

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wird in jedem Jahr mit Spannung erwartet. Auch in diesem Jahr wurde dort wieder eine Fülle neuer Erkenntnisse präsentiert, von denen manche das Potenzial haben, die klinische Praxis nachhaltig zu verändern. Wir freuen uns, Ihnen in unseren Berichten eine Übersicht über die relevantesten neuen Studienergebnisse geben zu dürfen.

Im Hinblick auf das multiple Myelom zeigen sich bei neu diagnostizierten transplantablen Patienten beeindruckende Remissionsraten unter modernen Kombinationstherapien mit Anti-CD-38-Antikörpern, die zusammen mit einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation angewendet werden. Beim fortgeschrittenen hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom konnte erstmals ein Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben durch die Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren gezeigt werden. Beim Pankreaskarzinom werden neoadjuvante und zielgerichtete Behandlungsansätze und die Festlegung einheitlicher Therapiemodalitäten künftig immer wichtiger werden. Und aktuelle Ergebnisse zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zeigen, dass die Immuntherapie auch für die Behandlung in frühen Tumorstadien eine große Bedeutung erlangen könnte.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre und sind überzeugt, Ihnen einige auch für Ihren Praxisalltag relevante Ergebnisse vorstellen zu können.

Mit kollegialen Grüßen



Priv.-Doz. Dr. med.
Florian Fuchs,
Medizinische
Klinik 1,
Universitäts-
klinikum, Erlangen



Prof. Dr. med.
Meinolf Karthaus,
Tumorzentrum
München Süd,
Klinikum Harlaching
und Neuperlach



Dr. med. Miriam
Kull, Klinik für
Innere Medizin III,
Zentrum für Innere
Medizin,
Universitäts-
klinikum Ulm



Dr. med. Joke Tio,
Brustzentrum,
Universitäts-
klinikum Münster

Multiples Myelom – neue Behandlungsansätze in der Erstlinientherapie und beim Rezidiv

Dr. med. Miriam Kull, Klinik für Innere Medizin III, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm



Die Therapielandschaft des multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren erheblich gewandelt. Im Vordergrund der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago standen neben effektiven Induktionsregimen für die Erstlinientherapie jüngerer Patienten auch neue Therapieansätze für die rezidierte und refraktäre Situation des Myeloms.

❖ Erstlinientherapie

Implementierung monoklonaler Antikörper in die Erstlinientherapie jüngerer Patienten

Die Einführung monoklonaler Antikörper hat die Therapie des rezidierten beziehungsweise refraktären multiplen Myeloms sowie die Erstlinientherapie älterer Patienten geprägt und entscheidend zur Verbesserung der Prognose beigetragen. Auch in der Erstlinientherapie jüngerer, hochdosisfähiger Patienten wird die Implementierung monoklonaler Antikörper derzeit in zahlreichen klinischen Studien adressiert.

In der **CASSIOPEIA-Studie** wurde die Hinzunahme des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab zu insgesamt 6 Zyklen einer Induktions- beziehungsweise Konsolidierungstherapie mit VTd (Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) im Kontext einer Hochdosistherapie in randomisierter Weise untersucht [1]. 1.085 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und 1 : 1 in den Daratumumab-haltigen (D-VTd) oder konventionellen (VTd) Arm randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Rate an stringenten kompletten Remissionen (sCR) nach dem Abschluss der Konsolidierungstherapie. Dieser Endpunkt wurde erreicht. Im Daratumumab-haltigen Arm konnten dabei signifikant mehr sCRs beobachtet werden als im VTd-Arm (29% versus 20%). Die Gesamtansprechrates waren mit 93% bei der Studienpopulation mit Daratumumab beziehungsweise mit 90% bei den Patienten mit der konventionellen Therapie in beiden Armen sehr hoch. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,8 Monaten ist das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in beiden Armen noch nicht erreicht worden. Die 18-Monatsraten des PFS betragen 93% im D-VTd-Arm und 85% im VTd-Arm (Hazard Ratio [HR] = 0,47, $p < 0,0001$) (Abb. 1). Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) der CASSIOPEIA-Studie sind allerdings noch unreif. Die 2-Jahresraten des OS betragen 97% (D-VTd) und 93% (VTd).

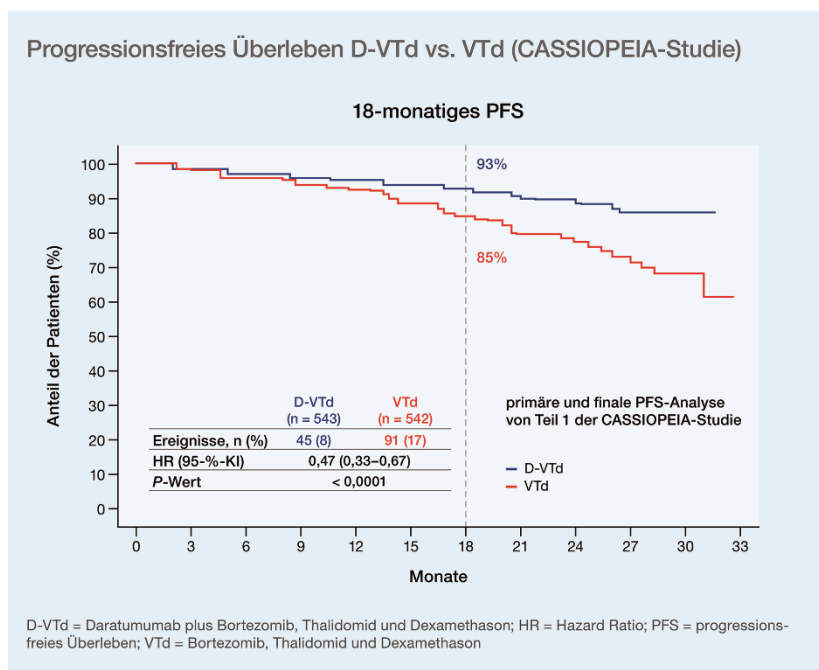


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit D-VTd vs. Patienten mit VTd. D-VTd führte zu einer signifikanten Verbesserung des 18-monatigen PFS (modifiziert nach [1]).

Im Kontext der neueren, hocheffektiven Kombinationstherapien gewinnt die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) als prognostischer Marker zunehmend an Bedeutung. In der **CASSIOPEIA-Studie** wurde der MRD-Status mittels Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC) jeweils nach Abschluss der Induktions- und Konsolidierungstherapie erhoben [2]. Im D-VTd-Arm erreichte ein höherer Anteil der Patienten eine MRD-Negativität als im VTd-Arm (64% versus 44% nach Konsolidierung). Dies war mit einem signifikant längeren PFS assoziiert.

❖ Stellenwert der Hochdosistherapie

Eine weitere Studie, die die Optimierung der Erstlinientherapie hochdosisfähiger Patienten adressiert, ist die **FORTE-Studie**. Diese 3-armige Studie befasste sich mit mehreren Fragestellungen. Zum einen wurde dabei eine Induktions- und Konsolidierungstherapie mit KCd (Carfilzomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) versus KRd (Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason) verglichen. Zum anderen beschäftigte sich die Studie mit dem Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, indem 4 Zyklen KRd gefolgt von Hochdosistherapie und weiteren 4 Zyklen KRd (KRd_ASCT_KRd) versus 12 Zyklen KRd ohne Hochdosistherapie (KRd12) verglichen wurden [3]. Aktuell wurden jetzt auf der ASCO-Jahrestagung die Remissionsraten inklusive des MRD-Status nach dem Abschluss der Konsolidierungstherapie in den beiden KRd-haltigen Armen in Abhängigkeit von der Risikogruppe (R-ISS 1 = Patienten mit geringem Risiko versus R-ISS 2/3 = Hochrisikopatienten) vorgestellt. Die Ansprechraten waren sehr hoch – insgesamt erreichten 88% der Patienten mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Die Raten an \geq VGPR, \geq CR, sCR und MRD-Negativität waren – unabhängig vom R-ISS-Stadium – im „KRd_ASCT_KRd“- und „KRd12“-Arm vergleichbar. Auffallend war jedoch, dass im „KRd_ASCT_KRd“-Arm deutlich weniger Patienten ein frühes Rezidiv (< 18 Monate nach der Randomisierung) erlitten als im „KRd12“-Arm (8% versus 17%, $p = 0,015$). Diese Rezidive ereigneten sich hauptsächlich bei Hochrisikopatienten (R-ISS 2/3) und

korrelierten mit dem MRD-Status (Abb. 2). Dies legt nahe, dass die Hochdosistherapie auch im Kontext dieser effektiven Induktions- und Konsolidierungstherapie mit KRd weiterhin notwendig ist, um insbesondere bei Hochrisikopatienten (frühe) Rezidive zu verhindern.

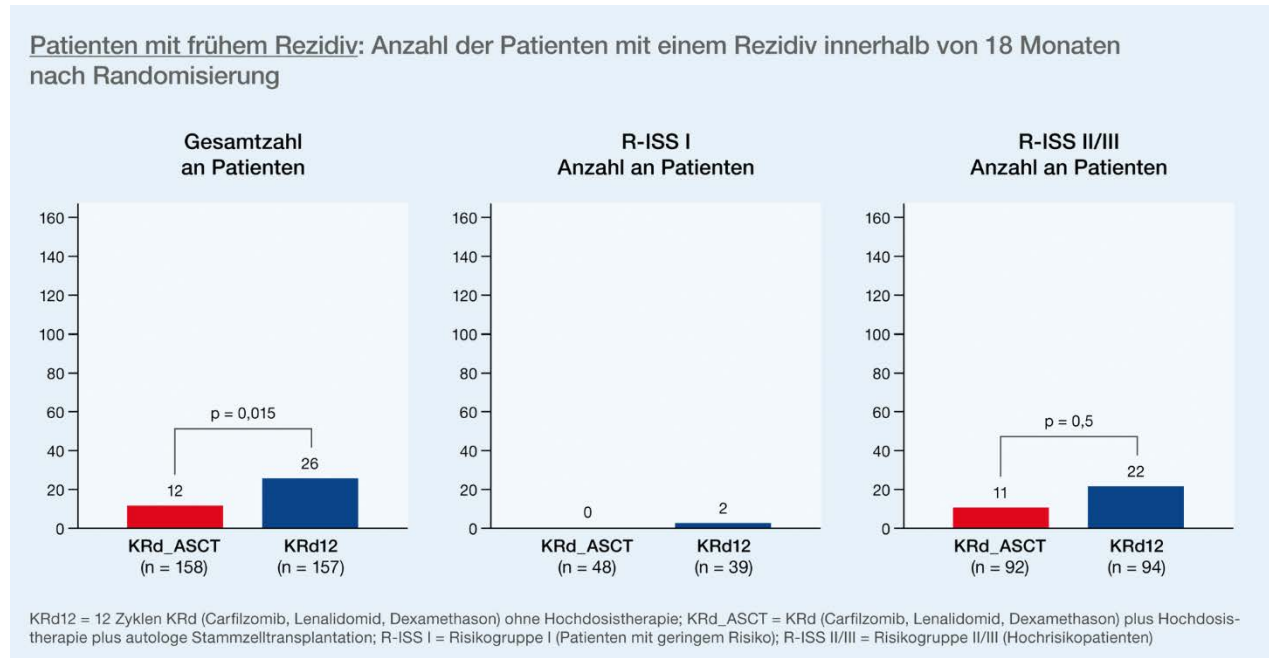


Abb. 2: Patienten mit frühem Rezidiv (innerhalb von 18 Monaten nach Randomisierung). Die Rezidive traten hauptsächlich bei Hochrisikopatienten (R-ISS 2/3) auf (modifiziert nach [3]).

Fazit

- Die Hinzunahme von Daratumumab in der Erstlinientherapie jüngerer Patienten führte in der **CASSIOPEIA-Studie** zu einer höheren Rate an tiefen Remissionen und zu einem längeren PFS.
- Der Stellenwert der Hochdosistherapie im Kontext moderner Induktions- und Konsolidierungsregime ist Gegenstand aktueller Studien. Die höhere Rate an frühen Rezidiven bei Hochrisikopatienten im „KRd12“-Arm der **FORTE-Studie** ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass die Hochdosistherapie insbesondere bei Hochrisikopatienten ihren Stellenwert in der Erstlinientherapie beibehalten wird.

„Die Remissionsraten, die mit modernen Kombinationstherapien zusammen mit einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation erreicht werden können, sind sehr beeindruckend.“ *Dr. med. Miriam Kull*

❖ Therapie im Rezidiv: Kombinationstherapien, subkutanen Daratumumab und neue Therapieansätze

ICARIA-MM: Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason

In der Phase-III-Studie **ICARIA-MM** wurde die Kombination aus dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab und Pomalidomid/Dexamethason randomisiert untersucht [4]. 307 Patienten mit mindestens 2 vorausgegangenen Therapielinien (inklusive Lenalidomid und einem Proteasominhibitor) wurden entweder mit Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason (Isa-Pd) oder mit Pomalidomid/Dexamethason (Pd) behandelt. Im Median hatten die Patienten 3 vorausgegangene Therapielinien erhalten. 73,4% der Patienten im Isa-Pd-Arm und 71,9% der Patienten im Pd-Arm waren auf ein IMiD und einen Proteasominhibitor refraktär. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Diesbezüglich zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Isatuximab-haltigen Arm. Das mediane PFS betrug hierbei 11,5 Monate (Isa-Pd) versus 6,5 Monate (Pd) ($p = 0,001$, HR = 0,596). Die Hinzunahme von Isatuximab resultierte auch in höheren Ansprechraten. So wurde eine Gesamtansprechrates von 60% für Isa-Pd versus 35% für Pd ($p < 0,0001$) beobachtet. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,6 Monaten ist das mediane Gesamtüberleben in beiden Armen noch nicht erreicht. Es zeichnet sich jedoch die Tendenz eines längeren Gesamtüberlebens im Isa-Pd-Arm ab. Die 12-Monatsraten des OS betragen 72% im Isa-Pd-Arm und 63% im Pd-Arm.

