dem ASCO-Kongress 2016 vorgestellt worden war, konnte gezeigt werden, dass die Intensivierung der adjuvanten Therapie durch die Kombination von Gemcitabin und Capecitabin zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einem mittleren Überlebensvorteil von 2,5 Monaten und einer annähernden Verdopplung des 5-Jahresüberlebens von 16% auf 29% führt [2]. Kaum wurde die ESPAC-4-Strategie in die Praxis übernommen, wurden die Ergebnisse der PRODIGE-24/CCTG-PA.6-Studie vorgestellt, die zu einer erneuten, praxisrelevanten Veränderung in der adjuvanten Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom führen wird [1].

In die multizentrische randomisierte Phase-III-Studie wurden 493 Patienten aus 77 Zentren in Frankreich und Kanada (Alter 30–81 Jahre, Z. n. R0- oder R1-Resektion, Performance Status ≤ 1 nach WHO) eingeschlossen [1]. Dabei musste die Chemotherapie innerhalb von zwölf Wochen nach der Resektion erfolgen. OP-Berichte, histopathologische Befunde und postoperative CT-Untersuchungen wurden zentral ausgewertet. Als Ausschlusskriterien galten unter anderem eine R2-Resektion und das Vorliegen eines CA-19-9-Wertes > 180 U/ml. Die Auswertung der Studie zeigt, dass die adjuvante Therapie nach dem **modifizierten FOLFIRINOX-Schema (mFOLFIRINOX)** mit 85 mg/m² Oxaliplatin, 400 mg/m² Leucovorin, 150 mg/m² Irinotecan an Tag 1 und 2,4 g/m² 5-Fluorouracil (5-FU) per Pumpe über 46 Stunden alle 14 Tage für zwölf Zyklen zu

© hematooncology.com

einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens führt. Es ergab sich ein entsprechender Überlebensvorteil von 19,4 Monaten (54,4 Monate vs. 35,0 Monate; p = 0,003) für das mFOLFIRINOX-Schema gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin (Abb. 1). Das mediane metastasenfreie Überleben wurde ebenfalls annähernd verdoppelt (von 17,7% auf 30,4%).

Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich eine relative Dosisintensität von > 0,70 bei 91,4% der Patienten im Gemcitabinarm und bei 48,7% der Patienten, die mit mFOLFIRINOX behandelt wurden (p < 0,001). Man kann also daraus schließen, dass mFOLFIRINOX auch in reduzierter Dosis beziehungsweise Exposition immer noch wirksam ist.

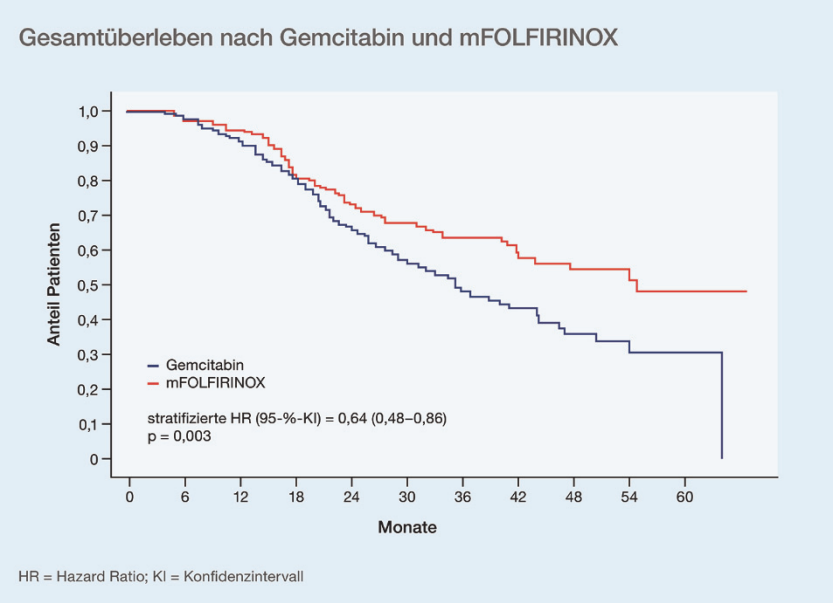

Abb. 1: PRODIGE-24/CCTG-PA.6-Studie: Gesamtüberleben bei Therapie nach dem mFOLFIRINOX-Schema versus Monotherapie mit Gemcitabin (modifiziert nach [1])

In der Subgruppenanalyse konnte in allen Gruppen ein Überlebensvorteil gezeigt werden, wobei Patienten mit sehr gutem Performance-Status (ECOG = 0, Eastern Cooperative Oncology Group), unvollständiger Resektion (R1) oder nodalem Befall (N+) besonders vom modifizierten FOLFIRINOX-Schema profitierten (Abb. 2). Nicht unerwartet geht dieser Überlebensvorteil mit einer gesteigerten Toxizität einher. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AE) Grad 3–4 wurde bei der Hälfte der mit Gemcitabin behandelten Patienten und bei drei Vierteln der Studienteilnehmer, die mit mFOLFIRINOX behandelt wurden, beobachtet. Das Auftreten einer Grad-4-Toxizität wurde bei 12% in beiden Arme beschrieben.

Für Ende des Jahres werden die Ergebnisse der **APACT-Studie** erwartet. Diese randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie untersucht, ob die Gabe von ***nab*-Paclitaxel**, welches beim metastasierten Pankreaskarzinom bereits zugelassen ist, zusätzlich zur standardmäßigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin Vorteile gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabin als adjuvante Therapie bei Patienten mit chirurgisch reseziertem (R0/R1) Adenokarzinom ergibt.

Sollte sich hier ebenfalls ein Überlebensvorteil der Kombination von Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel gegenüber der Gemcitabinmonotherapie zeigen, so könnten bald verschiedene Schemata zur adjuvanten Therapie von Patienten mit operiertem Pankreaskarzinom zur Verfügung stehen, die sehr individuell einsetzbar wären.

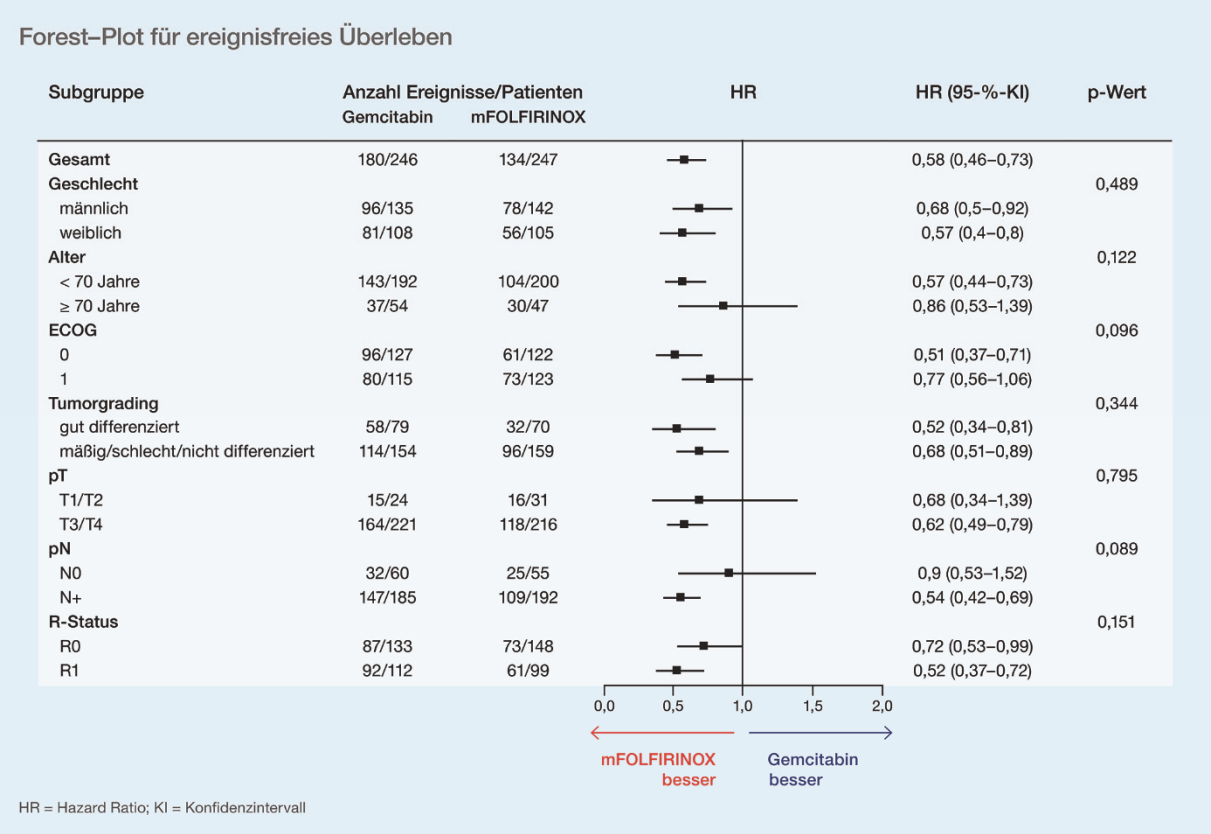

Abb. 2: PRODIGE-24/CCTG-PA.6-Studie: Subgruppenanalyse für das erkrankungsfreie Überleben bei Therapie nach dem mFOLFIRINOX-Schema versus Monotherapie mit Gemcitabin (modifiziert nach [1])

„Für Patienten mit gutem Performance-Status nach Resektion eines Pankreaskarzinoms wird **mFOLFIRINOX** der neue Standard werden." *Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito*

Fazit

- Die adjuvante Therapie nach dem modifizierten FOLFIRINOX-Schema (mFOLFIRINOX) führt im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens.
- Die Auswertung der APACT-Studie (Gemcitabin vs. Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel in der Adjuvanz des operierten Pankreaskarzinoms) wird in den nächsten Monaten erwartet und kann gegebenenfalls die Möglichkeiten zur optimalen adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms ergänzen.

❖ Neoadjuvante Therapie

Ziel der onkologischen Pankreaschirurgie ist die vollständige (R0) Tumorresektion, da diese mit dem längsten Gesamtüberleben assoziiert ist. Dagegen geht eine inkomplette Tumorentfernung mit einer schlechteren Prognose einher. Ziel modernerer Therapieeinsätze ist es, mit neoadjuvanter beziehungsweise perioperativer Therapie die Rate an R0-Resektionen zu erhöhen. Prospektive, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien mit neoadjuvanten/perioperativen

© hematooncology.com

Therapieansätzen sind jedoch extrem schwierig durchzuführen. Insbesondere stellt die fehlende histologische beziehungsweise zytologische Diagnosesicherung bei derartigen Studien ein Ausschlusskriterium dar. Um die Rate an Tumorverschleppung bei sonst operablen Patienten zu minimieren, werden dabei in der Regel nur endosonografisch gestützte, zytologische Diagnosesicherungen durchgeführt. Jeder, der Erfahrung mit derartigen Studien hat, weiß, wie schwierig die präoperative Diagnosesicherung eines nichtmetastasierten Pankreaskarzinoms ist und dass nach einem Misserfolg der Patient nach aktuellem Therapiestandard direkt operiert wird.

So möchte ich zunächst den Prüfern der 16 holländischen Institutionen, die bei der **PREOPANC-Studie** mitgemacht haben, gratulieren, da diese innerhalb von 51 Monaten 246 Patienten mit zytologisch gesichertem Pankreaskarzinom rekrutieren konnten [3]. Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob eine **neoadjuvante Radiochemotherapie** (Gemcitabin + 36 Gy in 15 Fraktionen à 2,4 Gy) im Vergleich zur sofortigen Pankreaschirurgie das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt), aber auch das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs und die Rate an R0-Resektionen erhöht. Eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin war in beiden Armen vorgesehen. Eingeschlossen wurden Patienten mit resektablem und grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom. Auf dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden vorläufige Ergebnisse gezeigt, da bei der Vorstellung nur 149 der 176 notwendigen Fälle für den primären Endpunkt – Gesamtüberleben (Intention-to-treat) – beobachtet wurden [3]. Die Resektionsrate im experimentellen Arm war im Vergleich zum Kontrollarm verdoppelt (63% vs. 31%, $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben in der Intention-to-treat-Analyse (die Daten aller Patienten, die man vorher zu therapieren beabsichtigte, müssen nachher auch ausgewertet werden – egal, ob die Behandlung tatsächlich in der geplanten Form durchgeführt wurde oder nicht) zeigte keinen Unterschied zwischen den Studienarmen, wobei in der Per-Protocol-Analyse (nur die Daten derjenigen Patienten, die sich prüfplankonform verhalten haben, also tatsächlich mit der im Prüfprotokoll vorgesehenen Intervention bzw. Medikation behandelt wurden, werden ausgewertet) doch ein signifikanter Überlebensvorteil für die vorbehandelten Patienten beobachtet werden konnte (17 vs. 30 Monate, $p < 0,001$) (Abb. 3). Das Intervall bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung war ebenfalls im experimentellen Arm signifikant verlängert. So kann man nun gespannt auf die definitive Auswertung dieser wichtigen Studie warten.

Es lässt sich feststellen, dass die Anzahl an Studien, die einen Vorteil für den Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit resektablem oder grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom ergeben, zunimmt. Allein in diesem Jahr sind bereits zwei weitere Phase-II- beziehungsweise Phase-II/III-Studien als Vollpublikation erschienen, die einen Überlebensvorteil für mittels Radiochemotherapie neoadjuvant behandelte Patienten mit Pankreaskarzinom gezeigt haben [4, 5].

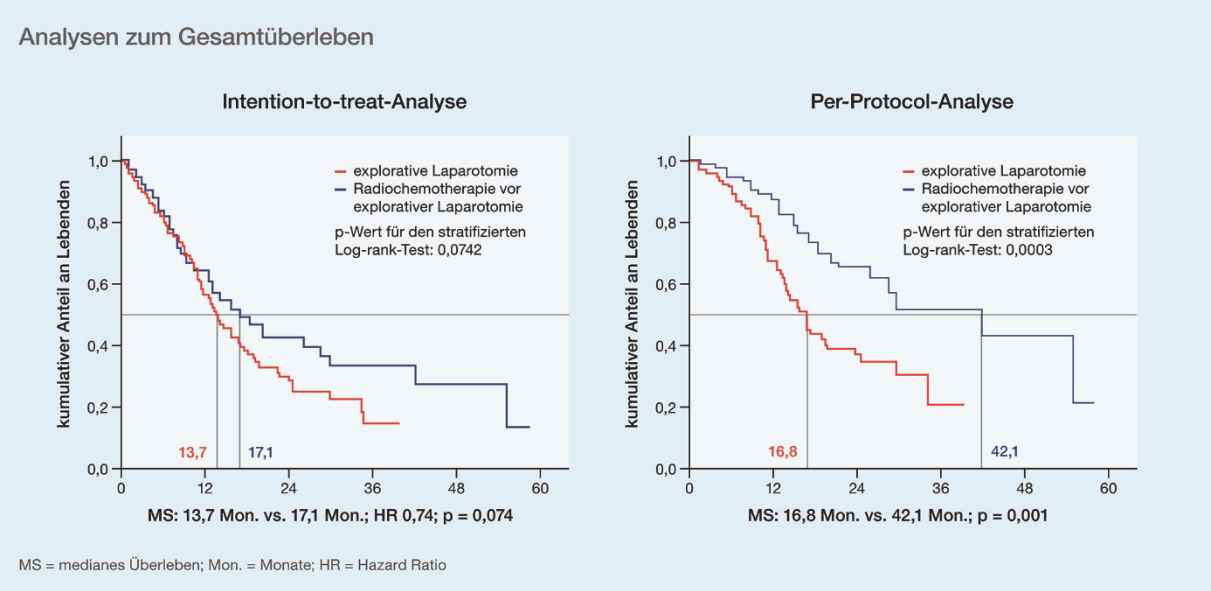

Abb. 3: PREOPANC-Studie: Gesamtüberlebenskurven, differenziert nach Intention-to-treat-Analyse und Per-Protocol-Analyse (modifiziert nach [3])

„Die neoadjuvante Radiochemotherapie erhöht die R0-Resektionsrate und könnte möglicherweise in Zukunft in den Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit resektablem oder grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom einfließen.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito*

❖ Palliative Therapie

Die evidenzbasierte moderne Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms basiert auf zwei Säulen: der Kombinationstherapie aus ***nab*-Paclitaxel+Gemcitabin** und der Polychemotherapie nach dem **FOLFIRINOX**-Schema (alle zwei Wochen, maximal zwölf Zyklen: Oxaliplatin 85 mg/m^2 Tag 1 über zwei Stunden; dann Irinotecan 180 mg/m^2 Tag 1 über 90 Minuten; Leucovorin 400 mg/m^2 Tag 1 über zwei Stunden während der Infusion mit Irinotecan; *5-FU* Bolus 400 mg/m² Tag 1, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 5-FU 2400 mg/m^2 insgesamt über 46 Stunden). Beide Regime stellen wirksame Therapieoptionen mit akzeptabler Toxizität dar. Bei gutem Ansprechen kommt man jedoch schnell in eine Situation, in der die kumulative Toxizität der Chemotherapie, egal mit welchem der sehr effektiven Regime, in den Vordergrund rückt. Während für Patienten, die nach dem *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin-Schema behandelt wurden, die wirksame und zugelassene Zweitlinientherapie nach dem **NAPOLI-1-Regime** zur Verfügung steht [6], sind wirksame In-Label-Zweitlinienoptionen nach einer FOLFIRINOX-Therapie de facto nicht existent. Eine Strategie zur Minimierung der Nebenwirkungen und insbesondere der oxiplatininduzierten Polyneuropathie bei Patienten, die nach dem FOLFIRINOX-Schema behandelt werden, ist sehr wünschenswert.

Die von Frau Dahan vorgestellte Phase-II-Studie **PRODIGE 35-PANOPTIMOX** vergleicht die Rate des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach sechs Monaten von 273 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die in einen von drei verschiedenen Behandlungsarmen randomisiert wurden [7]. Die Neurotoxizitätsrate wurde dabei besonders berücksichtigt

© hematooncology.com

(sekundärer Endpunkt). 91 Patienten im Kontrollarm (**Arm A**) erhielten zwölf Zyklen FOLFIRINOX. 92 Patienten in **Arm B** wurden mit acht Zyklen FOLFIRINOX, gefolgt von einer Leucovorin/5-FU-Erhaltungstherapie (LV5FU2) und einer Reeskalation auf FOLFIRINOX bei progredienter Erkrankung, behandelt. 90 Patienten im **Arm C** erhielten das **FIRGEM**-Schema mit FOLFIRI-3-Schema (Irinotecan 90 mg/m² an Tag 1 + 3, Leucovorin 400 mg/m² an Tag 1 und 5-FU 2,4 g/m² per Pumpe über 46 Stunden an Tag 1, Zykluswiederholung alle 14 Tage), gefolgt von Gemcitabin (1.000 mg/m² an Tag 1, 8 und 15, Zykluswiederholung alle 28 Tage) alternierend alle zwei Monate. Das PFS nach sechs Monaten lag bei 47% im Arm A, 44% im Arm B und 34% im Arm C (Abb. 4). Die objektiven Ansprechraten nach vier Monaten betrugen 35% in Arm A, 41% in Arm B und 17% in Arm C. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,3 Monaten (Arm A), 5,7 Monaten (Arm B) und 4,5 Monaten (Arm C). Daraufhin wurde der Arm C als ineffektiv betrachtet. In der explorativen Analyse betrug die mediane Überlebensrate in Arm A 10,1 Monate und 11,0 Monate in Arm B ($p < 0,05$). Die mediane Dauer der ersten Erhaltungstherapie in Arm B lag bei 3,3 Monaten (Range: 0,03–22,6). Die Anzahl an FOLFIRINOX-Zyklen nach sechs Monaten betrug 1,3 in Arm A und 3,7 in Arm B. Grad-3/4-Neurotoxizität wurde häufiger im Arm B als in Arm A beobachtet (19% vs. 10%). Die LV5FU2-Erhaltungstherapie nach einer Remissionsinduktion mit FOLFIRINOX scheint eine machbare und wirksame Strategie zu sein. Sie ermöglicht bei progredienter Erkrankung eine Reeskalation auf FOLFIRINOX. Die kumulativ erhöhte FOLFIRINOX-Exposition scheint mit einem Überlebens-vorteil einherzugehen. Der Preis, den die Patienten dafür bezahlen, ist ein erhöhtes Auftreten von Polyneuropathien.

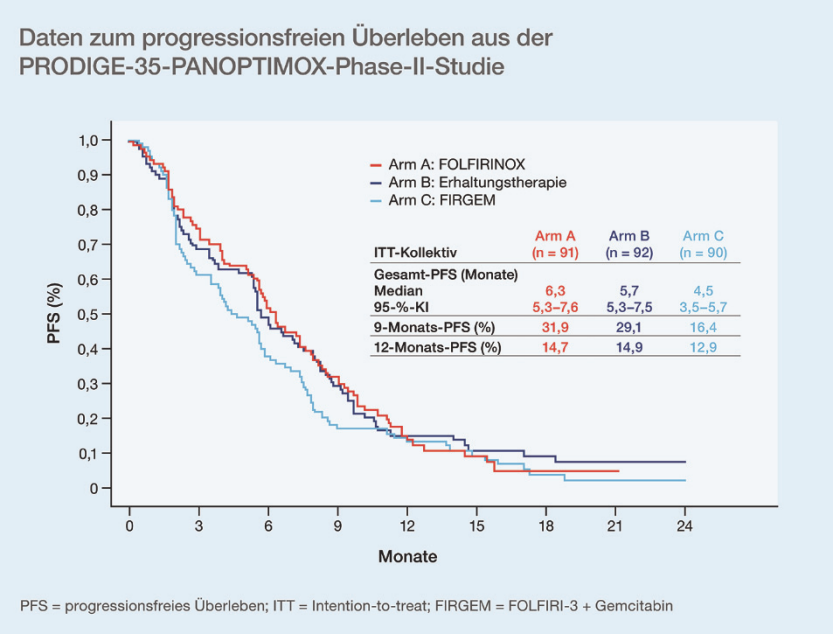

Abb. 4: Progressionsfreie Überlebensrate in der PRODIGE-35-PANOPTIMOX-Studie (modifiziert nach [7])

„FOLFIRINOX, gefolgt von einer Leucovorin/5-FU-Erhaltungstherapie nach dem Stop-and-go-Prinzip ermöglicht eine prolongierte Oxaliplatinexposition, die möglicherweise – wenn im Rahmen einer Phase-III-Studie bestätigt – mit einem Überlebensvorteil einhergehen könnte. Die **PRODIGE-35-PANOPTIMOX**-Studie betont noch einmal, wie wichtig es ist, das Management und die Prävention der oxaliplatininduzierten Polyneuropathie zu optimieren.“
Priv.-Doz. Dr. med. Marino Venerito

❖ Quellen

1. Conroy T et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Presented at Oral Abstract Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2018, Chicago, abstract LBA4001.
2. Neoptolemos JP et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 1011–1024.
3. Van Tienhoven G et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. Presented at Oral Abstract Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2018, Chicago, abstract LBA4002.
4. Murphy JE et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2018.
5. Jang JY et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Ann Surg 2018.
6. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal Irinotecan in the Clinical Practice Guideline for Metastatic Pancreatic Cancer: Applicability to Clinical Situations. J Clin Oncol 2017; 35: 689–690.
7. Dahan L et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). Presented at Oral Abstract Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2018, Chicago, abstract 4000.

- Bildnachweis: „Chicago downtown skyline”: © anderm/Fotolia

Fundamentale Veränderungen in der Therapie des NSCLC

Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth, Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting

Die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt, insbesondere in der metastasierten Situation. Die raschen Weiterentwicklungen in Diagnostik, Einteilung (Staging) und Therapie haben sich auch in der jüngst aktualisierten S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sowie in der aktualisierten Therapieempfehlung widergespiegelt [1, 2]**. Neben der Identifikation und Hemmung molekularer Zielstrukturen, wie *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* und *BRAF,* hat die Entwicklung immunmodulatorischer Antikörper zu einer deutlichen Ausweitung an therapeutischen Möglichkeiten geführt, die auch in den nächsten Jahren zu weiteren Veränderungen der Standardtherapie führen werden. Bereits im Frühjahr dieses Jahres wurden die Ergebnisse mehrerer klinischer Phase-III-Studien präsentiert, was eine deutliche Veränderung und Diversifikation der Standarderstlinientherapie des metastasierten NSCLC zur Folge haben wird. Auf dem diesjährigen Jahrestreffen der American Society for Clinical Oncology (ASCO) wurde erneut die rasche Entwicklung bei der Therapie des Lungenkarzinoms deutlich, die sich auch in häufig komplexeren Studiendesigns ausdrückt. Das Potenzial dieser neuen Ansätze wird zudem auch bei anderen Tumorentitäten, wie dem Mesotheliom, erforscht.**

❖ NSCLC mit Treibermutationen

Der Nachweis von aktivierenden Treibermutationen, wie *EGFR*-Mutationen und *ALK*-Translokationen, (gehäuft bei Adenokarzinomen und/oder Nie-Rauchern) bietet die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die im metastasierten Stadium eindeutig im Vordergrund steht. Bei *EGFR*-mutiertem NSCLC stehen hierbei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, unter anderem eine **Kombinationstherapie mit einem Anti-VEGF-Antikörper**. In einer bereits publizierten japanischen Phase-II-Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation durch eine Kombination von Erlotinib mit Bevacizumab (EB) einer Monotherapie mit Erlotinib (E) allein überlegen [3]. Die Daten wurden nun erneut ausgewertet und erstmals zusammen mit Daten zum Gesamtüberleben vorgestellt [4]. Das PFS war im Kombinationsarm der Monotherapie weiterhin signifikant überlegen (median 16,4 vs. 9,8 Monate; HR = 0,52; p = 0,0005). Das mediane Gesamtüberleben (OS) unterschied sich hingegen nicht (EB 47,0 Monate vs. E 47,4 Monate; HR = 0,81; 95-%-KI: 0,53–1,23; Log-rank p = 0,3267). Die Mehrzahl (ca. 85%) der Patienten in beiden Therapiearmen erhielt nach Beendigung der Studie weitere Therapien.

Tumoren mit Treibermutationen zeigten in Studien ein geringeres Ansprechen auf eine **Checkpointinhibitortherapie** im Vergleich zu Patienten ohne Treibermutationen, was möglicherweise auf eine geringere Tumormutationslast zurückgeführt werden kann [5].

In einer multizentrischen Studie wurden nun retrospektiv Daten von 527 Patienten mit molekular alteriertem NSCLC (*KRAS* n = 252; *EGFR* n = 110; *BRAF* n = 38; *MET* n = 36; *HER2* n = 23; *ALK* n = 18; *RET* n = 14; *ROS-1* n = 5; multiple n = 31) im Stadium IV und einer **Therapie mit Checkpointinhibitoren** zusammengetragen [6]. Die Ansprechrate betrug 19%; das mediane PFS und OS waren 2,8 und 13,3 Monate. Insgesamt zeigte sich eine deutliche Heterogenität der klinischen Effektivität, abhängig von der jeweiligen molekularen Alteration (Tab. 1).

Treibermutationen: Unterschiede in der Wirksamkeit bei Therapie mit einem Immuncheckpointinhibitor

		Bestes Ansprechen (%)			PFS			OS
Treiber-mutation	n	CR/PR	SD	PD	Median (Monate*)	6 m PFS (%)	1 y PFS (%)	Median (Monate*)
BRAF	38	28,1	28,1	43,8	3,0	35	19	13,6
KRAS	252	27,2	23,1	49,8	3,2	39	26	13,5
ROS-1	5	20	0	80	NA	NA	NA	NA
MET	36	15,6	34,4	50,0	3,4	33	23	18,4
EGFR	110	11,0	18,0	71,0	2,0	16	6	8,8
HER2	23	9,5	28,6	61,9	3,5	34	17	10,0
RET	14	7,1	21,4	71,4	2,2	16	8	6,5
ALK	18	0	21,4	78,6	2,1	16	8	17,0

* seit Beginn der Therapie mit Immuncheckpointinhibitor

PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; PD = Progression

Tab. 1: Wirksamkeit einer Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren in Abhängigkeit vom Vorliegen verschiedener Treibermutationen bei NSCLC (modifiziert nach [6])

In einer anderen monozentrischen Phase-II-Studie wurden Tyrosinkinaseinhibitor(TKI)-naive NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation und PD-L1-Expression von mindestens 1% mit **Pembrolizumab** behandelt [7]. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate. Nach Einschluss von zehn Patienten wurde die Studie mangels schnellerer Rekrutierung gestoppt. Keiner der untersuchten Patienten sprach auf die Therapie an.