Daratumumab subkutan

Daratumumab hat sowohl in der Rezidivsituation als auch zunehmend in der Erstlinientherapie einen festen Platz bei der Behandlung des multiplen Myeloms eingenommen. Insbesondere die erste Applikation ist jedoch durch eine lange Infusionsdauer und eine hohe Rate an Infusionsreaktionen geprägt. In der **Phase-III-COLUMBA-Studie** wurde die subkutane Formulierung von Daratumumab in fixer Dosierung mit der intravenösen Gabe randomisiert verglichen [5]. 522 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom erhielten einer Monotherapie mit Daratumumab in den etablierten Intervallen – und zwar entweder 1.800 mg subkutan oder 16 mg/kg intravenös. Die mediane Zeitdauer der ersten Infusion betrug 7 Stunden bei der intravenösen Gabe, während die mediane Dauer der subkutanen Applikation 5 Minuten betrug. Die Infusionsreaktionen waren in beiden Armen überwiegend mild ausgeprägt (Grad 1 oder 2) und traten bei der subkutanen Applikation signifikant seltener auf (13% versus 35%). Hinsichtlich der Ansprechraten, der Serumkonzentration von Daratumumab sowie den Überlebenskurven (PFS und OS) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Applikationsformen.

Iberdomid

Iberdomid, ein sogenannter **CELMoD** (cereblon E3 ligase modulator), wirkt ähnlich wie Lenalidomid und Pomalidomid über die Bindung an Cereblon, was letztlich zum Abbau der Transkriptionsfaktoren Ikaros (IKZF1) und Aiolos (IKZF3) führt. Iberdomid bindet mit höherer Affinität an Cereblon und kann dadurch auch einen stärkeren Abbau der Zielproteine bewirken. In einer Phase-Ib/IIa-Studie wurde Iberdomid in der Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten

mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom untersucht [6]. Vorgestellt wurden aktuell die Ergebnisse der Kohorte B des Phase-I-Teils, in der 66 Patienten mit Iberdomid in aufsteigender Dosierung in Kombination mit Dexamethason behandelt wurden. Die Patienten hatten im Median 5 vorausgegangene Therapielinien erhalten. 76% der Patienten waren Lenalidomid-refraktär und 56% der Patienten refraktär auf Pomalidomid. Die Gesamtansprechraten (OR) betrug 32%. Darunter fanden sich auch einige langanhaltende Remissionen. Zum Zeitpunkt der Auswertung befanden sich allerdings noch 30% der Patienten in Therapie. Die Ansprechraten schienen unabhängig davon zu sein, ob die Patienten bereits refraktär auf Lenalidomid und/oder Pomalidomid waren.

Bispezifischer Antikörper AMG 420

Das Oberflächenprotein BCMA (B-cell maturation antigen), das auf allen Plasmazellen in hoher Dichte exprimiert wird, stellt eine attraktive Zielstruktur für neue Medikamente gegen das multiple Myelom dar. AMG 420 ist ein bispezifischer Antikörper, der sowohl an BCMA auf Plasmazellen als auch an CD3 auf T-Zellen bindet und dadurch eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen die malignen Plasmazellen auslöst. In einer First-in-Human-Phase-I-Dosisesskalationsstudie wurden 42 Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom mit AMG 420 behandelt [7]. Die Patienten hatten median 4 vorausgegangene Therapielinien erhalten. Remissionen wurden hauptsächlich in den höheren Dosiskohorten (400 und 800 µg/d) beobachtet. Insgesamt wurde bei 13 der 42 Patienten (31%) ein Ansprechen beobachtet. In der 400-µg/d-Kohorte erreichten 7 von 10 Patienten (70%) eine Remission (5 MRD-negative CRs, eine VGPR, eine PR) (Abb. 3). Die mediane Dauer der Remissionen betrug 8,4 Monate (Range 2,5–15,5 Monate). Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen zählten 2 Fälle von peripherer Polyneuropathie. Des Weiteren traten Zytokin-Freisetzungssyndrome und mehrere schwerwiegende Infektionen auf. Eine Phase-Ib/II-Studie mit dieser Substanz wird folgen.

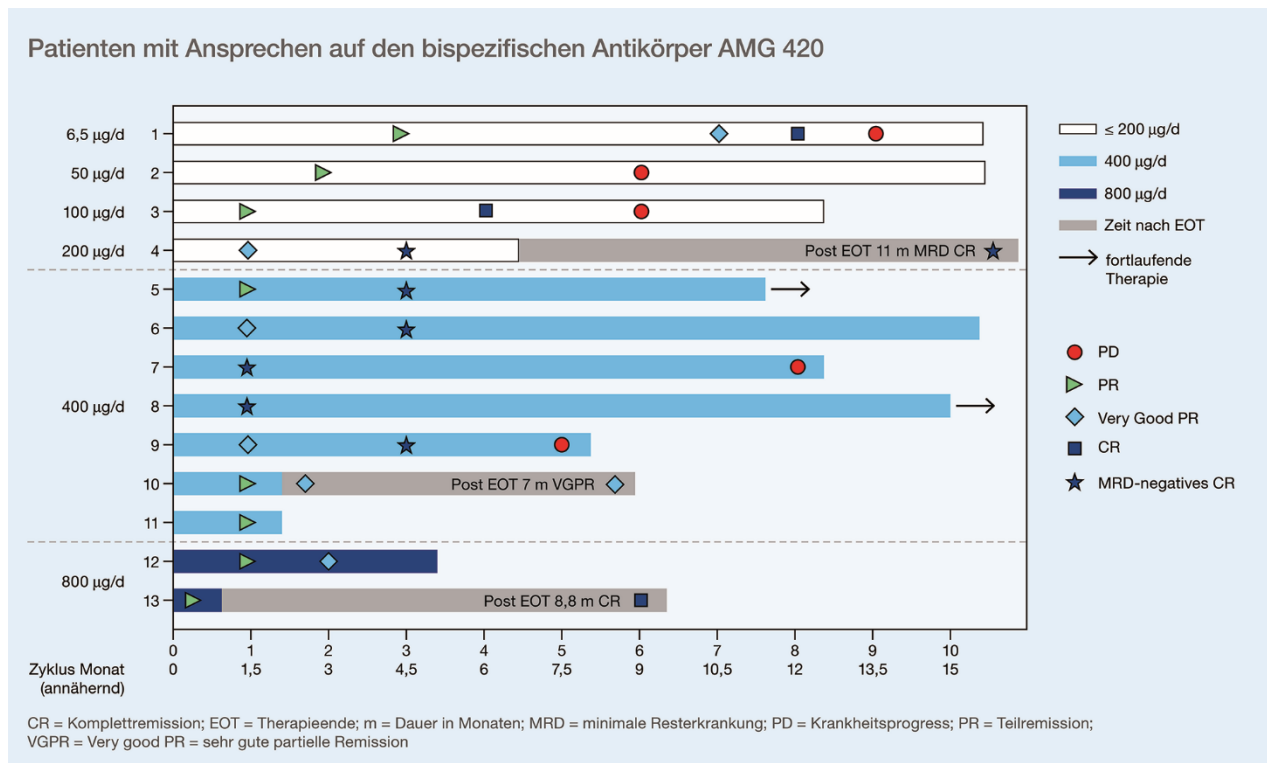


Abb. 3: Patienten, die ein Ansprechen auf AMG 420 gezeigt haben. In der 400-µg/d-Kohorte erreichten 7 von 10 Patienten (70%) eine Remission (modifiziert nach [7]).

Fazit

Die Kombination aus Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason ist eine neue, effektive Therapieoption für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiple Myelom.

- Die Ergebnisse der **COLUMBA-Studie** sprechen für die subkutane Applikation von Daratumumab. Die Daten zu Kombinationstherapien stehen noch aus.
- Der sogenannte CELMoD Iberdomid ist ein neues, vielversprechendes Medikament, das auch bei Lenalidomid- und Pomalidomid-refraktären Patienten Wirksamkeit gezeigt hat.
- Der bispezifische Antikörper AMG 420 stellt einen spannenden neuen Therapieansatz dar.

„Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason ist die einzige Kombination aus einem Anti-CD38-Antikörper und Pomalidomid, die ihre Überlegenheit in einer Phase-III-Studie gezeigt hat“. Dr. med. Miriam Kull

❖ Schwelendes Myelom (Smoldering Myeloma)

Neue Risikostratifikation

Das schwelende multiple Myelom (SMM) beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sowohl Patienten mit niedrigem als auch mit hohem Risiko für den Übergang in ein (therapiebedürftiges) multiples Myelom umfasst. Die bisherigen etablierten Modelle zur Abschätzung des Progressionsrisikos – das Mayo-Klinik-Modell und das spanische Modell – sind

in der Lage, Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko (50% innerhalb von 2 Jahren) zu identifizieren. Sie benutzen dafür jedoch unterschiedliche Parameter. Infolge der Einführung der „**SLiM-CRAB**“-Kriterien und in Anbetracht der zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten besteht das Bedürfnis nach einem einheitlichen Risikomodell. Die IMWG (International Myeloma Working Group) hat daher eine retrospektive Studie durchgeführt, um Risikofaktoren für einen Progress in ein aktives multiples Myelom zu identifizieren und daraus einen Risiko-Score zu entwickeln [8]. Etwa 2.000 Patienten gingen in diese Analyse ein. Mithilfe der 3 unabhängigen Prognosefaktoren – M-Protein > 2 g/dl, Leichtkettenratio > 20 und Plasmazellanteil im Knochenmark > 20% – konnten 3 unterschiedliche Risikogruppen definiert werden. Deren Progressionsrisiko lag nach 2 Jahren bei 5%, 17% beziehungsweise 46%. Wenn zusätzlich noch das Vorliegen eines genetischen Hochrisikomarkers berücksichtigt wurde, konnte eine Hochrisikogruppe abgegrenzt werden, deren Progressionsrisiko nach 2 Jahren 59% betrug. Mit diesem sogenannten „**2/20/20-Modell**“ steht somit nun ein neues Risikomodell zur Verfügung, das mithilfe einfacher Parameter die Abgrenzung von Niedrig- zu Hochrisikopatienten ermöglicht und in zukünftigen Studien angewandt werden kann.

Lenalidomid mono

Viele klinische Studien beschäftigen sich derzeit mit der Behandlung des schwelenden Myeloms. Ziel ist es, das Auftreten von Endorganschäden zu verhindern und möglicherweise die Heilung der Myelomerkrankung zu erreichen. Um das Progressionsrisiko abschätzen zu können, wurde in der **E3A06-Studie** ein ähnliches Risikomodell (Mayo-Risikokriterien 2018), wie oben beschrieben, verwendet. 182 Patienten mit intermediärem oder hohem Progressionsrisiko wurden in den Phase-III-Teil der Studie eingeschlossen und erhielten entweder Lenalidomid mono (25 mg an Tag 1–21, Wdh. Tag 29) oder wurden beobachtet [9]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 35 Monate. 49% der Patienten im Lenalidomid-Arm erreichten mindestens eine partielle Remission und 4% mindestens eine VGPR. Die 3-Jahresraten des PFS betrugen 91% im Lenalidomid-Arm und 66% im Beobachtungsarm. Der größte Benefit hinsichtlich des PFS zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit hohem Progressionsrisiko. Die Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Fazit

- Das „2/20/20-Modell“ stellt ein neues Werkzeug dar, um mithilfe einfacher Parameter das Progressionsrisiko von Patienten mit SMM abzuschätzen.
- Lenalidomid mono ist ein möglicher Therapieansatz, um bei Patienten mit SMM eine Progression zu verhindern. Daten zum Gesamtüberleben stehen allerdings noch aus.