Fazit

- Die Kombinationstherapie Erlotinib mit Bevacizumab bleibt weiterhin eine wirksame Therapieoption bei TKI-naiven Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation im Stadium IV. Allerdings ist diese Therapie nicht gegen eine Monotherapie mit einem Zweit- oder Dritt-generations-TKI getestet worden, die derzeit als bevorzugte Therapieoptionen gelten.
- Eine Monotherapie mit Checkpointinhibitoren zeigt bei Patienten mit Treibermutation im Vergleich zu Patienten ohne Treibermutation eine geringere Effektivität und sollte als spätere Therapiealternative diskutiert werden.

© hematooncology.com

„Diese Daten bestätigen die derzeitige Praxis, bei der die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren bei Patienten mit therapierbaren Treibermutationen zunächst möglichst lange verfolgt werden sollte. Dies schließt auch Rebiopsien bei Krankheitsprogressionen mit ein."
Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

❖ Checkpointinhibitoren: Wer profitiert besonders?

Bei einer Therapie mit Checkpointinhibitoren wird beobachtet, dass manche Patienten ein besonders langes Ansprechen zeigen. Ein prädiktiver Faktor für ein solches langes Ansprechen ist eine hohe PD-L1-Expression. Weitere Faktoren wurden in einer retrospektiven Auswertung von 766 NSCLC-Patienten, die zwischen 2011 und 2016 mit Anti-PD1- oder -PD-L1-Inhibitoren therapiert wurden, untersucht [8]. Dabei konnten 62 (8%) **Langzeitresponder** identifiziert werden, die als Patienten mit einem PFS von mindestens 18 Monaten definiert waren. Die Ansprechrate in dieser Patientengruppe betrug 77%. Zudem waren die Langzeitresponder charakterisiert durch einen höheren Anteil an Rauchern (81% vs. 92%, p = 0,026), den Nachweis einer PD-L1-Expression (44% vs. 75%, p < 0,001), einen höheren Anteil einer PD-L1-Expression ≥ 50% (35% vs. 44%, p = 0,01) und einer erhöhten Tumormutationslast (median 12,24 Mutationen/Megabase [Mb]; im Vergleich zu median 5,66 Mutationen/Mb bei insgesamt 3.000 Vergleichspatienten).

„Die lange Krankheitskontrolle ist ein sehr motivierendes Therapieziel beim Einsatz von Checkpointinhibitoren. Die retrospektive Studie unterstreicht, dass neben einer hohen Tumormutationslast und PD-L1-Expression auch ein Krankheitsansprechen prädiktive Faktoren hierfür sind." *Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth*

In der täglichen Praxis stellt sich häufig die Frage nach einem möglichen **negativen Effekt von Steroiden** auf die Wirkung von Checkpointinhibitoren. Alle Studien schlossen Patienten mit Prednisondosen von mehr als 10 mg pro Tag aus. Patienten mit NSCLC leiden allerdings häufig an Komorbiditäten, wie COPD, Fatigue oder Hirnmetastasen, bei denen eine Steroidtherapie nicht immer vermeidbar ist. In einer retrospektiven Auswertung der Patientenkollektive zweier großer Zentren (Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] und Gustave Roussy Cancer Center [GRCC]) wurden 640 Patienten identifiziert, die eine Monotherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper erhielten [9]. 90 Patienten (14%) erhielten zum Zeitpunkt des Anti-PD1/PD-L1-Therapiebeginns eine Steroidtherapie mit ≥ 10 mg Prednison. In beiden Kohorten zeigten Patienten mit Steroidtherapie ein vermindertes Ansprechen auf die Checkpointinhibitortherapie (Abb. 1) sowie ein verkürztes PFS und OS im Vergleich zu Patienten ohne Steroidbasistherapie.

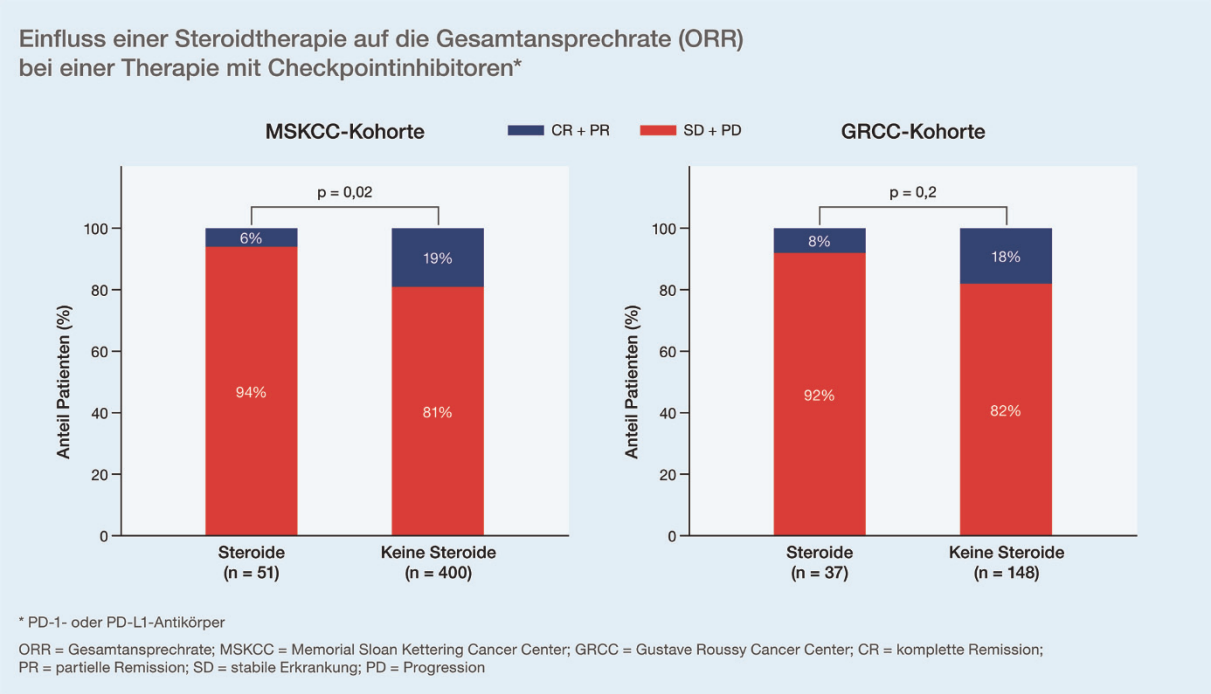

Abb. 1: Einfluss einer Steroidtherapie auf die Gesamtansprechrate (ORR) bei einer Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Antikörper (modifiziert nach [9])

Diese Daten weisen darauf hin, dass Patienten, die bei Beginn einer Checkpointinhibitor-behandlung eine Steroidtherapie mit einem Prednisonäquivalent von > 10 mg/Tag erhalten, weniger davon profitierten als andere Patienten. Der Grund für diese verminderte Wirksamkeit ist unklar.

„Diese Daten sind interessant. Allerdings handelt es sich um eine retrospektive Beobachtung. Es ist unklar, ob Steroide die Wirkung der Checkpointinhibitoren abschwächen oder ob die Patientengruppen, die eine Steroidtherapie benötigen, insgesamt von Checkpointinhibitoren weniger profitieren.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth*

❖ Wandel der Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC

Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung ist die Weiterentwicklung der Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC. Mit der **Kombination aus einer Checkpointinhibitortherapie mit einer Chemotherapie** werden mehrere Ziele verfolgt: Die Rate der Nichtansprecher soll verringert, die Generation tumorassoziierter Antigene erhöht, die Effektivität der Immuntherapie verstärkt und insgesamt die Rate der Langzeitansprecher und das Gesamtüberleben verbessert werden. Erste Phase-II-Daten, die bereits im letzten Jahr vorgestellt wurden, und Phase-III-Daten einiger Studien, die bereits im Frühjahr 2018 präsentiert wurden, unterstreichen diesen Ansatz deutlich.

Nach positiven Daten von Untersuchungen einer Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer Erstlinienchemotherapie mit Platin und Pemetrexed bei nichtsquamösen Patienten [10] wurden nun Daten der **KEYNOTE-407-Studie** vorgestellt, bei der 559 Patienten mit squamösen NSCLC im Stadium IV eine Erstlinientherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder *nab*-Paclitaxel mit oder

© hematooncology.com

ohne Pembrolizumab erhielten [11]. In der vorgestellten zweiten Interimsanalyse waren die primären Endpunkte, das PFS (HR = 0,56; 95-%-KI: 0,45–0,7; p < 0,0001) und das Gesamtüberleben (HR = 0,64; 95-%-KI: 0,49–0,85; p = 0,0008) durch die Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant verbessert. Ein Vorteil wurde für das Gesamtüberleben unabhängig von der PD-L1-Expression (Abb. 2), für das PFS nur für Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% gesehen.

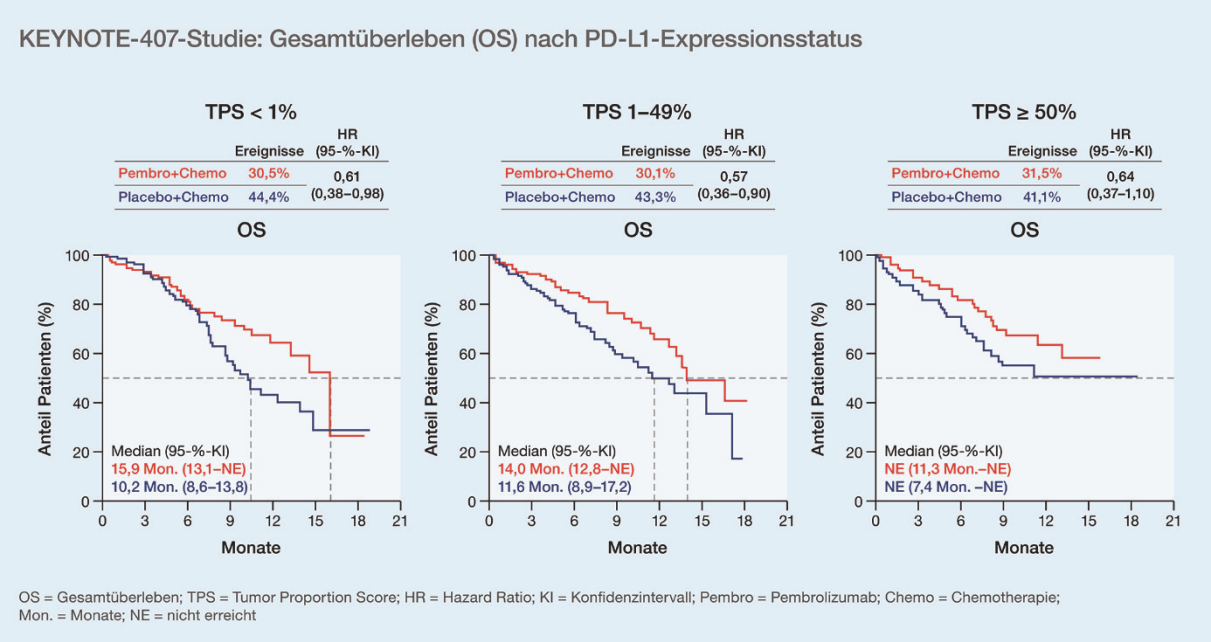

Abb. 2: KEYNOTE-407-Studie: Gesamtüberleben (OS) nach PD-L1-Expressionsstatus; signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch Hinzunahme von Pembrolizumab (modifiziert nach [11])

In der Plenary-Session wurde die **KEYNOTE-042-Studie** präsentiert, eine Phase-III-Studie, bei der 1.274 Patienten mit metastasiertem NSCLC und Nachweis einer PD-L1-Expression von ≥ 1% nach Ausschluss therapierbarer Treibermutationen entweder in eine **Erstlinientherapie mit Pembrolizumab** oder in eine Therapie mit bis zu sechs Zyklen einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie randomisiert wurden [12]. Stratifikationsparameter waren Region (Ostasien [29% der Patienten] vs. Rest), ECOG-PS (0 [ca. 31% der Patienten] vs. 1), Histologie (squamös [39% der Patienten] vs. nichtsquamös) und PD-L1-Expression (≥ 50% [47% der Patienten] vs. 1–49%). Ein Cross-over war nicht erlaubt. Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben in verschiedenen PD-L1-Expressionsgruppen, war im Pembrolizumabarm jeweils signifikant besser (PD-L1 ≥ 50%: HR = 0,69; PD-L1 ≥ 20%: HR = 0,77; PD-L1 ≥ 1%: HR = 0,81). Die explorative Analyse der Patienten mit PD-L1-Expression im Bereich von 1 bis 49% zeigte kaum unterschiedliche und sich nach circa zwölf Monaten auch kreuzende Kurven (Abb. 3) mit einer HR von 0,92, sodass der positive Effekt der Studie offensichtlich vor allem auf der Überlegenheit von Pembrolizumab bei Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50% beruht. Das PFS war in keiner Patientengruppe signifikant verschieden. Für Patienten mit Therapieansprechen konnte in der Pembrolizumabgruppe allerdings eine deutlich verbesserte Dauer des Therapieansprechens beobachtet werden (median 20,2 vs. 8,3 Monate).

Diese Studie steht im leichten Gegensatz zur bereits publizierten **KEYNOTE-024-Studie**, einer Phase-III-Studie, bei der Patienten mit hoher PD-L1-Expression (≥ 50%) bei einer **Pembrolizumabmonotherapie** sowohl einen verbesserten primären Endpunkt PFS (HR = 0,5; p < 0,0001) als auch ein längeres Gesamtüberleben (HR = 0,6; p = 0,005) im Vergleich zu einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie zeigten [13]. In dieser Studie war ein Cross-over erlaubt; 44% der Patienten erhielten eine Erstlinienchemotherapie mit Pembrolizumab.

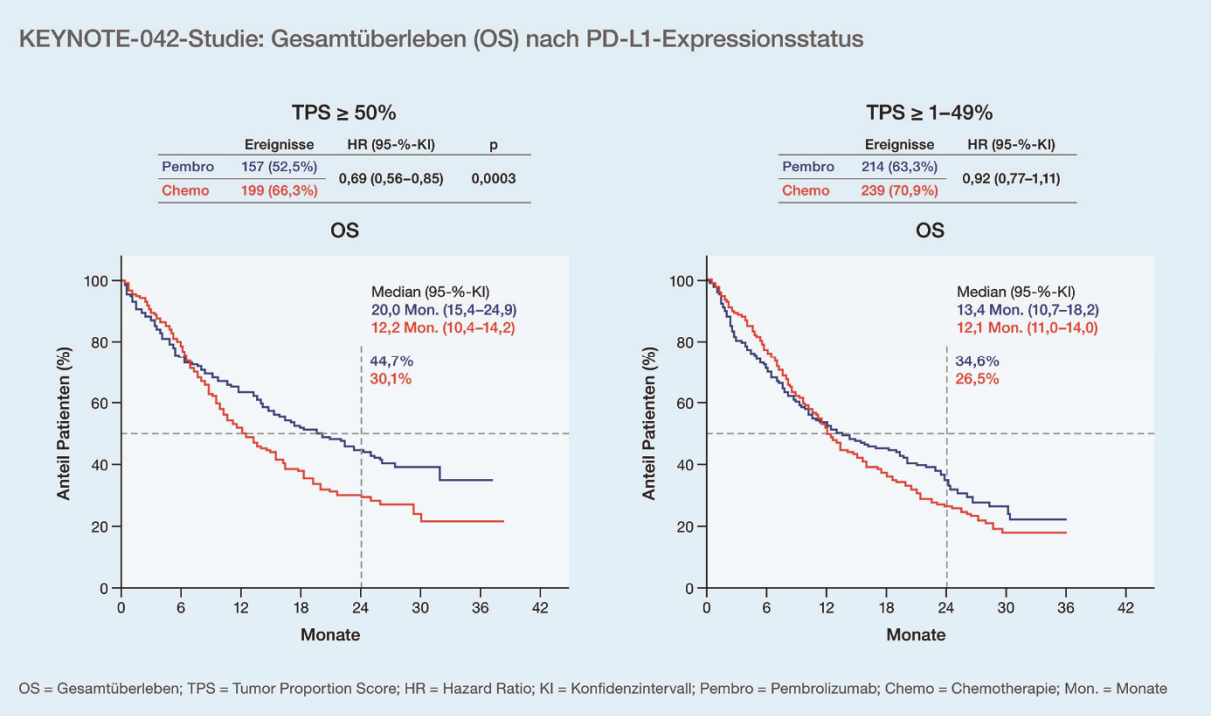

Abb. 3: KEYNOTE-042-Studie: Signifikant verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit hohem PD-L1-Expressionsstatus (TPS ≥ 50%) durch Hinzunahme von Pembrolizumab (modifiziert nach [12])

„Die Keynote-042-Studie zeigte für Patienten mit hoher PD-L1-Expression (≥ 50%) und Pembrolizumab-Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie eine bessere Wirksamkeit, die aber trotz Schwächen des Studienprotokolls (z. B. kein Cross-over erlaubt) etwas weniger deutlich war als bislang publizierte Daten. Zudem unterstreicht sie die Notwendigkeit eines stratifizierten Therapieansatzes. Neben der PD-L1-Expression könnten auch weitere prädiktive Marker, wie beispielsweise die Tumormutationslast, von Bedeutung sein."
Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Die **IMpower131-Studie** ist eine dreiarmige Phase-III-Studie, in der 1.021 Patienten mit squamösen NSCLC im Stadium IV entweder mit dem PD-L1-Antikörper **Atezolizumab**+ Carboplatin+Paclitaxel (Arm A), mit Atezolizumab+Carboplatin+*nab*-Paclitaxel (Arm B) oder mit Carboplatin+*nab*-Paclitaxel (Arm C) therapiert wurden. Aktuell wurden die Ergebnisse bezüglich Arm B versus Arm C vorgestellt [14]. Primärer Endpunkt war das PFS nach Bewertung der Investigatoren. Das PFS war in Arm B signifikant länger als in Arm C (median 6,3 vs. 5,6 Monate; HR = 0,71; 95-%-KI: 0,60–0,85; p = 0,0001) (differenzierte Ergebnisse siehe Abb. 4). Die vorläufige Auswertung des Gesamtüberlebens zeigte dagegen keinen Unterschied (HR = 0,96; 95-%-KI: 0,78–1,18; p = 0,69). Da von der Signifikanz dieses Endpunktes die Auswertung des

© hematooncology.com

Arm A abhängt, wird die vollständige Datenanalyse dieser Studie nicht so schnell zu erwarten sein. Eine sehr hohe PD-L1-Expression (TC3/IC3) wiesen 15% der Patienten auf, die den stärksten Nutzen durch die Hinzunahme von Atezolizumab bezüglich des PFS (HR = 0,44) und OS (HR = 0,56) zeigten.

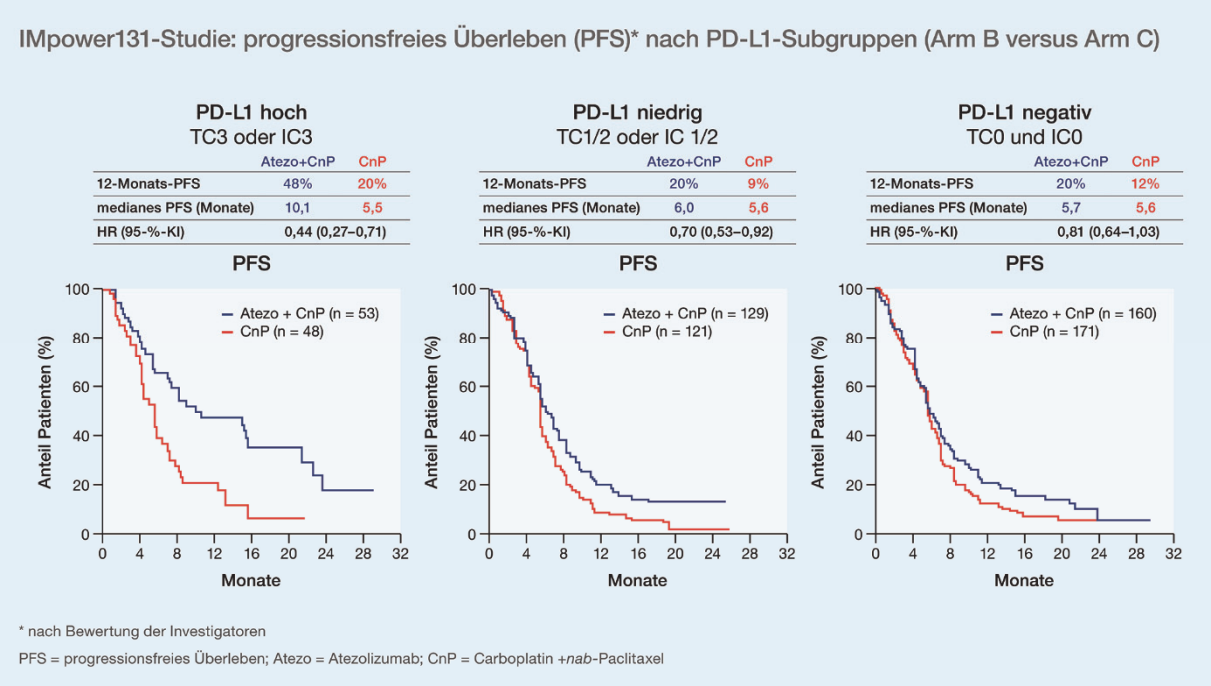

Abb. 4: IMpower131-Studie (Arm B vs. Arm C): Progressionsfreies Überleben (PFS) nach PD-L1-Subgruppen (modifiziert nach [14])

Erste Daten der **IMpower150-Studie** wurden bereits Ende 2017 präsentiert. Aktuell wurde eine erneute Zwischenauswertung erstmals zum Gesamtüberleben gezeigt und publiziert [15, 16]. Insgesamt 1.202 Patienten wurden für eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab+Carboplatin+Paclitaxel (ACP), Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel (BCP) oder **Atezolizumab plus BCP (ABCP)** randomisiert. Die Therapie im Arm ABCP führte im Vergleich zu BCP zu einem signifikant verlängerten PFS (HR = 0,59; 95-%-KI: 0,5–0,7; p < 0,0001) und Gesamtüberleben (HR = 0,78; 95-%-KI: 0,64–0,96; p = 0,016) (Abb. 5). Der Vorteil war in allen PD-L1-Expressionsgruppen vorhanden. Dagegen war das Gesamtüberleben zwischen den Armen ACP und BCP nicht signifikant verschieden (HR = 0,88; 95-%-KI: 0,72–1,08; p = 0,2041). Der Überlebensunterschied war bei einer Therapie mit ABCP versus BCP in den präspezifizierten Subgruppen von Patienten mit Lebermetastasen (HR = 0,54; 95-%-KI: 0,33–0,88) und Patienten mit *EGFR*-Mutation oder *ALK*-Aktivierung (nach TKI-Vortherapie; HR = 0,54; 95-%-KI: 0,29–1,03) ebenfalls deutlich ausgeprägt.

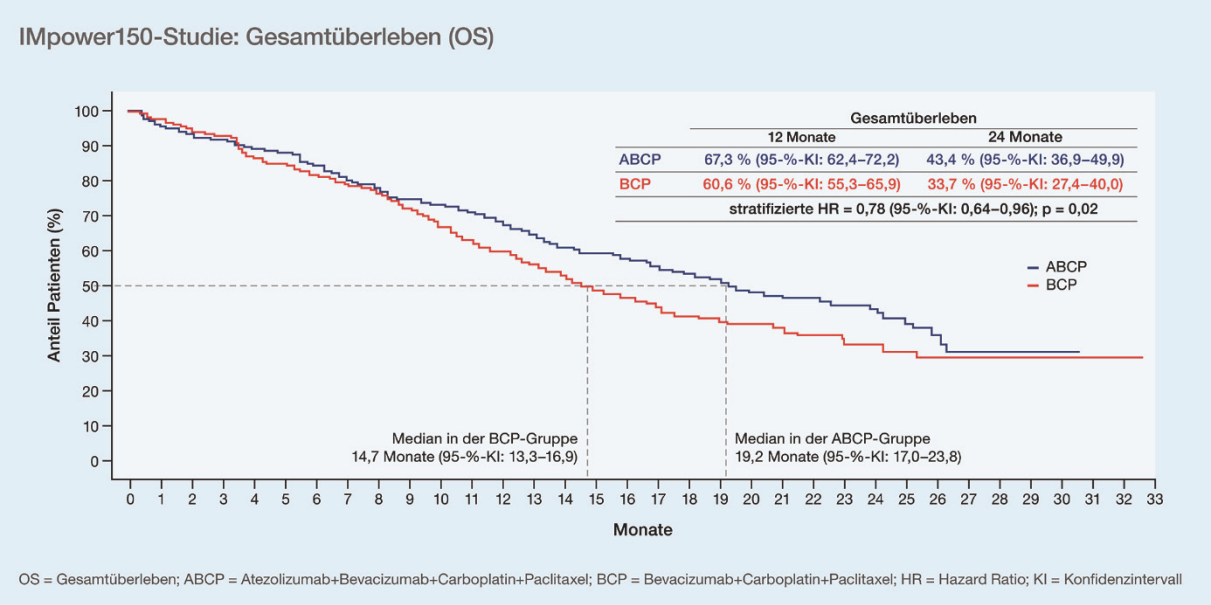

Abb. 5: IMpower150-Studie: Signifikant verlängertes Gesamtüberleben durch eine Therapie mit ABCP im Vergleich zu BCP (modifiziert nach [15])

Die **CheckMate-227-Studie** ist eine weitere dreiarmige Phase-III-Studie, bei der Patienten entweder eine Erstlinientherapie mit **Nivolumab** und dem **CTLA-4-Antikörper Ipilimumab** (Arm A), eine Standardchemotherapie (Arm B) oder – in Abhängigkeit vom PD-L1-Status – eine Nivolumabmonotherapie (bei PD-L1-Expression ≥ 1%) oder Nivolumab plus Chemotherapie (bei PD-L1-Expression < 1%; jeweils Arms C) erhielten [17]. Eine erste Auswertung der Studie zeigte, dass Patienten mit hoher Tumormutationslast unabhängig vom PD-L1-Status bei einer Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab ein signifikant längeres PFS (Median 7,2 vs. 5,5 Monate; HR = 0,58; p < 0,001) und eine bessere Ansprechrate (45,3% vs. 26,9%) aufwiesen als durch eine Chemotherapie [18]. Bei der aktuell vorgestellten Analyse von Arm B versus Arm C für Patienten ohne Nachweis einer PD-L1-Expression war der Therapiearm C (Nivolumab + Chemotherapie) der alleinigen Chemotherapie hinsichtlich PFS (HR = 0,74; 95-%-KI: 0,58–0,94) und Ansprechrate (36,7% vs. 23,1%) überlegen [17]. Dieser Effekt war in den Subgruppen der Patienten mit nichtsquamöser Histologie oder hoher Tumormutationslast deutlich stärker ausgeprägt.

Fazit

- Verschiedene Studien zeigen eindeutig einen klaren Überlebensvorteil bei der Kombination aus Chemotherapie und Checkpointinhibitoren in der Erstliniensituation.
- Bei allen Studien handelt es sich um Interimsanalysen, sodass die finale Bewertung des Überlebensvorteils noch aussteht.
- Kritisch muss die verschiedene Rate der Patienten gesehen werden, die in diesen Studien überhaupt eine Zweitlinientherapie oder eine Immuntherapie nach Erstlinienchemotherapie erhielten. Auch hier sind die präsentierten Daten noch nicht abschließend, da einige Patienten in den Studienarmen noch keine Progression aufwiesen.

© hematooncology.com

- Eine Studie mit dem Ziel des Vergleichs einer Sequenzchemotherapie mit Checkpointinhibitoren, gefolgt von Chemotherapie allein, versus Chemotherapie, gefolgt von Immuntherapie, ist nicht zu erwarten.
- Die Kombination aus Anti-CTLA4 und Anti-PD-1 scheint sich in einer Subgruppe von Patienten mit hoher Tumormutationslast durch eine hohe klinische Effektivität auszuzeichnen, bei insgesamt beherrschbarer Toxizität. Auch wenn ein prospektiver Beweis des unabhängigen prädiktiven Wertes des Parameters „Tumormutationslast“ noch aussteht, so deutet sich doch jetzt schon an, dass dieser Parameter wahrscheinlich eine klinische Relevanz besitzen wird – auch in anderen Tumorentitäten, wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom. Kritischer Punkt bei einer Therapie mit Anti-CTLA4 und Anti-PD1 in der Erstlinie ist auch hier die Rate der Patienten, die eine dann platinhaltige Kombinationschemotherapie in der Zweitlinie erhalten können.