„Die Therapie des schwelenden Myeloms ist bislang kein etablierter Standard und sollte weiterhin im Rahmen klinischer Studien geprüft werden.“ *Dr. med. Miriam Kull*

❖ Quellen

1. Moreau P et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago, Abstract 8003.
 2. Avet-Loiseau H et al. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8017).
 3. Gay F et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8002).
 4. Richardson PG et al. A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago, Abstract 8004.
 5. Mateos MV et al. Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8005).
 6. Lonial S et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago 2019, Abstract 8006.
 7. Topp MS et al. Evaluation of AMG 420, an anti-BCMA bispecific T-cell engager (BiTE) immunotherapy, in R/R multiple myeloma (MM) patients: Updated results of a first-in-human (FIH) phase I dose escalation study. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago, Abstract 8007.
 8. San Miguel J et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago, Abstract 8000.
 9. Lonial S et al. E3A06: Randomized phase III trial of lenalidomide versus observation alone in patients with asymptomatic high-risk smoldering multiple myeloma. Presented at Oral Abstract Session: Hematologic Malignancies—Plasma Cell Dyscrasia, ASCO 2019, Chicago, Abstract 8001.
- Bildnachweis: „Chicago River and downtown Chicago skyline, USA“: © XtravaganT /Adobe Stock; "Chicago": © abricotine/Adobe Stock

Mammakarzinom: Höhepunkte vom ASCO-Kongress 2019

Dr. med. Joke Tio, Brustzentrum, Universitätsklinikum Münster



Auch in diesem Jahr wurden bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) einige interessante Studien präsentiert, die künftig zum Umdenken in der klinischen Praxis führen werden. Insbesondere beim fortgeschrittenen tripelnegativen Mammakarzinom (TNBC) wurde die aktualisierte Analyse der IMpassion130-Studie mit Spannung erwartet. Eine erste Analyse davon war schon im vergangenen Jahr beim ESMO-Kongress vorgestellt worden. Diese konnte bereits zeigen, dass Frauen mit einem positiven PD-L1-Status in der Immunzelle signifikant von der zusätzlichen Gabe von Atezolizumab profitieren. Beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden als Highlight die Gesamtüberlebensdaten der MONALEESA-7-Studie präsentiert, die Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen/Aromatasehemmern und GnRH-Analoga bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom untersuchte. Darüber hinaus gab es noch weitere interessante Studienergebnisse, die jetzt in Chicago präsentiert wurden.

❖ Neues zur neoadjuvanten Therapie

Zum Einfluss einer neoadjuvanten Therapie beim tripelnegativen Mammakarzinom wurden bereits im Jahre 2015 die Ergebnisse der **CALGB-40603(Alliance)-Studie** publiziert [1]. In dieser 4-armigen Studie wurden die Raten des pathologischen Komplettansprechens (pCR) beim tripelnegativen Brustkrebs (TNBC) im Stadium 2–3 untersucht. Sikov konnte hierbei zeigen, dass die Zugabe von Carboplatin oder von Bevacizumab zur Standardchemotherapie aus Paclitaxel 1 x wöchentlich über 12 Wochen, gefolgt von 4 Zyklen dosisintensiviertem Doxorubicin/ Cyclophosphamid (ddAC) 1 x alle 2 Wochen, zu einer erhöhten pCR-Rate führt. Die aktuelle Analyse, die auf dem ASCO-Kongress 2019 vorgestellt wurde, untersuchte nun die Langzeitergebnisse nach einem medianen Follow-up von 5,7 Jahren. Hierbei wurden das ereignisfreie Überleben (EFS), das Gesamtüberleben (OS) und das fernrezidivfreie Intervall („distant recurrent-free survival“ [dRFI] angeschaut [2]. Es konnte ein EFS von 70,9% (95%-KI: 66,7–75,4%), ein OS von 76,9% (95%-KI: 72,9–81,2%) und ein dRFI von 76,3% (95%-KI: 72,3–80,5%) gezeigt werden. Bei den Patientinnen, die ein pCR sowohl in der Brust als auch in der Axilla aufwiesen, war auch das EFS (HR = 0,28; 95%-KI: 0,19–0,43) und das OS (HR = 0,28; 95%-KI: 0,17–0,44) überlegen. Das Ausmaß des Tumorrestes (gemessen als Residual Cancer Burden) korrelierte mit dem EFS. Jedoch konnte weder die Zugabe von Carboplatin noch von Bevacizumab das EFS oder das OS verbessern. Die Studie war jedoch nicht für diese Analyse gepowert. Bezüglich der Therapieabbrüche wurde in diesem Fall gezeigt, dass Patientinnen, die weniger als 11 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel bekamen, signifikant seltener eine pCR hatten als Patientinnen, die mindestens 11 Zyklen erhalten hatten. Dies beeinflusste auch das EFS.

„Diese Studie demonstriert, wie wichtig es ist, dass wir, wenn möglich, die volle Zyklenanzahl applizieren, um das möglichst beste Ergebnis bei den Hochrisikopatientinnen zu erreichen. Dieses Vorgehen widerspricht jedoch dem Deeskalationskonzept und sollte noch einmal überprüft werden.“ *Dr. med. Joke Tio*

Im Rahmen der **GeparOLA-Studie** wurde die Effektivität von Paclitaxel in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib im Vergleich zu Paclitaxel/Carboplatin, jeweils gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid, im neoadjuvanten Setting beim HER2-negativen Mammakarzinom und einer homologen Rekombinationsdefizienz (HRD) untersucht [3]. Im Olaparib-Arm konnte eine pCR von 55,1% gezeigt werden – versus 48,6% im Carboplatin-Arm. Der Unterschied war bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen (52,6% vs. 20,0%) deutlicher als bei den hormonrezeptor-negativen Mammakarzinompatientinnen (56% vs. 59,3%). Ebenso konnte mit höheren pCR-Raten im Olaparib-Arm bei den jungen Patientinnen (unter 40 Jahren) ein deutlicher Unterschied festgestellt werden (76,2% vs. 45,5% bzw. 45,8% vs. 50,0% bei den Frauen über 40 Jahren). Bei Patientinnen mit einer BRCA-Mutation hingegen war der Unterschied in beiden Therapiearmen nur gering (59,0% vs. 57,1%). Patientinnen vom BRCA-Wildtyp zeigten jedoch einen deutlicheren Unterschied (51,7% vs. 37,5%). Der Einsatz von Olaparib in der neoadjuvanten Therapie bei Patientinnen mit HRD sollte weiter in Studien untersucht werden.

„Man hätte aufgrund der Daten zum metastasierten Mammakarzinom vermuten können, dass insbesondere bei BRCA-mutierten Patientinnen das Olaparib der Chemotherapie überlegen ist. Hier besteht daher sicherlich noch weiterer Klärungsbedarf.“ *Dr. med. Joke Tio*

In diesem Jahr wurde auf dem ASCO-Kongress auch die finale Analyse der **Phase-III-KRISTINE-Studie** gezeigt [4]. Der aktuelle Standard beim HER2-positiven Mammakarzinom ist die Chemotherapie mit dualer Blockade sowie anschließender adjuvanter Anti-HER2-Therapie. Die pCR-Raten variieren von 46% bis 62%. Wir wissen, dass die pCR mit einem besseren Überleben korreliert. Dennoch erleiden circa 15% der Patientinnen einen Rückfall oder sterben am Mammakarzinom. Außerdem geht die Chemotherapie mit Nebenwirkungen einher. Es werden deshalb weniger toxische Therapien benötigt. Aus diesem Grunde stellte sich die Frage, ob die Kombination aus Trastuzumab Emtansin (T-DM1) und Pertuzumab, die eine geringere Toxizität aufweist, bei diesen Patientinnen effektiv ist. In dieser Studie wurde daher eine neoadjuvante Therapie mit 6 x TCHP (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, Pertuzumab) verglichen mit 6 x T-DM1 in Kombination mit Pertuzumab. Anschließend konnten nach erfolgter Neoadjuvanz und Operation Patientinnen, die unter T-DM1 und Pertuzumab noch Tumorreste hatten, adjuvant noch eine Chemotherapie erhalten. Insbesondere wurde diese adjuvante Chemotherapie ab einem Tumorrest von > 1 cm empfohlen. Es wurden insgesamt 444 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass die pCR-Rate unter TCHP mit 56% signifikant über der pCR-Rate unter T-DM1 in Kombination mit Pertuzumab (44%) lag ($p = 0,0155$). Jedoch war das Nebenwirkungsprofil, wie erwartet, unter T-DM1 und Pertuzumab deutlich geringer ausgeprägt. Es zeigten sich deutlich weniger Toxizitäten \geq Grad 3 (13% vs. 64%). Als weitere Studienendpunkte wurde das EFS (Zeit von der Randomisierung bis zum Progress, hierbei galt

auch der lokale Progress), das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS; Zeit von der OP bis zum Progress) und das OS untersucht.

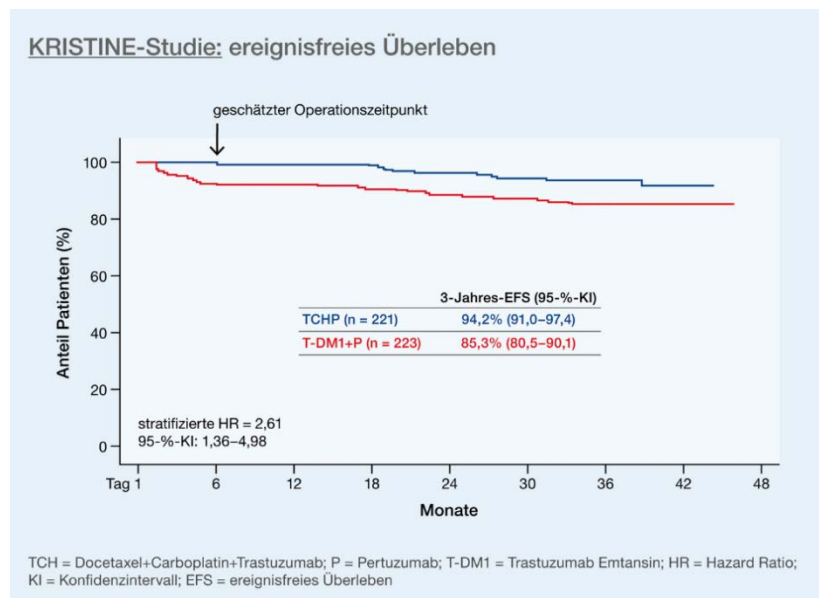


Abb. 1: Ereignisfreies Überleben bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom unter einer Kombinationstherapie aus T-DM1 und Pertuzumab (T-DEM1 + P) im neoadjuvanten Setting (modifiziert nach Hurvitz SA et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 500 [4]).

Insgesamt wiesen in dieser Studie die Patientinnen im TCHP-Arm ein höheres EFS auf (Abb. 1), was durch den erhöhten Anteil an Patientinnen mit lokoregionärem Progress unter der Therapie mit T-DM1 verursacht war (HR = 2,61; 95%-KI: 1,36–4,98). Diese Patientinnen wiesen häufiger auch eine niedrigere HER2-Expression (HER2 2+ oder Tumorheterogenität) auf. Bezüglich des iDFS zeigte sich unter beiden Therapieregimen ein ähnliches Risiko (HR = 1,11; 95%-KI: 0,52–2,40). Patientinnen in beiden Therapiearmen, die eine pCR erreicht hatten, hatten ein 3-Jahres-iDFS von circa 97%. Die Verträglichkeit war jedoch im T-DM1 + P-Arm günstiger. Da insgesamt betrachtet das iDFS in beiden Armen ähnlich war, schlussfolgerten die Autoren, dass es einige Patientinnen gibt, bei denen keine klassische Chemotherapie notwendig ist. Die Patientinnen, die auch unter T-DM1 + P eine pCR erreichten, unterschieden sich schließlich nicht von der Gruppe der Patientinnen mit der klassischen Chemotherapie.

Fazit

- Die Ergebnisse der **CALGB-40603(Alliance)-Studie** bestätigen, dass eine pCR mit einem verbesserten EFS und OS einhergeht, obwohl nicht gezeigt werden konnte, dass die zusätzliche Gabe von Carboplatin beziehungsweise Bevacizumab Einfluss darauf hatte.
- Paclitaxel/Olaparib erzielte in der **GeparOLA-Studie** bei bestimmten Patientengruppen mit HER2-negativem Brustkrebs und DNA-Reparaturdefizienz (BRCA-Mutation +/- HRD) höhere pCR-Raten als Paclitaxel und Carboplatin. Olaparib sollte in weiteren Studien untersucht werden.
- Die **KRISTINE-Studie** konnte nicht zeigen, dass T-DM1 mit Pertuzumab bezüglich des EFS der Behandlung mit TCHP gleichwertig war. Dennoch war im iDFS bei den Patientinnen, die auch unter T-DM1 + P eine pCR erreichten, kein Unterschied zu sehen.

"Auch wenn die KRISTINE-Studie nicht zeigen konnte, dass T-DM1 in Kombination mit Pertuzumab der TCHP-Therapie überlegen war, stellt sich die Frage, ob nicht dennoch herausgefiltert werden kann, welche Patientin denn tatsächlich die klassische Chemotherapie mit ihrem Nebenwirkungsspektrum benötigt." *Dr. med. Joke Tio*

❖ Neues zur adjuvanten Therapie

In die **Phase-III-KATHERINE-Studie** wurden Patientinnen eingeschlossen, die nach einer erfolgten neoadjuvanten Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom keine pCR erreicht hatten [5]. Die Patientinnen wurden adjuvant entweder im Standardarm mit Trastuzumab oder im Therapiearm mit dem Antikörperwirkstoffkonjugat Trastuzumab Emtansin (T-DM1) behandelt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits im Dezember 2018 beim SABCS vorgestellt (siehe auch Bericht vom SABCS 2018) [6]. Es konnte für die Patientinnen, die T-DM1 erhielten, ein Benefit im invasiven krankheitsfreien Überleben (iDFS) von 11,3% gezeigt werden. (HR = 0,50; 95-%-KI: 0,39–0,64; $p < 0,0001$). Nun wurden im Rahmen der ASCO-Jahrestagung die Patient-reported Outcomes (PROs) gezeigt. Hierzu wurden die EORTC-Fragebogen „Quality of Life Questionnaire – Core 30“ (QLQ-C30) und „Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer“ (QLQ-BR23) beim Screening an Tag 1 der Zyklen 5 und 11, innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende sowie nach 6 und 12 Monaten von den Patientinnen ausgefüllt. Obwohl das Auftreten von Nebenwirkungen (adverse events, AEs) im T-DM1-Arm höher war, scheinen diese AEs nur eine minimale Auswirkung auf die Lebensqualität zu haben. Die Patientinnen in beiden Studienarmen wiesen in den QLQ-C30- und QLQ-BR23-Fragebogen ähnliche mittlere Scores auf. Die in den Fragebogen erfasste Lebensqualität unterschied sich zwar anfänglich, war aber nach 6 Monaten in beiden Studienarmen ähnlich. Somit zeigt sich die Gabe von T-DM1 der Gabe von Trastuzumab überlegen. Diese Daten empfehlen die Gabe von T-DM1 als Mittel der Wahl bei HER2-positivem Mammakarzinom mit residualem Tumor nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dualer HER2-Blockade.