„Eine entsprechende Zulassung vorausgesetzt, könnte ich mir vorstellen, dass in naher Zukunft beim metastasierten NSCLC ohne therapierbare Treibermutationen vorrangig die nachfolgend genannten Möglichkeiten einer Erstlinientherapie – in Abhängigkeit von verschiedenen prädiktiven Markern – diskutiert werden (entsprechender Allgemeinzustand vorausgesetzt).“
Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth

Mögliche Optionen einer zukünftigen Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne therapierbare Treibermutationen:

Nichtsquamöse Histologie:

- Pembrolizumabmonotherapie (PD-L1-Expression ≥ 50%)
- Pembrolizumab+Platin+Pemetrexed (insbesondere PD-L1-Expression 1–49%)
- Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel (ABCP)
- Platinhaltige Chemotherapie (PD-L1-Expression < 1%)
- Nivolumab+Ipilimumab (hohe Tumormutationslast)

Squamöse Histologie:

- Pembrolizumabmonotherapie (PD-L1-Expression ≥ 50%)
- Atezolizumab+Carboplatin+*nab*-Paclitaxel (PD-L1 Expression ≥ 50%)
- Pembrolizumab+Carboplatin+Paclitaxel oder *nab*-Paclitaxel
- Nivolumab+Ipilimumab (hohe Tumormutationslast)

❖ Exkurs zum kleinzelligen Lungenkarzinom

Im Gegensatz zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom konnten in den letzten zehn Jahren keine wesentlichen Therapiefortschritte beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) erzielt werden. Allerdings werden aktuell verschiedene interessante Therapieansätze verfolgt, wie der Einsatz einer **Immuntherapie** oder einer **zielgerichteten Chemotherapie**.

Bereits auf früheren Kongressen konnte eine Aktivität von **Checkpointinhibitoren** grundsätzlich auch beim metastasierten, vorbehandelten SCLC gezeigt werden. Jedoch scheinen diese Tumoren seltener anzusprechen. Auch eine PD-L1-Expression wird deutlich seltener beobachtet. In einer einarmigen Phase-II-Studie wurden neben anderen Tumorentitäten auch 107 Patienten mit SCLC nach Versagen einer Erstlinientherapie eingeschlossen und für maximal zwei Jahre mit Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (q3w) bis zur Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit therapiert [19]. Das Ansprechen (ORR) war der primäre Endpunkt. Bei 39% der Patienten konnte in den Tumorzellen eine PD-L1-Expression detektiert werden, 47% waren negativ. Bei einem medianen Follow-up von 10,1 Monaten (34% der Patienten erhielten noch das Studienmedikament) betrug die Ansprechrate 18,7% (bei PD-L1-positiven Tumoren 35,7%; bei PD-L1-negativen 6,0%). Bei Auswertung war die mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht, während das mediane PFS 2,0 Monate und das mediane Gesamtüberleben 9,1 Monate betrug (bei PD-L1-positiven Tumoren 14,6 Monate).

Nach initialen vielversprechenden Phase-I-Daten zu **Rova-T**, einer zielgerichteten Chemotherapie, bei der ein Antikörper gegen Delta-like-3-Protein (DLL3) mit einem Zytotoxin verbunden ist, wurden erstmals Phase-II-Daten vorgestellt [20]. DLL3 ist ein **atypischer Notch-Ligand**, der bei SCLC häufig sehr hoch exprimiert ist, im gesunden Gewebe aber nicht detektiert wird. In der **TRINITY-Studie** wurden in der hier vorgestellten Interimsanalyse insgesamt 199 Patienten mit DLL3-positiven SCLC (davon 70% mit einer Expression ≥ 75% der Tumorzellen; DLL3-high) mit Rova-T als dritte (in 64%) oder spätere Therapielinie behandelt. Rova-T wurde in einer Dosis von 0,3 mg/kg intravenös zweimal im Abstand von sechs Wochen gegeben. Die Ansprechrate (ORR) lag bei 12,4% (DLL3-high 14,3%) bei einem medianen Gesamtüberleben von 5,6 Monaten (DLL3-high 5,7 Monate). Rova-T zeigt einige Nebenwirkungen, die entsprechend eng kontrolliert werden müssen. In der TRINITY-Studie waren häufige Nebenwirkungen (wie schon in der Phase-I-Studie) Fatigue (38%), Fotosensitivität (36%), Pleuraergüsse (32%), periphere Ödeme (31%) und Thrombozytopenien (25%). Schwerwiegende Ereignisse (Grad 3 oder 4) waren unter anderem Thrombozytopenie (11%), Fotosensitivität (7%), Pleuraergüsse (4%) und Fatigue (4%).

Fazit

- Pembrolizumab zeigt eine vielversprechende Aktivität bei SCLC-Patienten mit PD-L1-Expression und könnte – eine entsprechende Zulassung vorausgesetzt – eine Therapiealternative darstellen. Ob deren Effektivität einer Chemotherapie, wie beispielsweise Topotecan, überlegen ist, muss in Studien geprüft werden.
- Rova-T zeigt eine hohe Toxizität, die entsprechend klinisch kontrolliert und behandelt werden muss und dadurch auch das mögliche Patientenkollektiv etwas limitiert. Allerdings handelt es sich auch hier um einen vielversprechenden Therapieansatz, der in klinischen Studien aktuell weiter erforscht wird.

© hematooncology.com

„Nach Jahrzehnten des klinischen Stillstandes haben wir mit Rova-T und Pembrolizumab vielversprechende Therapiealternativen beim SCLC in der klinischen Entwicklung. Hierzu kommen auch noch Therapiekombinationen wie Ipilimumab und Nivolumab und neue prädiktive Marker wie beispielsweise die Tumormutationslast. Allerdings müssen zu allen Entwicklungen weitere klinische Studien abgewartet werden." *Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth*

❖ Quellen

1. Ukena D et al. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0 – Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL. Im Internet verfügbar unter www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf; abgerufen am 11.06.2018.
2. Reinmuth N et al. [Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer]. Pneumologie 2018; 72: 138-154.
3. Seto T et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15: 1236-1244.
4. Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation–positive non-squamous non–small-cell lung cancer (NSCLC): Survival follow-up results of JO25567. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9007).
5. Lee CK et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. J Thorac Oncol 2017; 12: 403-407.
6. Mazieres J et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9010).
7. Lisberg AE et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor (TKI) naïve patients with advanced NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9014).
8. Rizvi H et al. Clinical and molecular features predicting long-term response (LTR) to anti-PD-(L)1 based therapy in patients with NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9022).
9. Arbour KC et al. Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9003).
10. Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378: 2078-2092.
11. Paz-Ares LG et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at Clinical Science Symposium: Compelling Combinations: Raising the Bar With Immunotherapy, ASCO 2018, Chicago, abstract 105.
12. Lopes G et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. Presented at Plenary Session: Plenary Session Including the Science of Oncology Award and Lecture, ASCO 2018, Chicago, abstract LBA4.
13. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2016; 375: 1823-1833.
14. Jotte RM et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000).
15. Socinski MA et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378: 2288-2301.
16. Socinski MA et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9002).
17. Borghaei H et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9001).
18. Hellmann MD et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. New England Journal of Medicine 2018; 378: 2093-2104.
19. Chung HC et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8506).

20. Carbone DP et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients With DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: Results from the phase 2 TRINITY study. Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers, ASCO 2018, Chicago, abstract 8507.

- Bildnachweis: „Downtown city skyline of Chicago at night, Illinois, USA": © Jose Luis Stephens/Fotolia

© hematooncology.com

Mammakarzinom: Höhepunkte vom ASCO-Kongress 2018

Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz, Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach

Bei der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden einige interessante Studien präsentiert, die künftig das Vorgehen in der klinischen Praxis beeinflussen werden. Das Konzept der Deeskalation in der Krebstherapie war eines der Hauptthemen des Kongresses. Beim Mammakarzinom wurde in diesem Zusammenhang insbesondere die Präsentation der finalen Ergebnisse der TAILORx-Studie mit Spannung erwartet. Die Studie zeigte, dass neben den Frauen mit nodal-negativem pT1–2-Mammakarzinom und einem niedrigen genomischen Risikoscore (OncotypeDX) auch die meisten Frauen mit einem mittleren Risikoscore nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom stachen die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie ins Auge, die Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Erst- und Zweitlinie untersuchte. Darüber hinaus gab es weitere interessante Studienergebnisse, die in den Abschnitten zu den verschiedenen klinischen Situationen zusammengefasst werden.

❖ Neues zur adjuvanten Therapie

Frühes Mammakarzinom: Viele Frauen profitieren nicht von einer adjuvanten Chemotherapie

Die Präsentation der finalen Daten der TAILORx-Studie gehörte beim diesjährigen ASCO-Kongress zu den absoluten Highlights. In der Studie, die zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert wurde, sollte untersucht werden, ob Patientinnen mit einem intermediären Risiko im 21-Gen-Expressionstest (OncotypeDX) von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren [1]. Insgesamt wurden über 11.000 Frauen mit frühem HR-positivem, HER2-negativem, nodal-negativem pT1–2-Mammakarzinom gescreent und einer genomischen Testung mittels OncotypeDX unterzogen. Außerdem wurde der 21-Gene-Recurrence-Score (RS) bestimmt. 6.711 Frauen mit einem mittleren genomischen Risiko (RS 11–25) wurden dabei randomisiert entweder einer chemoendokrinen (Arm C) oder einer endokrinen Therapie alleine (Arm B) zugeteilt. Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 −10 erhielten nur eine endokrine Therapie (Arm A). Frauen mit einem hohen RS von 26–100 erhielten eine endokrine Therapie plus Chemotherapie (Arm D).

Nach 7,5 Jahren der medianen Nachbeobachtungszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf

- das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS; [primärer Endpunkt]: 9-Jahres-iDFS 83,3 vs. 84,3%) (Abb. 1),
- das Gesamtüberleben (9-Jahres-OS: 93,9 vs. 93,8%) und

- die Zeit bis zur Fernmetastasierung (dDFS, sekundärer Endpunkt).

Patientinnen mit einem erhöhten genomischen Risiko hatten trotz der adjuvanten Chemotherapie ein deutlich höheres Rückfallrisiko (5-Jahres-iDFS von 87,6%, 5-Jahres-dDFS von 93%) [1].

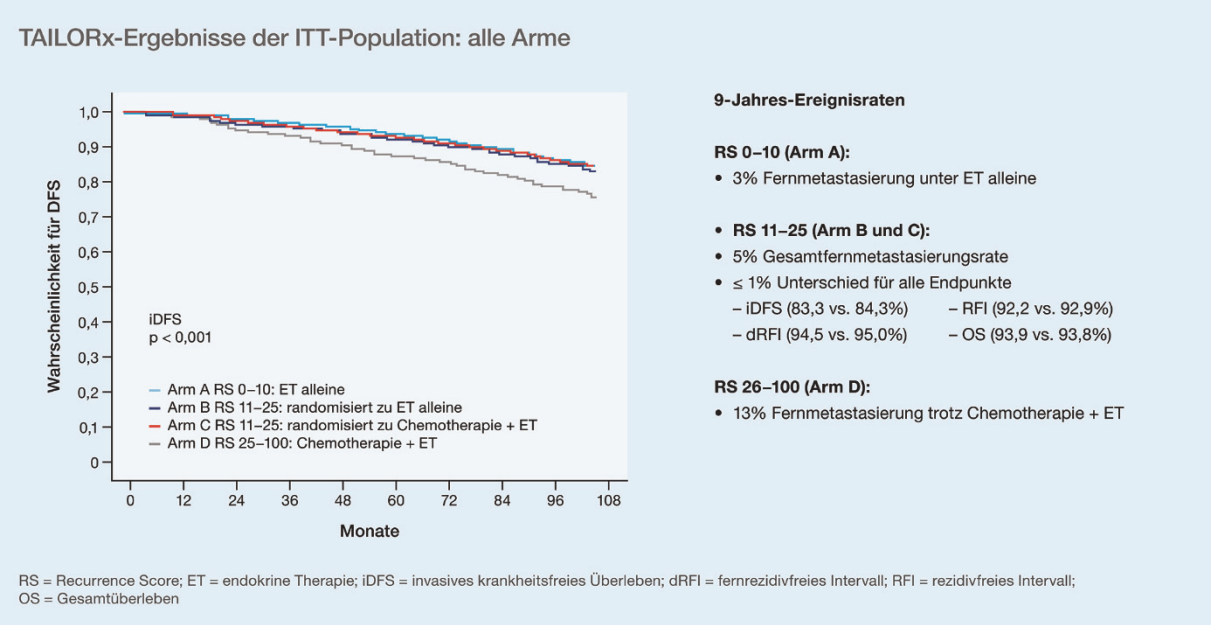

Abb. 1: Ergebnisse der TAILORx-Studie bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und intermediärem Risiko im OncotypeDX-Test, die entweder eine endokrine Therapie alleine oder eine Kombination aus Chemotherapie + endokriner Therapie erhielten (modifiziert nach Sparano JA et al. Presented at Plenary Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract LBA1 [2])

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass nur die Gruppe der jüngeren Patientinnen (unter 50 Jahre) mit einem RS von über 20 einen gewissen Vorteil von der Chemotherapie (geschätzt als 3% nach 5 Jahren und ca. 6% nach 9 Jahren) in Bezug auf die Freiheit von Fernmetastasen erfahren hat. In der Gruppe mit einem RS von 16−20 war ein Vorteil jedoch nur in Bezug auf das invasive krankheitsfreie Überleben (geschätzt als 2,7% nach 5 Jahren und 9% nach 9 Jahren) und – nicht signifikant – auf das OS oder dDFS (0,8% nach 5 Jahren und 1,6% nach 9 Jahren) zu beobachten [1]. Diese Daten bestätigen erfreulicherweise die davor veröffentlichten Daten der deutschen PlanB-Studie [3], in der die OncotypeDX-Testung auch bei einem höheren klinischen Risiko (N0 und N1) mit ähnlichem Erfolg eingesetzt worden war. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse weitere prospektive Studien, wie RxPONDER und ADAPT, in der klinischen Hochrisikosituation liefern werden. In Bezug auf die jüngeren Patientinnen sollte bedacht werden, dass der Einsatz sowohl der ovariellen Suppression + Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren (in der TAILORx-Studie nur bei ca. 15% eingesetzt) als auch der verlängerten endokrinen Therapie (bei ca. 25% der Patientinnen in der TAILORx-Studie durchgeführt) einen positiven prognostischen Effekt bei erhöhtem Rezidivrisiko haben könnte. Für die offensichtlich relevanten Risiken des späten Rezidivs bei prämenopausalen Patientinnen könnten in Zukunft neben der verlängerten endokrinen Therapie auch weitere Tools zur Risikoabschätzung in Betracht gezogen werden, wie beispielsweise zirkulierende Tumorzellen. Entsprechende Daten aus der SUCCESS-A-Studie wurden jetzt auf dem diesjährigen ASCO-Kongress von W. Janni [4] – sowie auch vorher schon auf dem SABCS 2017 von Sparano et al. in San Antonio [5] – vorgestellt.