Fazit

- Bei HER2-positivem Mammakarzinom mit einem residualem Tumor nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dualer HER2-Blockade sollte die Therapie mit T-DM1 das Mittel der Wahl sein. Diese Therapie verschlechtert nicht die Lebensqualität der Patientinnen.

„T-DM1 sollte bei gleicher Lebensqualität im Vergleich zu Trastuzumab und den herausragenden Daten zur Verbesserung der Prognose die Standardtherapie werden. Daher ist es unbedingt sinnvoll, HER2-positive Mammakarzinompatientinnen neoadjuvant zu behandeln.“ *Dr. med. Joke Tio*

❖ Metastasiertes/fortgeschrittenes Mammakarzinom

In der metastasierten Situation konnte jetzt mit der Präsentation der Ergebnisse der **SOPHIA-Studie** in der Subgruppe der HER2-positiven Mammakarzinome die Effektivität des Fc-optimierten anti-HER2-gerichteten monoklonalen Antikörpers Margetuximab gezeigt werden [7].

Dieser Antikörper soll zu einer verstärkten Immunreaktion führen. Der aktuelle Standard in der First-Line-Therapie ist die Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab und in der Second-Line-Therapie das Antikörperwirkstoffkonjugat Trastuzumab Emtansin (T-DM1). In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass Polymorphismen im Fcγ-Rezeptor mit unterschiedlichen Ansprechraten auf eine Therapie mit Trastuzumab assoziiert sind. So haben Patientinnen mit dem niedrigaffinen CD16A-158F-Allel ein geringeres progressionsfreies Überleben (PFS) und eine geringere objektive Ansprechraten (ORR) unter Trastuzumab im Vergleich zu den Patientinnen, die homozygot für das hochaffine CD16A-158V-Allel sind [8]. Der Fc-Teil von Margetuximab weist eine verstärkte Affinität sowohl zum niedrigaffinen (F) als auch zum hochaffinen (V) Allel des Fcγ-CD16A-Rezeptors auf und soll somit die Wirksamkeit der HER2-Blockade erhöhen.

In der **SOPHIA-Studie**, einer Phase-III-Studie, wurden nun metastasierte HER2-positive Mammakarzinompatientinnen, die in der metastasierten Situation bereits 1–3 Linien einer Therapie sowie mindestens zwei HER2-gerichtete Therapien inklusive Pertuzumab erhalten hatten, in einen Arm mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie oder in einen Arm mit Margetuximab in Kombination mit Chemotherapie randomisiert [7].

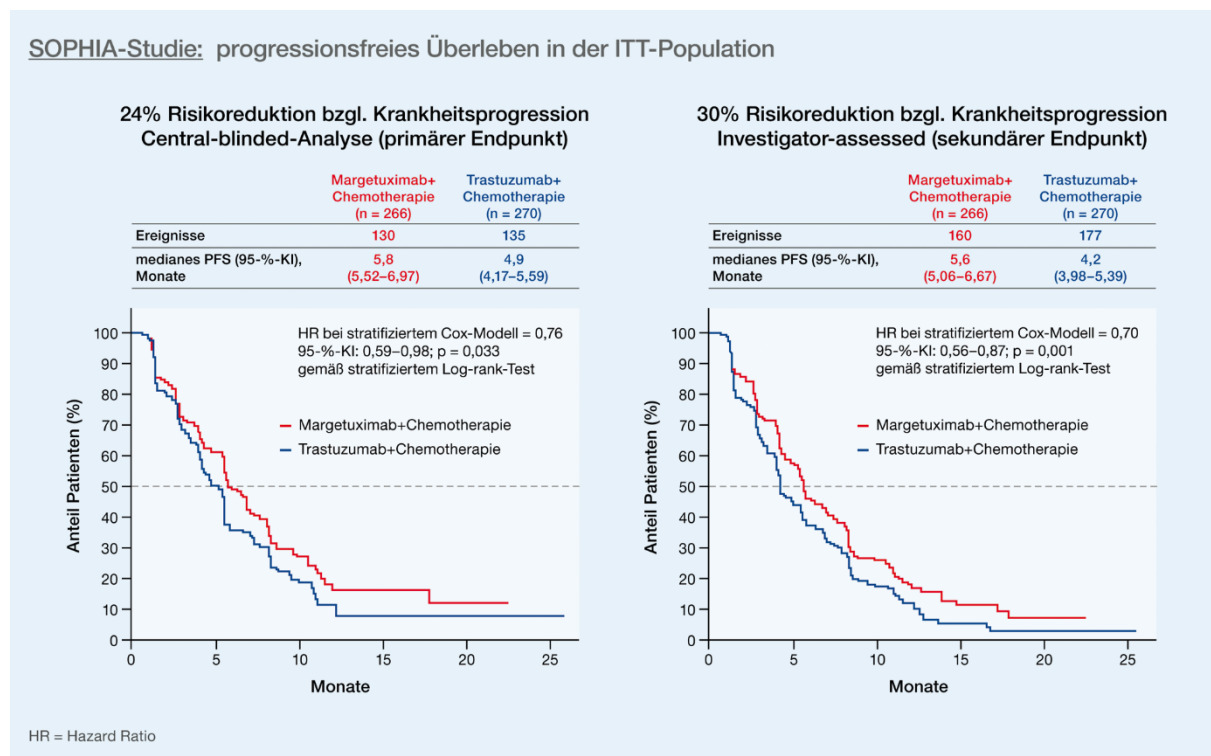


Abb.2: Progressionsfreies Überleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom unter einer Kombinationstherapie aus Margetuximab und Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab und Chemotherapie in der Central-blinded-Analyse (a) und Investigator-assessed (b) (modifiziert nach Rugo HS et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1000 [7]).

Bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom nach Progress unter Trastuzumab/Pertuzumab in Kombination mit Chemotherapie und T-DM1 konnte Margetuximab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu Trastuzumab mit Chemotherapie eine Verbesserung hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (Abb. 2 a/b) (Central-

blinded-Analyse [CBA]: HR = 0,76; p = 0,033; Investigator-assessed: HR = 0,70; p = 0,001), der objektiven Ansprechrate (ORR) und des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate [CBR]) zeigen. Bei dieser Studie handelt es sich um die erste prospektive Analyse des CD16A-Genotyps als Prädiktor für die Effektivität einer Anti-HER2-Therapie. Margetuximab verbesserte das PFS in CD16A-158F-Trägerinnen mit niedriger Affinität (medianes PFS von 6,9 Monaten vs. 5,1 Monate, HR = 0,68; 95%-KI: 0,52–0,90; p = 0,005).

Erstmals wurden die Daten der **IMpassion130-Studie** zum Einsatz des Checkpointinhibitors Atezolizumab in Kombination mit *nab*-Paclitaxel beim tripelnegativen fortgeschrittenen Mammakarzinom beim ESMO-Kongress 2018 in München gezeigt (siehe auch Bericht vom ESMO-Kongress 2018) [9]. Nun wurden auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung die aktualisierten Überlebensdaten zu dieser Studie präsentiert [10]. Patientinnen mit metastasiertem tripelnegativem Mammakarzinom (TNBC) zeigen unter einer Standardchemotherapie eine schlechte Prognose. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 18 Monaten. In der ersten Analyse der IMpassion130-Studie wurde bereits demonstriert, dass der “programmed cell death”-Ligand-1 (PD-L1)-Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit *nab*-Paclitaxel bei Patientinnen mit einer PD-L1-Positivität in der Immunzelle im Vergleich zum Placeboarm (Placebo+*nab*-Paclitaxel) einen klinischen Benefit zeigt. Nun wurde hier die aktualisierte Analyse vorgestellt. 59% der Patientinnen der Intention-to-treat (ITT)-Gruppe verstarben. Das mediane Gesamtüberleben in der ITT-Population lag bei 21 Monaten im Atezolizumab-Arm versus 18,7 Monate im Placeboarm mit einer nicht signifikanten HR von 0,86 (p = 0,0777).

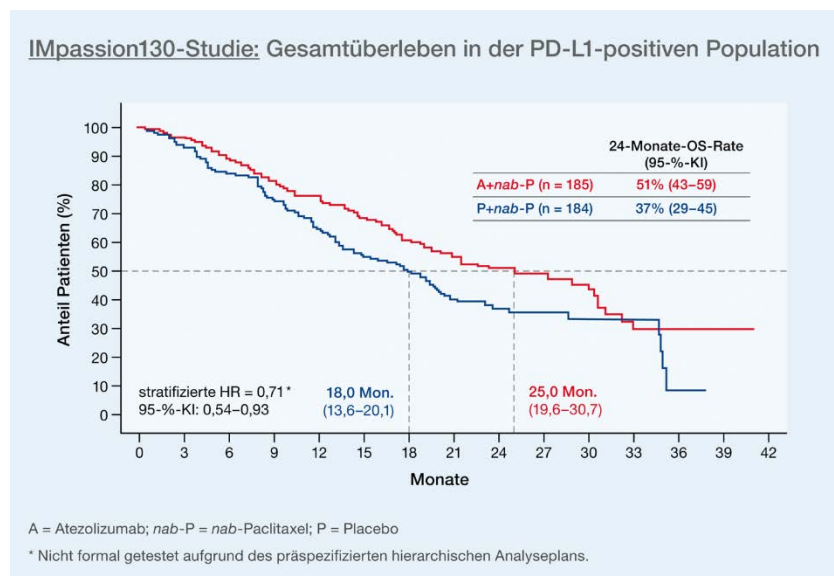


Abb. 3: IMpassion130-Studie: Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit tripelnegativem fortgeschrittenem Mammakarzinom unter Atezolizumab in Kombination mit *nab*-Paclitaxel im Vergleich zu Placebo und *nab*-Paclitaxel (modifiziert nach Schmid P et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1003 [10]).

In der Gruppe der PD-L1-positiven Patientinnen konnte jedoch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 25 Monaten versus 18 Monate im Atezolizumab-Arm gezeigt werden (Abb. 3) (HR: 0,71; 95%-KI: 0,54–0,93). Obwohl die OS-Daten formal nicht analysiert werden dürfen, ist der Unterschied dennoch klinisch relevant. Atezolizumab in Kombination mit *nab*-Paclitaxel setzt einen neuen Meilenstein als First-Line-Therapie, die den 2-Jahresmeilenstein des OS in der Erstlinientherapie überschreitet. Neben den Ergebnissen zum Gesamtüberleben wurden zur IMpassion130-Studie zudem die Daten zu den Patient-reported Outcomes (PRO) auf

der Jahrestagung der ASCO in einem Poster präsentiert [11]. Hierzu wurden die Lebensqualitätsfragebogen der EORTC, QLQ-C30 sowie QLQ-BR23, genutzt. Die Auswertungen dieser Fragebogen ergab, dass die körperliche und kognitive Funktion in der Atezolizumab+ nab-Paclitaxel-Gruppe nicht schlechter war als im Vergleichsarm mit nab-Paclitaxel. Der Zugewinn an Therapieeffektivität durch die zusätzliche Gabe von Atezolizumab beeinträchtigt also nicht die Lebensqualität der Patientinnen. Dieses ist klinisch relevant, da normalerweise Kombinations-therapien mit erhöhter Toxizität und damit mit einer schlechteren Lebensqualität einhergehen.

„Auch wenn der Benefit im Gesamtüberleben bei PD-L1-positiven Patientinnen im Vergleich zur vorhergehenden Analyse nur noch bei 7 Monaten lag, ist dieses weiterhin bei diesem Subtyp klinisch relevant.“ *Dr. med. Joke Tio*

Eine weitere Substanz aus der Klasse der mitogenaktivierten extrazellulär signalregulierten Kinase-(MEK)-Inhibitoren beim metastasierten tripelnegativen Mammakarzinom (TNBC) wurde im Rahmen der **COLET-Studie** untersucht. In vorherigen Studien konnte demonstriert werden, dass der Gebrauch eines MEK-Inhibitors dazu beiträgt, die Taxanresistenz zu überwinden [12; 13]. Die auf dem SABCS 2017 präsentierten Daten zur COLET-Studie konnten bereits zeigen, dass die Zugabe des MEK1/2-Inhibitors Cobimetinib zu einer verbesserten Ansprechrate beim metastasierten TNBC führen kann [14]. In der jetzt auf dem ASCO-Kongress präsentierten **Phase-II-COLET-Studie** wurde Cobimetinib mit Atezolizumab und Paclitaxel beziehungsweise nab-Paclitaxel untersucht [15]. Hierzu erhielten insgesamt 63 Patientinnen mit fortgeschrittenem TNBC als First-Line-Therapie die Dreierkombination aus Atezolizumab 840 mg i. v. an den Tagen 1 und 15 plus Cobimetinib 60 mg einmal täglich an den Tagen 3 bis 23 plus entweder Paclitaxel 80 mg/m² i. v. oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 in einem 28-Tages-Zyklus bis zur Progression oder zum Auftreten von Toxizitäten. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR).