© hematooncology.com

Fazit

- Bei der TAILORx-Studie handelt es sich bis dato um die größte prospektiv randomisierte Studie zum Einsatz der genomischen Signatur in der N0-Situation: Bei bis zu 85% der postmenopausalen und bei 40 bis 50% der prämenopausalen N0, pT1−2 Patientinnen kann eine adjuvante Chemotherapie sicher erspart werden.
- Es scheint offensichtlich keinen einheitlichen Cut-off für prämenopausale und postmenopausale Patientinnen zu geben, auch wenn der 21-Gen-Expressionstest in beiden Populationen einen starken prognostischen Nutzen aufweist. Dieses sollte bei der Anwendung von anderen prognostischen Tools bedacht werden.

„Auch in der klinischen Hochrisikosubgruppe der Population in der TAILORx-Studie sind über 70% der Patientinnen keine Kandidatinnen für die Chemotherapie." *Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz*

Intensivierte endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Interessant waren auch die Ergebnisse von Studien zur intensivierten endokrinen Therapie mit einer ovariellen Suppression zusätzlich zur Therapie mit einem Aromataseinhibitor oder Tamoxifen bei jungen prämenopausalen Brustkrebspatientinnen. Sowohl die als Oral Presentation vorgestellten Langzeitdaten der Phase-III-Studien SOFT und TEXT [6] als auch die Ergebnisse der koreanischen ASTRRA-Studie [7] zeigen einen signifikanten Vorteil (DFS und DRFI) der ovariellen Suppression + Tamoxifen oder Exemestan bei jungen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko anhand der klassischen klinischen Risikofaktoren, die nach der Chemotherapie prämenopausal geblieben sind (alle in der koreanischen Studie bzw. die meisten in der SOFT- und der TEXT-Studie). In der SOFT- und in der TEXT-Studie war bei Hochrisikopatientinnen die Kombination aus Exemestan + GnRH-Analogon versus Tamoxifen im Hinblick auf das DFS deutlich überlegen, während Tamoxifen + GnRH-Analogon bezüglich des OS überlegen war. Es ist wichtig zu erwähnen, dass viele dieser Patientinnen zwar keine Menstruation hatten, jedoch anhand der Hormonwerte (E2 oder FSH) bis zu 2 Jahre nach der Chemotherapie [7] einen prämenopausalen Status aufwiesen. Sowohl die optimale Dauer der ovariellen Suppression (2 Jahre in der ASTRRA-Studie, 5 Jahre in der SOFT- und der TEXT-Studie) als auch die optimale Kombination bleiben jedoch unklar. Die Messung der Endoxifen-Spiegel und die Bestimmung des CYPD6-Phänotyps als Prädiktoren für die Tamoxifeneffektivität scheinen in einer jetzt vorgestellten prospektiven Studie keinen Zusatznutzen zu bringen, sodass weitere Daten abgewartet werden sollten, bevor sie zum klinischen Einsatz kommen [8]. Im Zeitalter der genomischen Signaturen (OncotypeDX, Mammaprint) wird künftig bei der Wahl der optimalen Therapie eher die Kombination aus Tumorbiologie und klinischen Prognosefaktoren von Bedeutung sein – und zwar, anders als in beiden vorliegenden Studien – unabhängig von der Chemotherapie.

Da ein Teil dieser jungen Patientinnen nach derzeitigem Kenntnisstand zum Beispiel im Fall eines mittleren genomischen und erhöhten klinischen Risikos keinen relevanten Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie hat, wäre zu überlegen, ob diese Patientinnen unter Umständen Kandidatinnen für eine intensivierte endokrine Therapie wären. Falls diese eingesetzt wird, muss

jedoch das erhöhte Osteoporoserisiko (v. a. bei der Kombination aus GnRH-Analogon + Aromatasehemmer) berücksichtigt werden.

Adjuvante antiresorptive Therapie

In diesem Zusammenhang sollte auch der adjuvante Einsatz der antiresorptiven Substanzen unter einer endokrinen Therapie, wie beispielsweise Denosumab, nicht unerwähnt bleiben. Gnant et al. präsentierten Langzeitdaten der ABCSG-18-Studie, in der Denosumab (60 mg alle 6 Monate) bei knapp 3.500 postmenopausalen Frauen, die größtenteils nur mit einem Aromatasehemmer behandelt worden waren, eingesetzt wurde [9]. Neben der bereits gezeigten Halbierung des Frakturrisikos (als primärer Endpunkt) [10] zeigte sich – trotz des späteren möglichen Cross-overs – ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben zugunsten der Denosumab-Therapie (Hazard Ratio [HR]: 0,82).

Demgegenüber konnte in der D-CARE-Studie (n = 4.509, Denosumab 120 mg alle 3−4 Wochen in den ersten 6 Monaten, dann alle 3 Monate für die nächsten 54 Monate) kein positiver Effekt auf das DFS, OS oder knochenmetastasenfreie Überleben nachgewiesen werden [11]. Hier wurden Patientinnen mit einem deutlich höheren Risikoprofil (alle chemotherapiebehandelt) eingeschlossen. Das verwendete Therapieschema hat sich als relativ toxisch erwiesen (Risiko einer Kieferosteonekrose von 5,4% verglichen mit 0% in der ABCSG-18 Studie). Auch bei postmenopausalen Patientinnen konnte lediglich ein nichtsignifikanter Trend zugunsten der Denosumabtherapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben beobachtet werden.

Bereits die ABCSG-12-Studie zeigte ein exzellentes Outcome bei jungen, zum großen Teil auch nodal-positiven, chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom unter einer dreijährigen Therapie aus GnRH-Analogon + endokrine Therapie (v. a. Tamoxifen) in Kombination mit Zoledronsäure [12]. Das Konzept der antiresorptiven Therapie scheint deshalb sowohl bezüglich des höheren Osteoporoserisikos im Fall der ovariellen Suppression als auch im Hinblick auf die immer zurückhaltendere Chemotherapieindikation zum Beispiel bei jungen Patientinnen sinnvoll zu sein. Bei stark chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen konnte in der D-CARE-Studie wiederum kein signifikanter prognostischer Effekt der höher dosierten Denosumabtherapie gezeigt werden – ähnlich wie auch bereits in den deutschen GAIN/NATAN-Studien [13, 14] der German Breast Group (GBG) im Fall von Bisphosphonaten mit der teilweise intensiven Chemotherapie. Diese Daten stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Metaanalyse von Coleman et al., in der die Effekte einer Therapie mit Bisphosphonaten im Hinblick auf die Reduktion des Rezidivrisikos nur bei der Gruppe der chemotherapeutisch vorbehandelten postmenopausalen Patientinnen nachweisbar waren, sodass aktuell keine abschließende Bewertung zur genauen Selektion der Kandidatinnen für diese Art der Therapie möglich ist [15]. Für diese widersprüchlichen Ergebnisse einer adjuvanten Denosumab- versus Bisphosphonattherapie könnten unterschiedliche Wirkprinzipien verantwortlich sein.

© hematooncology.com

Fazit

- Die intensivierte endokrine Therapie (ovarielle Suppression +/- Aromatasehemmer oder Tamoxifen und/oder die verlängerte endokrine Therapie) spielt eine große Rolle bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und einem erhöhten Rezidivrisiko.
- Auch wenn Denosumab wahrscheinlich keine Zulassung als adjuvante Therapie beim frühen Mammakarzinom erhalten wird, scheint die für die Osteoporose zugelassene Dosierung bei postmenopausalen Patientinnen mit mittlerem Risikoprofil sehr gute Ergebnisse zu zeigen.

Frühes Mammakarzinom: Neues zur Deeskalation

Von Janni et al. wurden Daten der gepoolten Analyse der deutschen SUCCESS-C- und der PlanB-Studie vorgestellt [16]. Bei fast 6.000 Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom konnte nach über fünfjähriger Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien berleben (DFS) zwischen der anthrazyklinhaltigen (4 Zyklen Epirubicin [EC], gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel oder 3 Zyklen 5-Fluoruracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel) und der anthrazyklinfreien (6 Zyklen Docetaxel, Cyclophosphamid) Chemotherapie gefunden werden. In der Subgruppenanalyse scheinen nur die Patientinnen mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten einen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das krankheitsfreie berleben (DFS) durch die anthrazyklinhaltige Chemotherapie erfahren zu haben [16].

Mit der PERSEPHONE-Studie wurde die nach vier Studien [17, 18, 19, 20] jetzt letzte große Studie (n = 4.089) zum verkürzten Einsatz von Trastuzumab (6 vs. 12 Monate) beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom vorgestellt [21]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren konnte erstmals eine Nichtunterlegenheit der verkürzten Therapie im Hinblick sowohl auf

- das krankheitsfreie Überleben (4-Jahres-DFS 6 vs. 12 Monate: 89,4 vs. 89,8%, HR: 1,07) (Abb. 2) als auch auf
- das Gesamtüberleben (4-Jahres-OS 6 vs. 12 Monate: 93,8 vs. 94,8%, HR: 1,14) gezeigt werden.

Wie zu erwarten, war die kardiale Verträglichkeit im 6-Monats-Arm der Studie besser (Therapieabbruch bei 8% vs. 4% der Patientinnen, p < 0,0001). Interessanterweise haben jedoch einige Subgruppen, wie beispielsweise diejenigen unter der simultanen Chemo-/Antikörper-Therapie oder der neoadjuvanten Therapie, von der 12-monatigen Therapie profitiert.

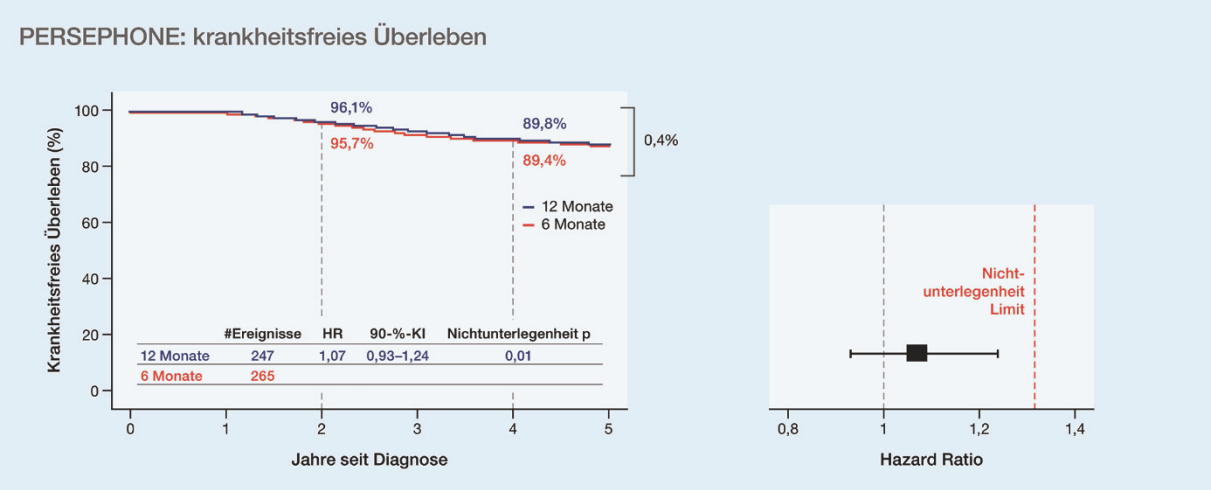

Abb. 2: Ergebnisse der PERSEPHONE-Studie bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom unter einer Therapie mit Trastuzumab für 6 Monate versus 12 Monate (modifiziert nach Earl HM et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 506 [21])

Zur adjuvanten Anti-HER2-Therapie wurden von einer japanischen Gruppe Daten zur Trastuzumab-Monotherapie bei älteren Patientinnen (70−90 Jahre) im Stadium I−IIb präsentiert [22]. Bei letztendlich nur 266 randomisierten Patientinnen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben unter Trastuzumab mit/ohne Chemotherapie. Die Hazard Ratio lag jedoch bei 1,42 mit einem entsprechend großen Konfidenzintervall [22]. Diese Ergebnisse dürften aber angesichts der sehr guten Effektivitätsdaten für die gut verträgliche Paclitaxel-Trastuzumab-Kombination [23] in der Praxis auch künftig eher eine ungeordnete Rolle spielen.

Fazit

- Übereinstimmend mit ersten Zwischenergebnissen der gepoolten Analyse der ABC-Studien [24] scheint die anthrazyklinfreie Chemotherapie mit 6 Zyklen Docetaxel/Cyclophosphamid zumindest für die Gruppe der HR-positiven HER2-negativen Patientinnen mit 0−3 positiven Lymphknoten oder im Fall einer signifikanten kardialen Vorbelastung eine sehr valide Option zu sein.
- Die Ergebnisse der PERSEPHONE-Studie zeigen erstmals eine Nichtunterlegenheit der verkürzten Therapie mit Trastuzumab für 6 Monate im Vergleich zur 12-monatigen Therapie bei einer geringeren Rate an Studienabbrüchen aufgrund kardialer Toxizität.