COLET-Studie: medianes PFS und OS abhängig vom PD-L1-Status

	Atezo+Cob+P		Atezo+Cobi+nab-P	
	PD-L1- (n = 9)	PD-L1+ (n = 16)	PD-L1- (n = 11)	PD-L1+ (n = 15)
medianes PFS, Monate (95-%-KI)	3,7 (1,9–5,6)	9,0 (1,9–9,0)	5,6 (2,1–NE)	7,0 (3,7–9,1)
median OS, Monate (95-%-KI)	11,0 (5,5–NE)	10,5 (9,5–NE)	NE (9,4–NE)	NE (10,2–NE)

Atezo = Atezolizumab; Cobi = Cobimetinib; nab-P = nab-Paclitaxel; KI = Konfidenzintervall; PD-L1- = PD-L1-Negativität (< 1% des Tumorgebietes enthält PD-L1-gefärbte Immunzellen); PD-L1+ = PD-L1-Positivität (≥ 1% des Tumorgebietes enthält PD-L1-gefärbte Immunzellen)

Tab. 1: COLET-Studie: progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit tripelnegativem metastasiertem Mammakarzinom unter einer Dreierkombination mit Atezolizumab+Cobimetinib+Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel (modifiziert nach Brufsky A et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1013 [15]).

Die Studie konnte zeigen, dass die Dreierkombination mit Cobimetinib eine Aktivität beim metastasierten TNBC aufweist (Tab. 1). Die Gesamtansprechrate (ORR) ist jedoch mit 11% und 9% bescheiden. Das Nebenwirkungsprofil zeigt vor allem die Diarrhoe als häufigste Nebenwirkung (adverse events, AE), insbesondere im nab-Paclitaxel-Arm. Jedoch sind auch hier die Patientenzahlen klein und deren Interpretation mit Vorsicht zu bewerten. Als Highlight der ASCO-Jahrestagung und gleichzeitig als Late-breaking Abstract wurden die Gesamtüberlebensdaten der **MONALEESA-7-Studie** vorgestellt [16]. Bislang konnte ein

signifikant verlängertes PFS durch die endokrinbasierte Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib und Tamoxifen/AI mit einem GnRH-Analogen gezeigt werden [17]. Nun wurden die OS-Daten mit Spannung erwartet. In der MONALEESA-7-Studie wurden prä- und perimenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem/HER2-negativem Mammakarzinom untersucht, die noch keine endokrine Therapie in der metastasierten Situation hatten. Das PFS war mit 23,8 Monaten signifikant länger in der Ribociclib+endokrine-Therapie-Gruppe im Vergleich zu 13,0 Monaten in der endokrinen Monotherapiegruppe (HR = 0,55; 95%-KI: 0,44–0,69; $P < 0,0001$) [17]. In der OS-Analyse zeigt sich jetzt zudem ein signifikanter Benefit im Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,00973 und einer relativen Risikoreduktion von 29% [16]. Die Hazard Ratio betrug 0,712 mit einem 95%-KI von 0,535–0,948 (Abb. 4).

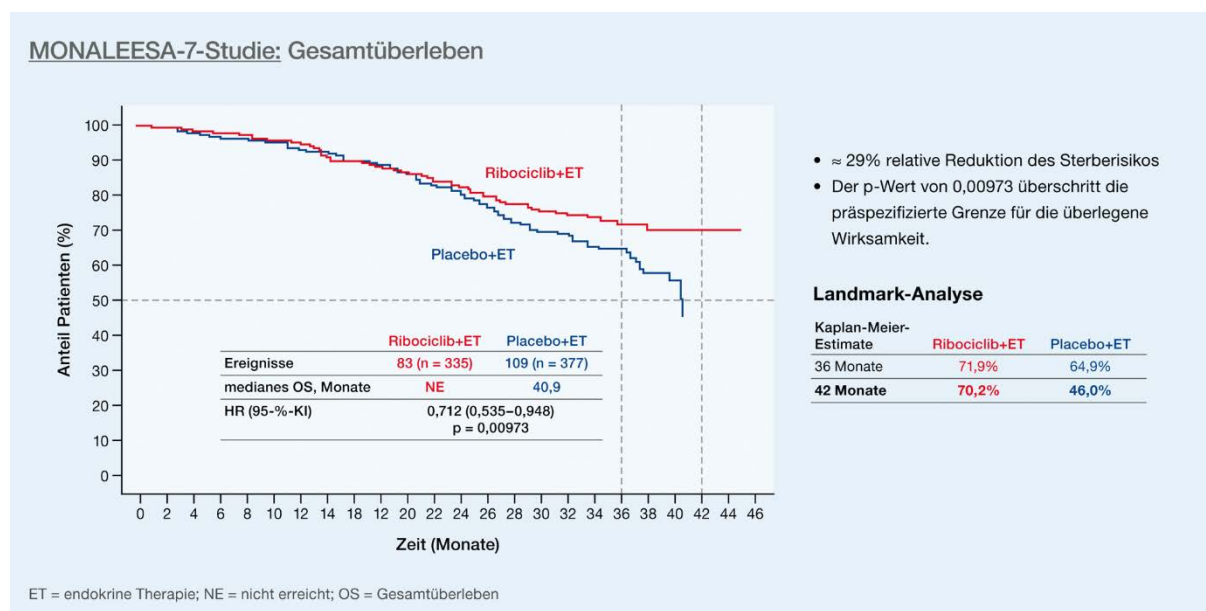


Abb. 4: MONALEESA-7-Studie: Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem/HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom unter Ribociclib und endokriner Therapie (ET) im Vergleich zu Placebo+ET (modifiziert nach Hurvitz SA et al. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract LBA1008 [16]).

Auch die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie (CHT) und die Zeit ab der Randomisierung bis zum Progress oder Tod der Folgetherapie (PFS 2) konnte durch die Zugabe von Ribociclib deutlich verbessert werden (Zeit bis zur nächsten CHT: HR = 0,596; 95%-KI: 0,459–0,774; PFS 2: HR = 0,692; 95%-KI: 0,548–0,875). Somit konnte hier erstmalig ein Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben durch die Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren gezeigt werden.

„Mit diesen Daten haben nun die CDK4/6-Inhibitoren in der Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms eine besondere Bedeutung erlangt.“ *Dr. med. Joke Tio*

Circa 40% der hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom haben eine Mutation im PIK3CA-Gen. Solche Mutationen induzieren eine Hyperaktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) und tragen somit zur Resistenz der endokrinen Therapie bei. Alpelisib ist ein spezifischer Inhibitor der PI3K. Ein Antitumoreffekt konnte bereits in früheren Phasen der Studie gezeigt werden [18]. In der **Phase-III-SOLAR-1-Studie** wurden Männer oder postmenopausale Frauen mit HR+- und HER2-negativem

hormonabhängigem fortgeschrittenem Mammakarzinom unter einem Progress oder nach einem Rezidiv unter Aromatasehemmern untersucht (siehe auch Bericht vom ESMO-Kongress 2018) [19]. In dieser Analyse wurden nun die Patienten untersucht, die eine PIK3CA-Mutation aufwiesen [20]. Die Patienten wurden in 2 Studienarme randomisiert: Fulvestrant+Alpelisib versus Fulvestrant+Placebo. In der Gruppe der Patienten mit PIK3CA-Mutation und endokriner Resistenz (n = 302, 89%) konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden. Im First-Line-Setting konnte ein PFS von 9,0 Monaten mit Alpelisib versus 4,7 Monate in der Placebogruppe gezeigt werden (HR = 0,69; 95%-KI: 0,46–1,05). Im Second-Line-Setting lag das PFS mit Alpelisib bei 10,9 Monaten versus 3,7 Monate in der Placebogruppe (HR = 0,61; 95%-KI: 0,42–0,89). Trotz dieser vielversprechenden Daten sind diese mit Vorsicht zu bewerten, da es sich um sehr kleine Subgruppen handelt.

Fazit

- **SOPHIA:** Margetuximab zeigt als weitere Anti-HER2-Therapie nach einer Vorbehandlung mit dualer Blockade und T-DM1 eine Effektivität – insbesondere in CD16A-158F-Trägerinnen.
- **Impassion130:** Das Update der Analyse zeigt einen OS-Vorteil von 7 Monaten bei PD-L1+/IC+ bei Patientinnen mit metastasiertem TNBC in der First-Line-Therapie.
- **COLET:** Die Dreierkombination mit Cobimetinib+Atezolizumab+Chemotherapie (Paclitaxel/nab-Paclitaxel) weist eine Aktivität bei Patientinnen mit metastasiertem TNBC nach. Weitere Studien sollten jedoch hierzu noch durchgeführt werden.
- **MONALEESA-7:** Ein OS-Benefit durch den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib konnte erstmals nachgewiesen werden.
- **SOLAR-1:** In der Gruppe der Patientinnen mit endokriner Resistenz konnte bei einer Mutation des PIK3CA-Gens ein verbessertes PFS durch die zusätzliche Gabe von Alpelisib erreicht werden. Es handelte sich hier jedoch um eine sehr kleine Subgruppe.

„Auch wenn die OS-Daten in der Impassion130-Studie formal nicht analysiert werden dürfen, ist gerade in der Behandlung des metastasierten TNBC ein OS-Vorteil von 7 Monaten klinisch von besonderer Relevanz.“ *Dr. med. Joke Tio*

❖ Quellen

1. Sikov WM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13-21.
2. Sikov WM et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 591-591.
3. Fasching PA et al. GeparOLA: A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients (pts) with HER2-negative early breast cancer (BC) and homologous recombination deficiency (HRD). Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 506.
4. Hurvitz SA et al. Neoadjuvant trastuzumab (H), pertuzumab (P), and chemotherapy versus trastuzumab emtansine (T-DM1) and P in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer (BC): Final outcome results from the phase III KRISTINE study. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 500.
5. Schneeweiss A et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 513-513.

6. Geyer JC et al. Phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive early breast cancer with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy including trastuzumab: Primary results from KATHERINE. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium 2018, abstract GS1-10.
 7. Rugo HS et al. SOPHIA primary analysis: A phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1000.; 37.
 8. Musolino A et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1789-1796.
 9. Schmid P et al. IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presidential Symposium 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA1_PR.
 10. Schmid P et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1003. .
 11. Adams S et al. Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab (atezo) plus nabpaclitaxel (nP) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 1067-1067.
 12. MacKeigan JP et al. MEK inhibition enhances paclitaxel-induced tumor apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 38953-38956.
 13. Balko JM et al. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. *Nat Med* 2012; 18: 1052-1059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683778>
 14. Brufsky A et al. Cobimetinib combined with paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced triple-negative breast cancer (COLET study): Primary analysis of cohort I. Poster presentation at the San Antonio Breast Cancer Congress 2017, abstract P5-21-01.
 15. Brufsky A et al. Phase II COLET study: Atezolizumab (A) + cobimetinib (C) + paclitaxel (P)/nab-paclitaxel (nP) as first-line (1L) treatment (tx) for patients (pts) with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract 1013.
 16. Hurvitz SA et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at Oral Abstract Session, ASCO 2019, Chicago, Abstract LBA1008.
 17. Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-915.
 18. Mayer IA et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kalpha-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 26-34.
 19. André F et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. Presidential Symposium 1, ESMO2018, Munich, abstract LBA3_PR.
 20. Juric D et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 1038-1038.
- Bildnachweis: „Magnificent Mile in Chicago, IL, US“: © Oleksandr Dibrova/Adobe Stock

ASCO-2019 – Interdisziplinäre Festlegung der Therapiemodalitäten beim Pankreaskarzinom ist sinnvoll

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus, Tumorzentrum München Süd, Klinikum Harlaching und Neuperlach



Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel zeigten keine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS-IR; disease-free survival, beurteilt durch ein zentrales Reviewborad) [1]. Allerdings konnte beim Gesamtüberleben (OS) – als sekundärem Endpunkt – eine Verbesserung erzielt werden. Perioperative Chemo- und/oder Radiotherapie erlangen bei lokal fortgeschrittener Erkrankung eine zunehmende Bedeutung [2,3,4,5,6,7]. Pankreaszentren mit hochvolumiger OP-Frequenz zeigen bessere Ergebnisse in Bezug auf die perioperative Morbidität [8]. Dabei ist die optimale Behandlung beim Pankreaskarzinom bislang noch nicht definiert. Molekulare Therapieansätze mit PARP-Hemmern bei DNA-Reparaturdefekten sind in der Lage, ein Krankheitsfortschreiten bei Patienten mit BRCA-Mutationen zu verzögern, bislang aber ohne Verbesserung des Überlebens [9].

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Krebstodesursache. Die kurative Resektion bleibt unverändert eine große Herausforderung und gelingt nur bei etwa 20% der Patienten. Grund ist vor allem das Fehlen wirksamer Früherkennungsmaßnahmen. Die Zahl der Neuerkrankungen ist in den letzten zehn Jahren weiter angestiegen. Das Alter bei Erstdiagnose liegt bei Männern bei 72 und bei Frauen bei 75 Jahren. Damit ist es höher als das mittlere Erkrankungsalter bei anderen Krebserkrankungen. Die Prognose nach Diagnosestellung ist weiterhin ungünstig (5-Jahres-Überleben im Stadium IA 14% und im Stadium IV ca. 1%). Der Verlauf der Erkrankung ist durch eine häufige und frühe Fernmetastasierung gekennzeichnet. Das Pankreaskarzinom wird voraussichtlich in den 2020er Jahren die zweithäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen sein. In den letzten 10 Jahren wurden große Anstrengungen unternommen, das Überleben zu verbessern. Dabei wurden zahlreiche adjuvante und neoadjuvante Studien durchgeführt. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wurden Kombinationen von Radio- und Chemotherapie untersucht [10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21]. Bei kurativer Resektion (R0–R1) sind die 5-Jahres-Überlebenszahlen ohne weitere medikamentöse Tumorthherapie mit etwa 10% gering, sodass hier adjuvante Therapiekonzepte entwickelt wurden [18].

❖ Adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms

Seit Mitte der 1990er Jahre ist Gemcitabin Therapiestandard beim metastasierten Pankreaskarzinom. Mehr als zehn Jahre lang scheiterten nachfolgende randomisierte Phase-III-Studien daran, das Überleben mittels Kombinationstherapien zu verbessern. Erst mit Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel gelang es, das Überleben im Vergleich zu einer Monotherapie mit Gemcitabin von 6,7 auf 8,5 Monate und damit um insgesamt 1,8 Monate (Hazard Ratio [HR] =

0,72; Konfidenzintervall [KI]: 0,62–0,83; $p < 0,001$) klinisch signifikant zu verbessern [22]. Postoperativ ging die adjuvante Therapie mit Gemcitabin über einen Zeitraum von sechs Monaten (medianes krankheitsfreies Überleben [DFS] von 13,4 Monaten) – im Vergleich zu einer reinen Kontrolle (medianes DFS 6,7 Monate) – mit einer Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens einher (20,7% vs. 10,4%) [18]. Daher lag es nahe, die Effektivität der Kombination aus Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel auch in der adjuvanten Situation zu untersuchen. In der jetzt vorgestellten **APACT-Studie** wurde eine Gemcitabin-Monotherapie mit einer **Kombinationstherapie Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel** bei einer adjuvanten Therapie verglichen (Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklusses, für sechs Zyklen; Gem 1.000 mg/m² oder *nab*-Pac 125 mg/m² + Gem 1.000 mg/m²) [1]. Studienendpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS-IR), beurteilt durch ein unabhängiges Reviewboard (IR). Sekundäre Endpunkte waren u.a. Gesamtüberleben (OS), Sicherheit und DFS-LI, die durch die lokalen Prüfarzte (LI) beurteilt wurden. Patienten mit makroskopisch kompletter Resektion, einem ECOG von 0/1, einem CA19-9-Wert von < 100 U/ und ohne vorherige Therapie wurden postoperativ eingeschlossen. Strata waren Resektion (R0/R1 gemäß UICC-Kriterien), Lymphknotenstatus (LN+/-) sowie die geographische Region [1]. Die Therapie sollte sobald wie möglich (≤ 12 Wochen) nach der Resektion begonnen werden (vergleichbar mit den Kriterien der adjuvanten Therapie in der PRODIGE-24- und ESPAC-4-Studie). Nach Screening von 1.226 Patienten (29% initiale Drop-out-Rate u.a. wegen früher Metastasierung) wurden insgesamt 866 Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren (Range, 34–86) randomisiert. In 60% der Fälle wiesen die Patienten einen ECOG von 0 auf, 72% hatten befallene Lymphknoten (pN+) und bei 76% lag ein R0-Status vor. Nur 69% der Patienten konnten alle sechs geplanten adjuvanten Zyklen (*nab*-P/G in 66%; G in 71%) komplettieren. Die Dauer der adjuvanten Therapie betrug in beiden Armen im Median sechs Monate. Das mediane Follow-up für das Gesamtüberleben (OS) lag bei 38,5 Monaten [1]. Ein Unterschied im unabhängig beurteilten DFS-IR zeigte sich nicht. Das mediane DFS-IR betrug 19,4 Monate bei einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin und *nab*-Paclitaxel (*nab*-P/G), während es bei einer reinen Therapie mit Gemcitabin (G) bei 18,8 Monaten lag (HR = 0,88; 95%-KI: 0,729–1,063; $p = 0,1824$) (s. Abb. 1) [1]. Bei der Auswertung des lokalen Investigator-assessed DFS-LI (571 Ereignisse) ergab sich ein signifikanter Unterschied von 16,6 Monaten (*nab*-P/G) versus 13,7 Monate (G) (HR = 0,82; 95%-KI: 0,694–0,965; $p = 0,0168$) zugunsten der Kombination (s. Abb. 2) [1]. In der ersten Analyse bezüglich des OS (427 Ereignisse beruhend auf 68% der Studienpatienten) konnte mit 40,5 Monaten (*nab*-P/G) im Vergleich zu 36,2 Monaten (G) (HR = 0,82; 95%-KI: 0,680–0,996; $p = 0,045$) ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination *nab*-P/G ausgemacht werden [1]. In der Subgruppenanalyse profitierten auch Patienten mit R1-Resektion und pN+-Status von der Kombinationstherapie. An substanzialen AEs, die \geq Grad 3 ausgeprägt waren, traten im Studienarm bei 10% der Patienten eine Fatigue, bei 15% eine Anämie, bei 15% eine periphere Neuropathie und bei 5% eine febrile Neutropenie auf. Damit waren in diesem Studienarm häufiger schwere AEs zu beobachten [1].

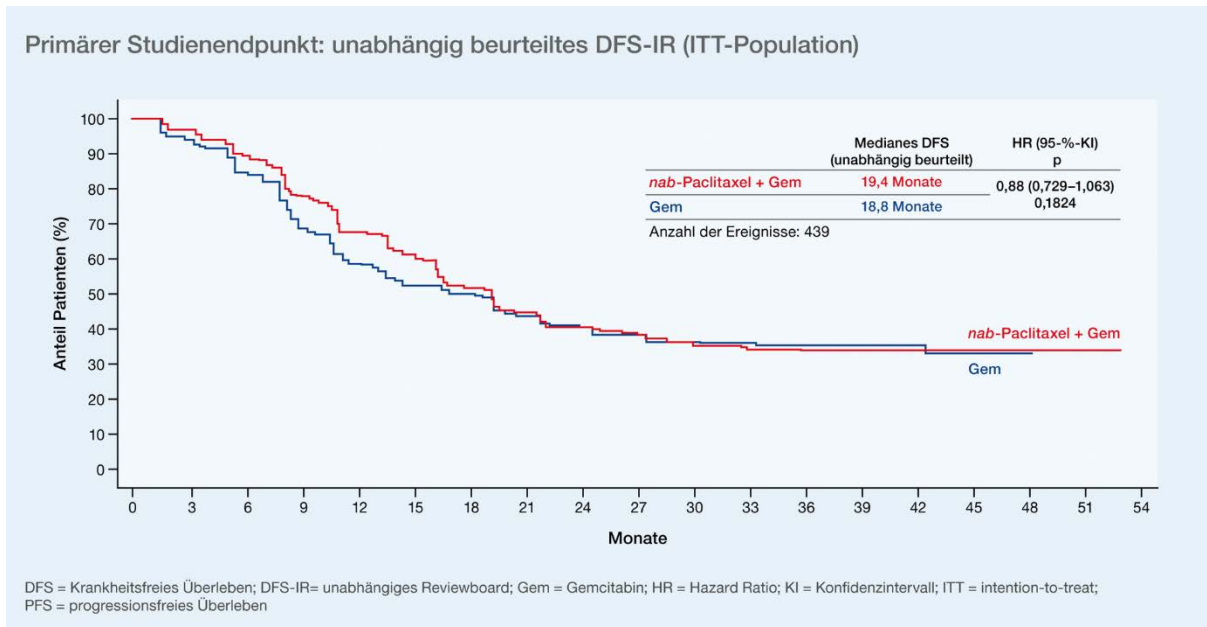


Abb. 1: Primärer Studienendpunkt: unabhängig beurteiltes DFS-IR (ITT-Population). Kein signifikanter Unterschied in den Studienarmen (mod. nach [1]).

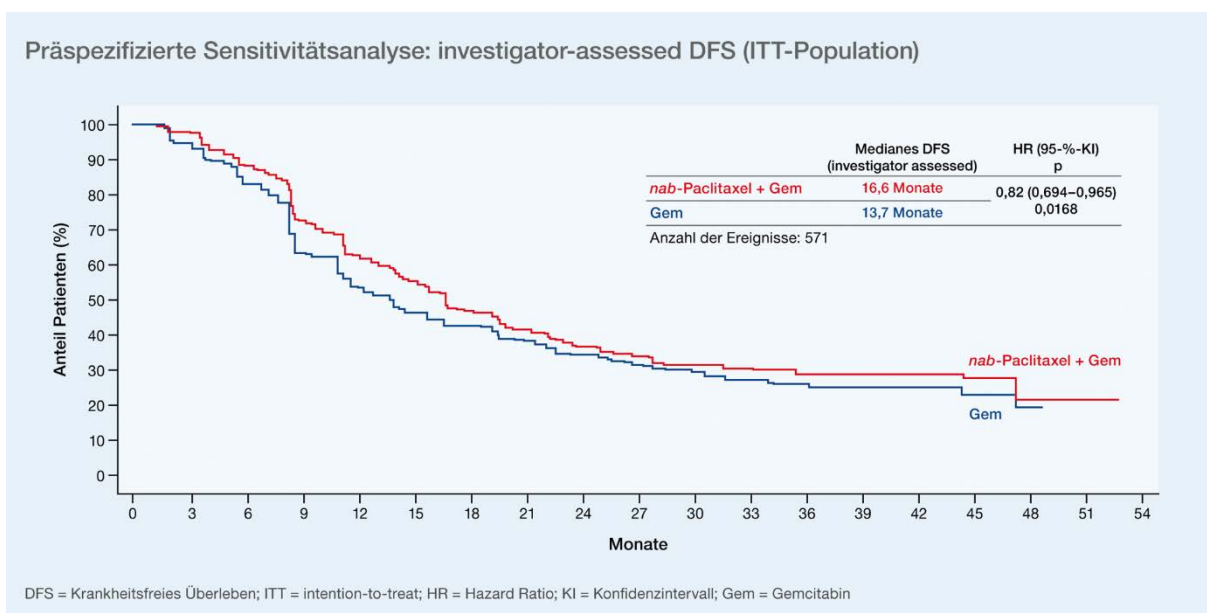


Abb. 2: Investigator-assessed DFS-LI (ITT-Population): Signifikant verlängertes DFS unter nab-Paclitaxel + Gemcitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie (mod. nach [1]).

Die AFACT-Studie muss im Kontext der Daten der ESPAC-4-Studie [15] und der französisch-kanadischen PRODIGE-24-Studie [12] gesehen werden. Während Gemcitabin + Capecitabin in der ESPAC-4-Studie ebenfalls eine HR von 0,82 bzgl. des OS (hier der primäre Endpunkt) zugunsten der Kombinationstherapie zeigte, war der Effekt der Risikoreduktion für das DFS-LI mit modifiziertem FOLFIRINOX in der PRODIGE-24-Studie ausgeprägter (hier Endpunkt 21,6 Monate vs. 12,8 Monate; HR = 0,58) und übertrug sich auch signifikant auf das OS (HR = 0,64). Allerdings war die Rate der Nebenwirkungen Grad 3 und 4 mit 75,9% in der PRODIGE-Studie deutlich stärker ausgeprägt. Es kommen deshalb nur besonders fitte Patienten für eine intensive

adjuvante Chemotherapie mit modifiziertem FOLFIRINOX nach einer Pankreasresektion in Betracht. Der R1-Status in den Studien war unterschiedlich, dabei war in der ESPAC-4-Studie die adjuvante Therapie bei R1 nicht mehr wirksam (Subgruppe HR = 0,9), im Unterschied zur PRODIGE-24-Studie bei R1 mit einem HR von 0,52.

Fazit

- In der AFACT Studie wurde der primäre Endpunkt des unabhängig beurteilten DFS mit einer HR von 0,88, $p = 0,18$ nicht erreicht. Das DFS der Kombinationstherapie war gegenüber Gemcitabin nicht signifikant verlängert.
- Ein IR kam erstmals in einer adjuvanten Studie beim Pankreaskarzinom zum Einsatz, was einen möglicherweise kritischen Punkt darstellt. Häufig fanden sich postoperative Veränderungen, die allein radiologisch bei einem IR nicht sicher einzuordnen sind.
- Die Beurteilung des DFS-LI durch die Studienärzte (Local Investigator Assessment) war ebenso wie das Gesamtüberleben signifikant zugunsten der Kombinationstherapie verbessert (HR = 0,82).