© hematooncology.com

„Beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom werden die Ergebnisse der PERSEPHONE-Studie unsere Routine kaum verändern. Angesichts von vier weiteren Studien, die keine Nichtunterlegenheit der kürzeren Therapie nachweisen konnten (wenn auch bei teilweise marginalen Unterschieden), bleibt zumindest in industrialisierten Ländern die 12-monatige Therapie der Standard. Der Fokus der nächsten Jahre sollte eher auf der Deeskalation der zytotoxischen Behandlung und der Aufschlüsselung der Heterogenität des HER2-positiven Mammakarzinoms liegen. Bei einzelnen Patientinnen (z. B. im Fall der kardialen Vorbelastung) scheint jedoch eine kürzere Therapie eine sehr sichere Alternative darzustellen."
Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz

❖ Neues zur neoadjuvanten Therapie

Mit dem Thema einer Deeskalation bei der Anti-HER2-Therapie in der neoadjuvanten Situation beschäftigte sich die italienische Per-ELISA-Studie [25]. In dieser kleinen (n = 61) Untersuchung wurde bei allen Patientinnen eine kurze zweiwöchige endokrine Vorbehandlung gestartet. Falls darunter ein Abfall von Ki-67 (Responder-Arm) zu beobachten war (größtenteils war dies bei hochhormonrezeptorpositiven Tumoren der Fall) wurde die Behandlung mit einer endokrinen Therapie unter Hinzunahme von Pertuzumab und Trastuzumab fortgesetzt. Wenn kein Abfall von Ki-67 (Non-Responder-Arm) nachzuweisen war, wurde auf Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab umgestellt.

Nach einer Behandlungszeit von 15 Wochen konnte im Non-Responder-Arm (eher schwach HR-positiv, fast alle G3-Tumore) eine Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) von 81,3% beobachtet werden. Im Responder-Arm lag die pCR-Rate bei 20,5%, jedoch wurde ein klinisches Ansprechen in 74% der Fälle erreicht. Wie zu erwarten, war die pCR-Rate beim HER2-enriched/PAM-50-Subtyp (pCR von 45%) signifikant höher und auch das molekulare Ansprechen auf die endokrine Therapie (KI-67-Responder) eher mit dem „luminalen" Subtyp assoziiert [25]. Sowohl diese als auch weitere Untersuchungen, beispielsweise die WSG-ADAPT-TP-Studie [26] oder von Prat et al. [27], bestätigen zum einen die ausgeprägte Heterogenität des HER2-positiven, insbesondere HR-positiven, Mammakarzinoms. Je nach Studie sind nur zwischen 21 bis 54% der Fälle dem HER2-enriched Subtyp zuzuordnen. Ist dies jedoch der Fall, kann sogar bei einer „deeskalierten" Behandlung mit einer pCR-Rate zwischen 45% (doppelte Anti-HER2-Blockade ohne Chemotherapie) und 54% (TDM-1) gerechnet werden – verglichen mit 10−28% bei den anderen Subtypen.

Als weitere Deeskalationskonzepte wären die ersten Outcome-Daten der ADAPT-TN-Studie (n = 336) beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) hervorzuheben [28]. Hier wurden zwei kurze anthrazyklinfreie 12-wöchige Schemata miteinander verglichen. Patientinnen im Arm A erhielten vier Zyklen *nab*-Paclitaxel + Gemcitabin, Patientinnen in Arm B vier Zyklen *nab*-Paclitaxel + Carboplatin. Im Fall einer pCR war die weitere anthrazyklinhaltige Chemotherapie optional. Davor publizierte Daten zeigten eine deutlich höhere pCR (46% vs. 29%) und eine bessere Verträglichkeit des Carboplatin-haltigen Armes. Interessanterweise war jedoch nach dreijähriger Nachbeobachtungszeit das Überleben (DFS, OS) in beiden Armen vergleichbar, auch wenn die

pCR einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben hatte. Offensichtlich hat die weitere Chemotherapie vor allem bei Non-pCR-Fällen eine sehr starke Wirksamkeit gehabt. Demgegenüber konnte, zumindest nach der kurzen Nachbeobachtungszeit, kein signifikanter Überlebenseffekt der weiteren Chemotherapie bei Patientinnen mit einer pCR nach 12 Wochen (bei knapp 40% der pCR-Fälle) beobachtet werden [28].

Neue Therapiekonzepte in der neoadjuvanten Therapie

Beim triple-negativen Mammakarzinom wurden zudem sehr spannende Daten zur Erweiterung der neoadjuvanten Standardchemotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor vorgestellt. Loibl et al. präsentierten erstmals Daten aus der randomisierten GeparNuevo-Studie (n = 174) zum Einsatz des PD-L1-Antikörpers Durvalumab in Kombination zur Standardchemotherapie [29].

Nach einer initialen Monotherapie mit Durvalumab (750 mg i. v.) über zwei Wochen (Window-Kohorte) wurde Durvalumab (1.500 mg i. v. alle vier Wochen) in Kombination mit einer zwölfwöchigen Therapie mit *nab*-Paclitaxel (125 mg/m²/Woche), gefolgt von vier Zyklen EC, verabreicht. Das primäre Studienziel war die pathologisch komplette Remission (pCR). Es konnte eine knapp nichtsignifikante Steigerung der pathologischen Komplettremission (pCR) von 44,2% auf 53,4% gezeigt werden. Die pCR lag im ähnlichen Bereich wie bei der GeparSEPTO-Studie, die eine deutlich höhere Effektivität von *nab*-Paclitaxel versus Paclitaxel gezeigt hatte [30]. Interessanterweise war der Effekt bei 117 Patientinnen, die mit einer zweiwöchigen Durvalumab-Window-Therapie vorbehandelt waren (pCR von 61% vs. 41,4%), sehr stark ausgeprägt. Bei Patientinnen ohne Vorbehandlung konnte kein Effekt beobachtet werden (Abb. 3). Eine Hypo-/Hyperthyreoiditis war mit 7% die am häufigsten ausgeprägte immunbezogene Nebenwirkung. Ansonsten war die Therapie gut verträglich [29].

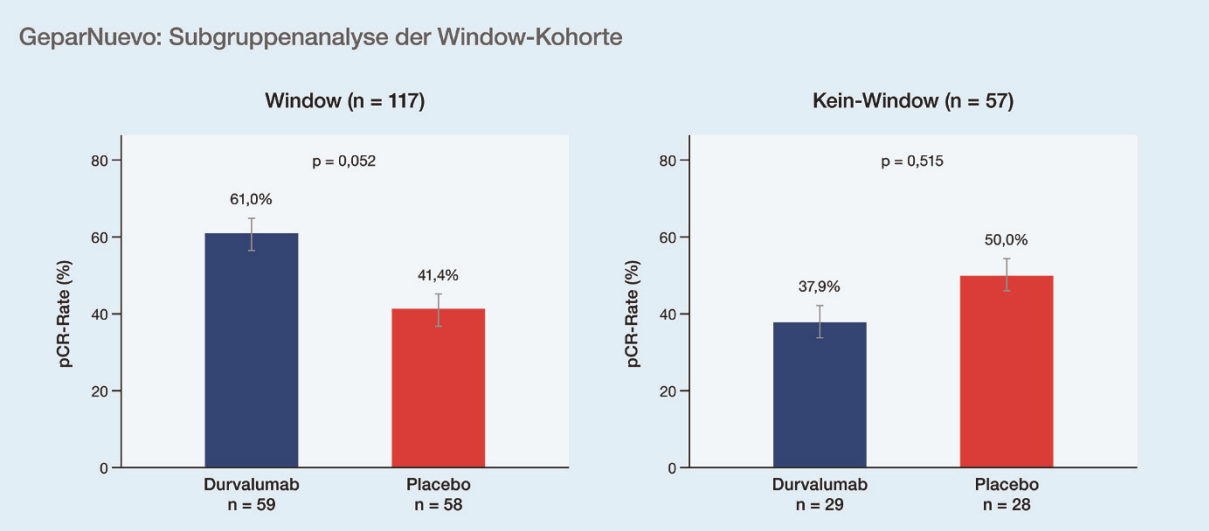

Abb. 3 Subgruppenanalyse der Window-Kohorte (zweiwöchige Vorbehandlung mit Durvalumab) in der GeparNuevo-Studie bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (modifiziert nach Loibl S et al. Presented at Clinical Science Symposium, ASCO 2018, Chicago, Abstract 104 [29])

Sehr spannende Daten wurden aus einer kleinen Studie mit Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation (n = 20, 15 davon mit TNBC) vorgestellt. Dabei wurden die Patientinnen für 18 Wochen mit dem PARP-Inhibitor Talazoparib als Monotherapie behandelt. Es zeigte sich eine

© hematooncology.com

beeindruckende pCR von 53%. Bis auf die Anämie war die Therapie sehr gut verträglich [31]. Zum Vergleich können die Daten aus der BrighTNess-Studie zum PARP-Inhibitor Veliparib herangezogen werden. Hier konnte mit der Kombination aus zwölf Zyklen Paclitaxel + Carboplatin + Veliparib, gefolgt von vier Zyklen EC, eine pCR von 57% bei BRCA1/2-Mutationen erreicht werden [32]. In einer anderen, kleineren Untersuchung konnte bei BRCA1-positiven Patientinnen mit einer Cisplatin-Monotherapie eine pCR von 61% erreicht werden [33]. Der HRD-Score scheint in der BrighTNess-Studie keinen prädiktiven Effekt für die Effektivität des PARP-Inhibitors Veliparib in Kombination mit der Chemotherapie zu haben [34].

Fazit

- Die molekulare Heterogenität des HER2-positiven Mammakarzinoms macht deutlich, dass weitere neoadjuvante Konzepte zur Deeskalation der Polychemotherapie eine Fokussierung beispielsweise auf den HER2-enriched Subtyp erforderlich machen. Andere molekulare Subtypen bedürfen eher einer anderen Strategie. Es sollte jedoch bedacht werden, dass im Fall der adjuvanten Polychemotherapie +/- Trastuzumab bisher kein Beweis der prädiktiven Bedeutung der molekularen Subtypen bezüglich der Effektivität einer Trastuzumabtherapie gelungen ist.
- Immuntherapien, wie zum Beispiel mit Durvalumab, scheinen sehr interessant zu sein. Die optimale Sequenz, die Kombinationspartner und deren Stellenwert im Licht der immer noch nicht abgeschlossenen Therapie müssen bezüglich des Carboplatineinsatzes beim TNBC im Rahmen der laufenden Studien [35, 36] geklärt werden.
- Vielversprechende frühe Daten zur PARP-Inhibitortherapie beim BRCA1/2-positiven Mammakarzinom oder auch die Kombination aus PARP-Inhibitortherapie mit der Immuntherapie werfen die Frage auf, ob man diese Kombinationen – zumindest für einzelne Patientinnen – nicht als die Methode der Wahl ansehen sollte, statt diese Substanzen unselektiv und zum Preis der noch höheren Toxizität zu den inzwischen sehr effektiven Kombinationen aus Anthrazyklin/Taxan/Carboplatin zu addieren.

❖ Neues zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

HR-positives/HER2-negatives Mammakarzinom

Als letzter Mosaikstein zum Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren wurde die MONALEESA-3-Studie von Slamon et al. vorgestellt [37]. Hier wurden postmenopausale Patientinnen (n = 726) mit fortgeschrittenem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom in der Erst-/Zweitlinien-therapie mit Fulvestrant +/- Ribociclib behandelt. Wie schon in ähnlichen Vorgängerstudien zeigte die Kombination ein deutlich längeres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 20,5 versus 12,8 Monaten (Abb. 3). Der deutliche Vorteil zeigte sich sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie. Hiermit ist diese Studie die erste, die die Kombination aus Fulvestrant und einem CDK4/6-Inhibitor auch für die De-novo-Metastasierung in der Erstlinientherapie als mögliche Option darstellt. Es konnten keine neuen Sicherheitssignale identifiziert werden.

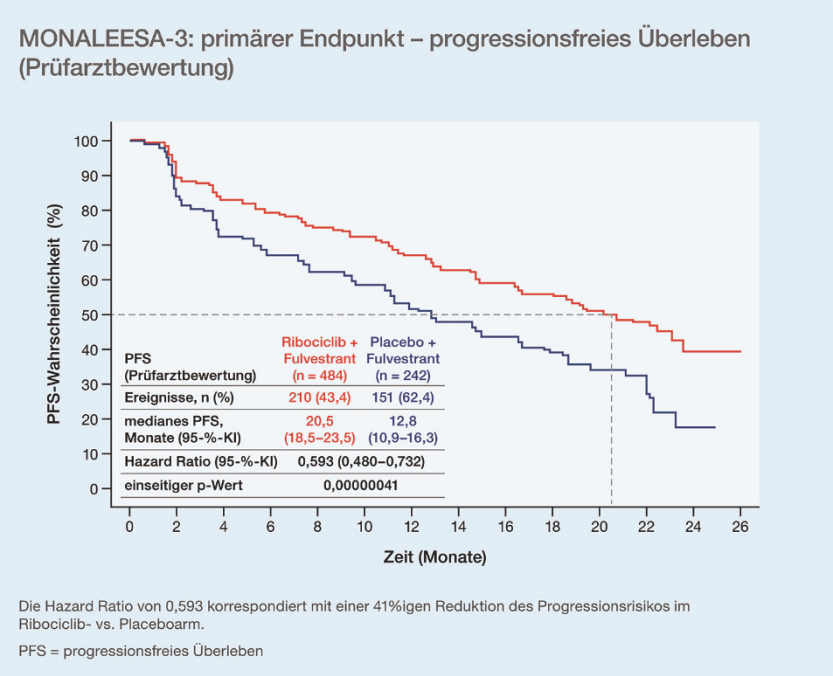

Abb.4: Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie, in der Patientinnen mit fortgeschrittenem HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom eine Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten (modifiziert nach Slamon DJ et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 1000 [37]).

Baselga et al. präsentierten auf dem ASCO-Kongress mit der SANDPIPER-Studie [38] eine Landmark-Studie zum Einsatz von Fulvestrant +/- den PI3K-Inhibitor Taselisib bei Patientinnen (n = 516) mit HR+/PI3K-mutiertem metastasiertem Mammakarzinom. Die Kombination zeigte ein signifikant besseres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,4 versus 5,4 Monaten sowie eine deutlich bessere Gesamtansprechrate (ORR) von 28% versus knapp 12%, allerdings zum Preis einer deutlich höheren Toxizität (unerwünschte Ereignisse Grad 3–4 49,5 vs. 16,4%, schwere unerwünschte Ereignisse 8,9% vs. 32%). In diesem Zusammenhang sind vor allem Diarrhoen, Hyperglykämien und Stomatitis zu nennen. Ergänzend zu diesen Daten wurde in der BOLERO-6-Studie erstmals eine Chemotherapie mit einer endokrinen Kombinationstherapie (Everolimus + Exemestan) im Vergleich zu Everolimus als Monotherapie versus Capecitabin als Monotherapie bei aromatasehemmerresistenten Patientinnen verglichen [39]. Leider reicht die statistische Power der Studie nicht zum Vergleich aller drei Arme bei circa 300 Patientinnen. Mit einem medianen PFS von 8,4 versus 6,8 Monaten (Everolimus + Exemestan vs. Everolimus allein) bestätigt die Studie unseren aktuellen Standard. Es konnte kein signifikanter Effektivitätsunterschied zwischen Capecitabin und Exemestan + Everolimus gefunden werden (Cave: kleine Anzahl an Patientinnen!).