„Mit allen Patienten sollte nach Pankreasresektion eine adjuvante Chemotherapie besprochen werden. Dabei kommt für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eine Monotherapie mit Gemcitabin in Betracht, während bei gutem Allgemeinzustand Kombinationstherapien diskutiert werden müssen. Dabei sind vor allem die therapieassoziierten Toxizitäten von FOLFIRINOX und Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel zu beachten. Ob sich bezüglich der adjuvanten Kombinationstherapien ein weiteres Ranking ergibt, wird von der Analyse der 5-Jahres-Überlebensdaten der AFACT-Studie abhängen.“ *Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus*

❖ Zielgerichtete Therapien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

BRCA1/2-Mutationen bei Patienten mit Pankreaskarzinom

Bei etwa 5–10% der Pankreaskarzinome wird eine familiäre genetische Disposition vermutet. Dabei zählen BRCA1- und BRCA2-Mutationen zu den häufigsten bekannten genetischen Veränderungen beim familiären Pankreaskarzinom. Träger einer entsprechenden Keimbahnmutation haben ein etwa 3- bis 6-fach erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom. Eine optimale Chemotherapie bei Patienten mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen ist zwar nicht definiert, es gibt aber Hinweise, dass bei BRCA-Mutationen eine erhöhte Platin-Sensitivität vorliegt. Platinbasierte Therapien verursachen DNA-Doppelstrangbrüche. PARP-Enzyme spielen bei der Detektion und der Reparatur dieser Brüche eine wichtige Rolle. Bei Mutationen der BRCA1- und BRCA2-Gene sind die Zellen nicht mehr in der Lage, eine Reparatur dieser DNA-Brüche vorzunehmen. Die Reparatur defekter DNA kann daher bei BRCA1- und BRCA2-Mutationen und einer PARP-Hemmung nicht mehr effektiv erfolgen und führt letztlich zum Zelltod. Patienten mit einem Ovarial- und Mammakarzinom und BRCA1- und BRCA2-Mutationen profitieren von einer zielgerichteten Therapie mit PARP-Hemmern. Diese ist dort auch bereits zugelassen. In der **POLO-Studie** – einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten

Phase-III-Studie – wurde der **PARP-Hemmer Olaparib** (300 mg 2x/d) als Erhaltungstherapie (Beginn 4–8 Wochen nach Ende der platinbasierten Induktionstherapie) mit Placebo verglichen [9]. Eingeschlossen wurden Patienten, die auf eine platinbasierten Erstlinientherapie nicht progredient waren. Die Therapie erfolgte bis zum Progress (primärer Endpunkt PFS). Zu den sekundären Endpunkten zählten unter anderem das OS und die Lebensqualität [9]. Das PFS unter Olaparib war – im Vergleich zu Placebo – mit 7,4 vs. 3,8 Monaten signifikant besser (HR = 0,53; 95%-KI: 0,35–0,82; $p = 0,0038$) [9]. AEs Grad 3 waren unter Olaparib deutlich häufiger (40% bei Olaparib und 23% bei Placebo). Der signifikante PFS-Vorteil von 3,6 Monaten übertrug sich jedoch nicht auf das Gesamtüberleben (18,9 vs. 18,1 Monate; HR = 0,91; 95%-KI: 0,56–1,46), wobei die finalen Ergebnisse bezüglich des OS noch ausstehen [9].

Kommentar: Bei POLO handelt es sich um die erste **Biomarker-getriggerte Studie** beim Pankreaskarzinom. Aus 3.315 Patienten konnten 247 mit einer gBRCA-mt identifiziert, letztlich aber nur 157 randomisiert werden (38% Drop-out-Rate u.a. wegen Krankheitsprogression unter der Induktionstherapie). Da eine platinbasierte Therapie Voraussetzung war, hatten über 81% (Placebo) bzw. über 86% (Olaparib) bereits FOLFIRINOX in der 1st-line-Therapie erhalten [23]. Das Durchschnittsalter lag mit weniger als 60 Jahren in beiden Armen deutlich unter dem medianen Alter dieser Krebserkrankung. Das initiale Ansprechen auf die Induktionstherapie – im Median 5 Monate Therapie – war mit einer CR (Komplettremission) und einer Teilremission (PR) von 50% bzw. 48,4% ungewöhnlich hoch [9]. Das erklärt sich durch die Selektion von gBRCA-mt-Patienten, bei denen ein primär günstigeres Ansprechen auf platinhaltige Therapien erwartet werden kann. Da sich das OS zwischen beiden Armen nicht unterschied, bleiben Fragen bzgl. des Stellenwertes der Therapie mit Olaparib offen.

Über die **Assoziation von BRCA-Mutationen mit Immunmarkern** wie der Tumormutationslast (TMB), der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder der PD-L1-Expression gibt es bisher nur wenig Informationen. In der Arbeit von Seeber et al. wurde das Gewebe von 2.824 Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas sowohl auf das Vorliegen einer BRCA-Mutation mittels Next Generation Sequencing (NGS) als auch für andere Gene (MiSeq auf 47 Genen, NextSeq auf 592 Genen) untersucht [24]. Die PD-L1-Expression wurde mittels Immunhistochemie ausgewertet. Bei 4,4% ($n = 124$) aller Pankreaskarzinome wurden BRCA-Mutationen festgestellt [24]. BRCA2-Mutationen waren mit 3,1% ($n = 89$) häufiger als BRCA1-Mutationen mit 1,1% ($n = 35$). BRCA-mt waren auch mit einer höheren MSI-H-Frequenz (4,8% vs. 1,2%; $p = 0,002$), einer erhöhten PD-L1-Expression (22% vs. 11%; $p < 0,001$) und einem höheren TMB (Mittelwert 8,7 mut/MB vs. 6,5; $p < 0,001$) assoziiert [24]. Somit wiesen Patienten mit BRCA-Mutationen – verglichen mit BRCA-Wildtyp-Patienten – auch häufiger ein potenziell immunogenes Tumorprofil auf.

Zielgerichtete Therapie mit dem PARP-Inhibitor Veliparib

In einer randomisierten Phase-II-Studie, die E. Gabriela Chiorean vorstellte [25], wurden insgesamt 119 geeignete Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit FOLFIRI ($n = 58$) und der Kombination aus modifiziertem (m) mFOLFIRI mit dem **PARP-Hemmer Veliparib** 2 x 200 mg/d ($n = 58$) in der 1st- oder 2nd-line-Therapie behandelt [25]. Verglichen wurde hier gegen eine reine Therapie mit FOLFIRI. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG 0/1, die

keine Vorbehandlung mit Irinotecan oder einem anderen PARP-Inhibitor aufwiesen. Der primäre Endpunkt war das OS. Biomarker waren in der Studie von 117 Patienten (Blut und/oder Gewebe) verfügbar. Dabei wiesen 11 Patienten einen homologen Rekombinations-Defekt (HRD) auf – davon 4 Keimbahnmutationen (BRCA1, BRCA2, ATM) und 7 somatische Mutationen (BRCA2, PALB2, ATM, CDK12) [25]. Insgesamt waren 108 Patienten bzgl. des OS auswertbar, wobei das mediane OS im Veliparib-Arm 5,1 und im FOLFIRI-Arm 5,9 Monate betrug (HR = 1,3; 95%-KI: 0,9–2,0; p = 0,21) [25]. Das mediane PFS umfasste 2,1 Monate bei Veliparib und 2,9 Monate (HR = 1,5; 95%-KI: 1,0–2,2; p = 0,05) im Kontrollarm [25]. Die häufigsten Toxizitäten Grad 3 und 4 waren für die Kombination aus Veliparib und mFOLFIRI vs. FOLFIRI eine Neutropenie (33% vs. 20%), Fatigue (19% vs. 4%) und Nausea (11% vs. 4%) [25]. Die Frage ob **Veliparib in Kombination mit modifiziertem FOLFOX6 (mFOLFOX6)** wirksam ist, wurde in einer weiteren Phase-I/II-Studie an 64 Patienten untersucht [26]. Nach Dosisfindung in Phase I wurden in Phase II zwei Kohorten analysiert (unbehandelte und vorbehandelte Patienten). Das primäre Studienziel war das Ansprechen (ORR). Dabei erfolgte in Phase II neben genetischen Analysen (Keimbahnmutationen oder somatische DDR-Mutationen (z.B. BRCA1/2, PALB2, ATM) auch die Erhebung der Familienanamnese in Hinsicht auf Brust- oder Eierstockkrebs (FH+). Insgesamt wurden 31 Patienten in Phase I und 15 unbehandelte sowie 18 vortherapierte Patienten in Phase II behandelt [26]. Die Kombination aus Veliparib und mFOLFOX6 erwies sich als gut verträglich mit einer Rate von AEs vom Grad 3 und 4 von 16% Myelosuppression und 6% Nausea [26]. Die Patienten waren in 78% der Fälle platin-naiv, hatten zu 69% eine positive Familienanamnese und zu 27% eine bekannte DDR-Mutation [26]. Platin-naive Patienten mit einer positiven FH und einer homologen DDR-Mutation zeigten ein ORR von 58% (s. Tab. 1) mit einer Disease Control Rate (DCR) von 79% [26].

Übersicht Patientenkollektiv bei Kombinationstherapie mit Veliparib/mFOLFOX6

Kategorie (n)	ORR (%)	mPFS (Mo)	mOS (Mo)
Alle Patienten (57)	26	3,7	8,5
Platin-naive Patienten (43)	33	5,3	9,4
Mit Platin vorbehandelte Patienten (14)	7	1,9	5,0
FH positiv (43)	30	4,3	10,1
Keine FH (14)	14	3,5	5,5
DDR Mutation vorhanden (16)	50	7,2	11,1
Keine Mutation (41)	17	3,5	6,8
Platin-naive Patienten, FH+, DDR+ (12)	58	8,7	11,8

FH = Familienanamnese; DDR = DNA damage responsive; Mo = Monate; mPFS = medianes progressionsfreies Überleben; mFOLFOX6 = modifiziertes; FOLFOX aus 5-Fluoruracim und Oxalplatin; OS = medianes Gesamtüberleben; mPFS = progressionsfreies Überleben; ORR = Gesamtansprechrte

Tab. 1: Übersicht der Ergebnisse der genetischen Analyse der einzelnen Patienten, der Gesamtansprechrte, dem medianen progressionsfreien Überleben und dem medianen Gesamtüberleben bei einer Kombinationstherapie mit Veliparib/mFOLFOX6. Die Kombination aus Veliparib und mFOLFOX6 erwies sich als gut verträglich mit einer geringen Rate an AEs Grad 3 und 4 (mod. nach [26]).

Eine weitere Studie untersucht die Kombination des PARP-Inhibitors Niraparib mit einer immunonkologischen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die keinen Progress unter einer Platin-haltigen Therapie hatten. [27]. Die Ergebnisse werden in den nächsten Jahren erwartet.

Fazit

- Bei der POLO-Studie handelt es sich um die erste **Biomarker-getriggerte Studie** beim Pankreaskarzinom.
- Das initiale Ansprechen auf die Induktionstherapie war durch die Selektion von gBRCA-mt-Patienten ungewöhnlich hoch, da bei diesen Patienten ein primär günstigeres Ansprechen auf platinhaltige Therapien erwartet wird. Da sich das OS zwischen beiden Armen nicht unterschied, bleiben Fragen bzgl. des Stellenwertes der Therapie mit Olaparib offen.
- Patienten mit BRCA-Mutationen weisen – verglichen mit BRCA-Wildtyp-Patienten – auch häufiger ein potenziell immunogenes Tumorprofil auf.
- Die Kombination aus Veliparib und mFOLFIRI erhöhte die Toxizität, ohne das OS beim Pankreaskarzinom zu verbessern. Wenn Veliparib mit mFOLFIRI in weiteren Studien kombiniert wird, sollte zuvor eine Selektion anhand von Biomarkern (BRCA-Status) vorgenommen werden.
- Die Kombination aus Veliparib und mod. FOLFOX6 erwies sich als gut verträglich und zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit bei platin-naiven Patienten und bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese oder einer HDR-Mutation.

„Möglicherweise kommen PARP-Inhibitoren bei Pankreaskarzinomen mit gBRCA-mt und Immuntherapie als eine neue therapeutische Option in Betracht. Die BRCA-Testung gehört allerdings gegenwärtig nicht zur Standarddiagnostik beim Pankreaskarzinom. Die molekulargenetische Testung ist aber mit deutlichen Kosten verbunden Die Integration der Testung in Leitlinien ist ein erster Schritt (Aufnahme in die NCCN-Guideline 2019). Die monatlichen Therapiekosten (USA) für 7,4 Monate Olaparip in der POLO-Studie (mediane Dauer der Therapie) betragen aktuell ca. 124.540 US-\$, ohne dass im Vergleich zur Placebogruppe ein Überlebensvorteil nachweisbar war. Eine Therapie ohne Kenntnis des BRCA-Status ist beim Pankreaskarzinom nicht erfolgversprechend.“ *Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus*

❖ Supportivtherapie beim Pankreaskarzinom

Patienten mit Pankreaskarzinom weisen ein deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko (VTE) auf. Ein symptomatisches, aber auch ein asymptomatisches thromboembolisches Ereignis ist mit einem kürzeren Überleben bei Krebserkrankungen verbunden. Durch eine Antikoagulation mit dem niedermolekularen Heparin (LMWH) **Enoxaparin** konnte bei ambulanten Patienten innerhalb von 3 Monaten die VTE-Rate signifikant von 15,1% auf 6,4% gesenkt werden (CONKO-004-Studie) [28], ohne allerdings einen Einfluss auf das Überleben in der 2nd-line-Therapie zu haben. In der doppelblind randomisierten **CASSINI-Studie** wurde **Rivaroxaban** in der Prophylaxe von VTE bei ambulanten Krebspatienten mit erhöhtem VTE-Risiko (Khorana-Score > 2) unter einer Chemotherapie untersucht [29]. Rivaroxaban konnte die Rate an VTE nicht signifikant senken (HR = 0,66; p = 0,10) [29]. Auf dem ASCO-Kongress 2019 wurde die Subgruppenanalyse bei Pankreaskarzinompatienten vorgestellt. Von den insgesamt 841

randomisierten Patienten der CASSINI-Studie hatten 273 (32,6%) ein Pankreaskarzinom (mittleres Alter 66 Jahre, 57% waren männlich) [2]. Während 5 von 135 Patienten (3,7%) im Arm mit Rivaroxaban eine VTE entwickelten, waren es im Placeboarm 14 von 138 Patienten (10,1%) (HR = 0,35; 95%-KI: 0,13–0,97; p = 0,03) [2]. Dabei wurde keine Häufung von schweren Blutungskomplikationen unter Rivaroxaban beobachtet (1,5% unter Rivaroxaban vs. 2,3% im Placeboarm) [2].