Fazit

- Nach den Ergebnissen der Monaleesa-3-Studie und den jetzt auch präsentierten Daten aus den Monarch-2/3-Studien [40] scheinen alle drei CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) eine ähnliche Wirksamkeit sowohl bei prämenopausalen als auch postmenopausalen Patientinnen in der Erst- und Zweitlinientherapie zu zeigen.
- Leider fehlen auch nach den von Turner et al. vorgestellten Daten aus der PALOMA-3-Studie (Fulvestrant +/- Palbociclib) [41] weiterhin valide prädiktive Faktoren für diese Kombinationstherapie.

© hematooncology.com

- Auch wenn die SANDPIPER-Studie signifikant höhere Effektivität zugunsten des PI3K-Inhibitors zeigt, scheint diese Therapieoption aufgrund des Toxizitätsprofils in der metastasierten Situation eher weniger geeignet zu sein.
- Bei Progress unter einem Aromatasehemmer bestätigt die BOLERO-6-Studie den Stellenwert der Hinzunahme von Everolimus als eine Behandlungsoption.

Triple-negatives Mammakarzinom

Im Hinblick auf Therapien, die auf den PI3K/*AKT*/mTOR-Signalweg zielen, wurden jetzt weitere Daten zur Kombination aus oralen AKT-Inhibitoren mit einer Chemotherapie beim TNBC vorgestellt. In der finalen Analyse der LOTUS-Studie, einer Phase-II-Studie, erhielten insgesamt 124 Patientinnen in der Erstlinientherapie wöchentlich Paclitaxel +/- Ipatasertib. Erste Ergebnisse, die letztes Jahr publiziert wurden, zeigten ein medianes PFS von 6,2 versus 4,9 Monate bei allen Patientinnen und von 9,0 versus 4,9 Monate bei Patientinnen mit einer Störung des PI3K-AKT1/PTEN-Signalwegs zugunsten der Kombination [42]. In der jetzt vorgestellten Analyse zum Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein Trend zum längeren medianen OS (23,1 vs. 18,4 Monate). Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang mit den Biomarkern gefunden werden [43]. Auch von Schmid et al. wurden Daten zur Therapie mit einem AKT-Inhibitor aus der ähnlich aufgebauten PAKT-Studie vorgestellt (n = 140, Paclitaxel +/- AKT-Inhibitor AZD5363). Hier wurde ein ähnlicher Effekt auf das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) insbesondere bei Patientinnen mit einer Störung im PI3K/AKT1/PTEN-Signalweg gesehen (9,3 vs. 3,7 Monate). Zudem zeigte sich ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (OS) von 19,1 versus 12,6 Monate [44].

Die Hauptprobleme im Hinblick auf die Toxizität sind bei den AKT-Inhibitoren Diarrhoe, Rash und Hyperglykämie. Dies erfordert bei den aktuell auch in Deutschland laufenden internationalen Studien wie beispielsweise der Phase-III-Studie IPATunity130 (Paclitaxel +/- Ipatasertib bei metastasiertem HR-positivem/HER2-negativem oder triple-negativem Mammakarzinom) [45] eine tägliche Blutzuckermessung.

Interessante Daten aus kleineren Studien wurden auch für die Kombination aus PARP-Inhibitor und PD-L1-Inhibitor vorgestellt. Vinayak et al. zeigten Ergebnisse aus der TOPACIO/Keynote-162-Studie, in der stark vorbehandelte Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (n = 55) eine Kombination aus dem PARP-Inhibitor Niraparib und dem PD-L1-Inhibitor Pembrolizumab erhalten haben. Es zeigte sich ein angesichts der Vorbehandlung vielversprechendes Gesamtansprechen von 28% und eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 50%. Bei Patientinnen mit einer BRCA1-Mutation waren die Ergebnisse mit jeweils 60% und 80% noch deutlicher, obwohl auch Patientinnen mit Wildtyp einen Benefit gezeigt hatten [46].

HER2-positives Mammakarzinom

Bei der Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms sind die finalen Phase-III-Daten der PHEREXA-Studie von Bedeutung [47]. Hier wurde das Konzept der „treatment beyond progression“ auf die doppelte Anti-HER2-Blockade (Capecitabin + Trastuzumab +/- Pertuzumab bei Zustand nach Progress unter doppelter Anti-HER2-Blockade) übertragen. Es zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das progressionsfreie

Überleben (PFS, primärer Endpunkt der Studie), jedoch ein deutlicher Vorteil beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (median 37,2 vs. 28,1 Monate) bei circa 450 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom zugunsten der Fortsetzung der doppelten Anti-HER2-Blockade über den Progress hinaus. Hier wird es aufgrund des nicht signifikanten Ergebnisses beim primären Endpunkt vermutlich keine Zulassungserweiterung geben.

Als neues Anti-HER2-Molekül ist eher ein neues Antikörperwirkstoffkonjugat, bestehend aus Trastuzumab, einem Drug-Linker und einem Topoisomeraseinhibitor (Trastuzumab Deruxtecan, DS-8201a), von Interesse. In der Langzeitauswertung einer Phase-I-Studie mit unterschiedlichen Tumorarten zeigte dieses Antikörperwirkstoffkonjugat eine sehr hohe Ansprechrate von 64,2% bei 67 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom – größtenteils refraktär zu mehreren Linien der Anti-HER2-Therapie. Interessant war auch das Ansprechen bei Mammakarzinom-patientinnen mit niedriger HER2-Expression. Hier gab es eine Gesamtansprechrate von 38,5 (medianes PFS von 13, 6 Monaten) [48].

Im Bereich der Chemotherapie wären die Daten aus einer chinesischen Phase-III-Studie zu erwähnen, bei der ein Epothilon-Analogon eingesetzt wurde [49]. Die Studie verglich bei circa 300 sehr stark vorbehandelten Patientinnen (41% ≥ 3. Linie der Therapie) Capecitabin +/- Utidelon (Tag 1−5). Es zeigte sich interessanterweise nicht nur ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (median 8,6 vs. 4,1 Monate), sondern auch ein klinisch relevanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens von fast 5 Monaten (median 21 vs. 16 Monate) zugunsten der Kombinationschemotherapie. Die Rate an Neuropathien Grad 3−4 war – wie bei allen Epothilonen – mit circa 25% sehr hoch bei einer jedoch sehr moderaten Rate an Neutropenien Grad 3−4 (10,8%). Bei 30% der Patientinnen musste die Therapie toxizitätsbedingt unterbrochen werden. Leider stehen diese nur in China erhobenen Daten in einem relativen Gegensatz zu früheren Daten zum Epothilon-Analogon Ixabepilon, hiermit bleibt sicherlich abzuwarten, ob es zu einer Weiterentwicklung der Substanz kommt.

Fazit

- Die Ergebnisse der LOTUS- und PAKT-Studie demonstrieren, dass mit AKT-Inhibitoren künftig eine vielversprechende Therapieoption vor allem bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs zur Verfügung stehen könnte.
- Da die Effektivität der Immuntherapien als Monotherapie beim Mammakarzinom eher moderat ist, wird es die Frage der Zukunft sein, ob durch den synergistischen Effekt dieser Substanzen mit PARP-Inhibitoren (jenseits des BRCA1/2-mutierten Mammakarzinoms) oder beispielsweise AKT-Inhibitoren auch chemotherapiefreie oder zumindest deeskalierte Regime beim triple-negativen Mammakarzinom möglich wären. Als Alternative dazu könnten Antibody-Drug-Konjugate beim HER2-positiven oder sogar HER2-niedrig exprimierenden Brustkrebs gehandelt werden.
- Auch wenn die chinesischen Daten zum Einsatz von Utidelon klinisch relevant zu sein scheinen, sollen diese Ergebnisse auch an kaukasischer Population reproduziert werden, bevor die endgültigen Schlüsse gezogen werden.

© hematooncology.com

„Es bleibt abzuwarten, wie die vielversprechenden Daten zu AKT-Inhibitoren insbesondere beim triple-negativen Mammakarzinom mit Alteration des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges im Licht des aktuellen Standards (Paclitaxel +/- Bevacizumab) und der kurz vor der Auswertung stehenden Studien zum Einsatz der Immuntherapeutika (Atezolizumab, Pembrolizumab etc.) zu werten sind.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Oleg Gluz*

❖ Quellen

1. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2018.
2. Sparano JA et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. Presented at Plenary Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract LBA1.
3. Gluz O et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. Journal of Clinical Oncology 2016; 34: 2341-2349.
4. Janni W et al. Persistence of circulating tumor cells in high risk early breast cancer patients five years after adjuvant chemotherapy and late recurrence: Results from the adjuvant SUCCESS A trial. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 515-515.
5. Sparano J et al. Abstract GS6-03: Circulating tumor cells (CTCs) five years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II-III breast cancer. Cancer Research 2018; 78: GS6-03-GS06-03.
6. Regan MM et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 503-503.
7. Noh WC et al. Role of adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: The ASTRRA study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 502-502.
8. Sanchez-Spitman AB et al. A prospective study on the effect of endoxifen concentration and CYP2D6 phenotypes on clinical outcome in early stage breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 523-523.
9. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: Disease-free survival analysis of 3,425 postmenopausal patients in the ABCSG-18 trial. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 500-500.
10. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 433-443.
11. Coleman RE et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 501-501.
12. Gnant M et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Annals of Oncology 2015; 26: 313-320.
13. von Minckwitz G et al. Zoledronate for patients with invasive residual disease after anthracyclines-taxane-based chemotherapy for early breast cancer - The Phase III NeoAdjuvant Trial Add-oN (NaTaN) study (GBG 36/ABCSG 29). Eur J Cancer 2016; 64: 12-21.
14. von Minckwitz G et al. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 3531-3539.
15. EBCCTG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet 2015; 386: 1353-1361.
16. Janni W et al. Pooled analysis of two randomized phase III trials (PlanB/SuccessC) comparing six cycles of docetaxel and cyclophosphamide to sequential anthracycline taxane chemotherapy in patients with intermediate and high risk HER2-negative early breast cancer (n=5,923). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 522-522.
17. Conte PF et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. Journal of Clinical Oncology 2017; 35: 501-501.
18. Mavroudis D et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol 2015; 26: 1333-1340.
19. Pivot X et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 741-748.
20. Joensuu H et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018.

21. Earl HM et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 506.
22. Sawaki M et al. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a postoperative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: Randomized controlled trial (RESPECT). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 510-510.
23. Tolaney SM et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 372: 134-141.
24. Blum JL et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). Journal of Clinical Oncology 2017; 35: 2647-2655.
25. Guarneri V et al. De-escalated treatment with trastuzumab-pertuzumab-letrozole in patients with HR+/HER2+ operable breast cancer with Ki67 response after 2 weeks letrozole: Final results of the PerELISA neoadjuvant study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 507-507.
26. Harbeck N et al. Impact of PIK3CA mutation status on immune marker response and pCR in the WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 572-572.
27. Prat A et al. HER2-enriched subtype and ERBB2 mRNA as predictors of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer: A combined analysis of TBCRC006/023 and PAMELA trials. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 509-509.
28. Gluz O et al. Impact of 12 weeks nab-paclitaxel + carboplatin or gemcitabine followed by anthracycline administration according to pCR in triple-negative early breast cancer: Survival results of WSG-ADAPT-TN phase II trial. Presented at Poster Session, ASCO 2018, Chicago, Abstract 573.
29. Loibl S et al. Randomized phase II neoadjuvant study (GeparNuevo) to investigate the addition of durvalumab to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer (TNBC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 104-104.
30. Untch M et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto;GBG 69): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2016; 17: 345-356.
31. Litton JK et al. Neoadjuvant talazoparib (TALA) for operable breast cancer patients with a BRCA mutation (BRCA+). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 508-508.
32. Loibl S et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2018.
33. Byrski T et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment 2014; 147: 401-405.
34. Telli ML et al. Evaluation of homologous recombination deficiency (HRD) status with pathological response to carboplatin +/- veliparib in BrighTNess, a randomized phase 3 study in early stage TNBC. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 519-519.
35. Schmid P et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: TPS602-TPS602.
36. Geyer CE et al. NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with atezolizumab or placebo in Patients (pts) with triple negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: TPS603-TPS603.
37. Slamon DJ et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Journal of Clinical Oncology 2018; 0: JCO.2018.2078.9909.
38. Baselga J et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: LBA1006-LBA1006.
39. Jerusalem GHM et al. Everolimus (EVE) + exemestane (EXE) vs EVE alone or capecitabine (CAP) for estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): BOLERO-6, an open-label phase 2 study. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1005-1005.
40. Neven P et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1002-1002.
41. Turner NC et al. Genetic landscape of resistance to CDK4/6 inhibition in circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the PALOMA3 trial of palbociclib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1001-1001.
42. Kim SB et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1360-1372.
43. Dent R et al. Overall survival (OS) update of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1008-1008.

© hematooncology.com

44. Schmid P et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1007-1007.
45. Dent R et al. IPATunity130: A pivotal randomized phase III trial evaluating ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered advanced triple-negative (TN) or hormone receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2–) breast cancer (BC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: TPS1117-TPS1117.
46. Vinayak S et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1011-1011.
47. Urruticoechea A et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1013-1013.
48. Iwata H et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: Long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 2501-2501.
49. Xu B et al. Phase III multicenter, randomized study of utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated, anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 1003-1003.

- Bildnachweis: „The Chicago River and downtown Chicago skylinechicago, river, lak ”: © f11photo/Fotolia

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

www.hematooncology.com

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordert. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatoonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden sessionübergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

Impressum
medizinwelten-services GmbH
Seelbergstr. 16, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.