Fazit

- Patienten mit Pankreaskarzinom weisen ein deutlich erhöhtes thromboembolisches Risiko (VTE) auf.
- In der CASSINI-Studie konnte mit Rivaroxaban eine effektive VTE-Prophylaxe erreicht werden. Dabei trat keine Häufung schwerer Blutungskomplikationen auf.

„Auch bei ambulanten Patienten mit Pankreaskarzinom besteht ein erhebliches VTE-Risiko unter der Chemotherapie. Eine VTE-Prophylaxe ist bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit oralem Rivaroxaban effektiv (NNP 1 von 16), ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg von Blutungskomplikationen kommt.“ Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

❖ Neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

In den letzten Jahren wurden zunehmend neoadjuvante und/oder perioperative Konzepte beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in diversen Studien untersucht. Bei Diagnosestellung ist nur ein kleiner Teil der Patienten primär resektabel (ca. 20%), wobei eine chirurgische Irresektabilität zumeist bei Gefäßinfiltrationen vorliegt. Aufgrund der frühen und hohen Rate an Fernmetastasen, die innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre auftreten, ist ein neoadjuvanter Ansatz sinnvoll. Ziel ist, die postoperative Metastasierung zu senken und nur diejenigen Patienten einer Operation zuzuführen, die nicht in kurzer Zeit eine Metastasierung erleiden. Diesen Patienten kann die belastende Resektion des Pankreas mit einer perioperativen Mortalität um bis zu 10% und Morbiditäten erspart werden. Die Evidenzlage aus prospektiv randomisierten Studien ist allerdings begrenzt. Es kommen sowohl **Chemotherapie**-Protokolle als auch kombinierte **Radio-/Chemotherapien** zum Einsatz. Aber auch die sequenzielle Chemotherapie, gefolgt von einer Radiotherapie und der Operation ist – wie auch der gleichzeitige Einsatz von Chemo- und Radiotherapie vor einer Resektion des Pankreas – derzeit Gegenstand von Studien. Bislang gibt es hier kein Standardvorgehen. Dabei finden sich zwischen den einzelnen Zentren und Behandlern erhebliche Unterschiede bei der Einschätzung der Vorgehensweise. Zu der komplexen Fragestellung des peri-operativen Vorgehens gab es interessante Beiträge auf dem ASCO-Kongress 2019.

Mittels einer Umfrage wurde in einer **internationalen Gruppe von Bauchspeicheldrüsenchirurgen** an High-Volume-Zentren untersucht, ob ein optimales chirurgisches Vorgehen für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom (LAPC) ausgemacht werden kann [3]. Dabei wurden sechs Patientenfälle mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (alle bereits R0-reseziert) beurteilt [3]. Hierzu wurden 150 Antworten aus vier

verschiedenen Kontinenten ausgewertet. Die Befragten hatten im Median 12 Jahre Erfahrung vorzuweisen. 75% der Befragten waren dabei im universitären Bereich tätig. 70% der Chirurgen empfahl bei den vorgestellten Fällen des LAPC die neoadjuvante Chemotherapie. Davon bevorzugten 62% der Chirurgen FOLFIRINOX. Allerdings variierte die Präferenz für die Dauer der neoadjuvanten Therapie stark: 39% empfahlen mindestens 2 Monate, 41% bevorzugten mindestens 4 Monate und 11% der Chirurgen befürworteten 6 Monate oder mehr. Auch die Frage einer Strahlentherapie beim LAPC wurde unterschiedlich beantwortet. Wenn bestrahlt werden sollte, dann empfahlen 41% der Befragten eine alleinige neoadjuvante Strahlentherapie und 51% der Experten eine Chemo-/Radiotherapie [3]. Mehrheitlich sahen die Chirurgen ein Alter von ≥ 80 Jahren und einem CA 19-9 von ≥ 1.000 U/ml als eine Kontraindikation für eine operative Exploration beim LAPC. Im Falle von oligometastatischen Situationen, die auf die Leber begrenzt sind, würden 32% der Pankreaschirurgen eher eine explorative Laparotomie anbieten. Ein operatives Vorgehen bei einer Oligometastasierung wurde für den Fall eines günstigen Ansprechens auf die vorgeschaltete neoadjuvante Therapie (Marker und Bildgebung) bei 32% erwogen. Zusammenfassend gab es unter erfahrenen Pankreaschirurgen an hochvolumigen Zentren erhebliche Unterschiede hinsichtlich des chirurgischen Managements beim LAPC. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von allgemein akzeptierten Kriterien zur Resektabilität bzw. dem perioperativen Management des LAPC. Die Patienten und ihre Onkologen sollten ermutigt werden, im Zweifel eine zweite chirurgische Meinung zum Vorgehen beim LAPC einzuholen.

Die Frage des Effektes einer **adjuvanten Therapie mit Gemcitabin** bzw. einer **neoadjuvanten Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX** wurde retrospektiv von der Ohio State University untersucht [30]. Beide Vergleichsgruppen waren somit primär unterschiedlich. Patienten, die adjuvant Gemcitabin erhielten, waren im Vorfeld als resektabel beurteilt worden. Hingegen wurden neoadjuvant mit modifiziertem FOLFIRINOX behandelte Patienten entweder vom lokalen Tumorboard als grenzwertig resektabel bezeichnet oder als nicht resektabel [30]. Insgesamt 111 Patienten erhielten adjuvant Gemcitabin (im Durchschnitt jeweils 5,5 Zyklen) und 52 Patienten erhielten ein neoadjuvantes, modifiziertes FOLFIRINOX-Schema (im Durchschnitt jeweils 3,5 Zyklen) [30]. Das 3-Jahres-Überleben (OS-Rate) betrug 46% in der Gruppe mit neoadjuvantischem modifiziertem FOLFIRINOX und 22% in der adjuvanten Gemcitabin-Gruppe ($p = 0,001$) [30]. Das mediane krankheitsfreie Überleben (DFS) betrug 18,6 Monate in der Gruppe mit neoadjuvantischem modifiziertem FOLFIRINOX und 12,0 Monate in der Gruppe mit adjuvantischem Gemcitabin ($HR = 0,63$; 95%-KI: 0,43–0,93; $p = 0,22$). Das DFS lag nach 3 Jahren bei 17% in der Gruppe mit neoadjuvantischem modifiziertem FOLFIRINOX und bei 11% in der Gruppe der Patienten, die adjuvant Gemcitabin erhalten hatten ($p = 0,02$). Beim Vergleich der pathologischen Resektate fand sich bei den Patienten, die mit mFOLFIRINOX vorbehandelt waren, ein statistisch gesehen ($p < 0,05$) niedrigeres Tumor-Grading, eine niedrigere Rate an perineuraler und lymphovaskulärer Invasion, ein niedrigeres pT-Stadium und ein niedrigeres pN-Stadium. Die Rate der R0-Resektionen war nach neoadjuvanter Therapie mit mFOLFIRINOX gegenüber den Patienten in der adjuvant mit Gemcitabin behandelten Gruppe höher, aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich (51,9% vs. 40,4%; $p = 0,2$) [30].

Die Arbeit von Satoi et al. untersuchte prospektiv randomisiert den Effekt von zwei neoadjuvanten Zyklen Gemcitabin in Kombination mit dem **Fluoropyrimidinderivat S-1** im Vergleich zur primären Resektion beim Pankreaskarzinom an 362 japanischen Patienten [4]. Postoperativ erhielten alle eine adjuvante Therapie mit S-1 über einen Zeitraum von sechs Monaten. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Rate an Nebenwirkungen, Resektionsraten, PFS, pN-Status und die Kinetik der Tumormarker. Das mediane Überleben betrug 36,7 Monate bei neoadjuvanter Therapie und 26,6 Monate bei primärer OP (HR = 0,72; p = 0,015). Die Resektionsraten betragen im experimentellen Arm 77% bzw. 72% bei primärer OP. Die Zahl an Tumor-positiven Lymphknoten war nach präoperativer Therapie signifikant niedriger (p < 0,01). Aus beiden Gruppen wurde keine perioperative Mortalität berichtet, allerdings wurde im präoperativen Arm eine Rate an AEs Grad 3 und 4 von 73% beschrieben, während postoperativ in den beiden Armen keine Unterschiede bzgl. der AEs zu beobachten waren. Verglichen mit der primären Resektion konnte in dem Arm mit neoadjuvanter Therapie das Auftreten von Lebermetastasen nach der Pankreasresektion signifikant reduziert werden (30,0% vs. 47,5%). Die Autoren schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass eine neoadjuvante Therapie mit zwei Zyklen Gemcitabin und S-1 zusammen mit einer postoperativen Therapie von sechs Monaten Dauer mit S-1 der alleinigen adjuvanten Behandlung mit S-1 bzgl. des Überlebens überlegen ist. Sie führen dies auf die bessere Kontrolle von subklinischen Lebermetastasen im Rahmen der neoadjuvanten Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zurück [4].

Die **JASPAC05-Phase-II-Studie** prüfte – als primäres Studienziel – multizentrisch und einarmig den neoadjuvanten Ansatz einer kombinierten **Radio-**(50,4 Gy in 28 Fraktionen)/**Chemotherapie mit S-1** (40 mg/m²/bid) beim LAPC (borderline resectable) hinsichtlich der R0-Resektionsrate [5]. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das OS und die Sicherheit. Von 52 Patienten waren nach einem zentralen Review 41 als Borderline-resektabel eingestuft worden. Die kombinierte Radio-/Chemotherapie wurde bei 50 Patienten komplettiert (96%). AEs Grad 3 und 4 wurden bei 43% der Patienten beobachtet. Die R0-Resektionsraten betragen 52% (95%-KI: 37,6–66,0) in Bezug auf die 52 eingeschlossenen Patienten bzw. 63% bei den initial Borderline-resektablen Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate, das mediane OS und das mediane PFS betragen 51% bzw. 25,8 und 6,7 Monate. Bei Borderline-resektablen Patienten lagen die 2-Jahres-Überlebensrate, das mediane OS und das mediane PFS bei 58% bzw. bei 30,8 und 10,4 Monaten [5]. In der japanischen Studie war die neoadjuvante kombinierte Radio-/Chemotherapie mit S1 durchführbar und mit hohen R0-Resektionsraten verbunden. Eine Phase-II/III-Studie, die dieses Konzept prüft, ist in Japan bereits vorbereitet.

Die **NEONAX Studie** der AIO prüft prospektiv den perioperativen Einsatz von Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel (Arm A: 2 Zyklen prä- und 4 Zyklen postoperativ, Arm B: 6 Zyklen adjuvant) bei primär resektablem Pankreaskarzinom [6]. Erste Daten zur Sicherheit wurden nach Einschluss von 48 der 166 geplanten Patienten vorgestellt. Die Resektion erfolgte bei 20 von 25 Patienten im Arm A (80%), verglichen mit 21 von 23 Patienten in Arm B (91,3%). Eine Resektabilität im neoadjuvanten Arm war in zwei Fällen aufgrund intraoperativer Lebermetastasen und in einem Fall wegen einer Cholestase nicht möglich. Die Rate an postoperativen Komplikationen war

vergleichbar (45% im Arm A und 42,8% im Arm B). Es gab bis zu Tag 60 nach der Operation in beiden Armen keinen Todesfall. Die häufigsten Nebenwirkungen in beiden Armen waren Neutropenie (16,7%), Müdigkeit (10,4%) und Infektionen (10,4 %) [6]. Diese erste Analyse der NEONAX-Studie zeigt, dass ein perioperatives Chemotherapiekonzept bei Patienten mit primär resektablen Patienten sicher durchführbar ist. Die AIO-Studie ist zwischenzeitlich fast komplett rekrutiert, sodass die Studienergebnisse in Kürze zu erwarten sind.

Die multizentrische Phase-II-Studie der **SWOG S1505** schloss Patienten mit primär resektablem Pankreaskarzinom ein (n = 147) [7]. Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen mit jeweils einer perioperativen Chemotherapie über je 12 Wochen prä- und postoperativ mit mFOLFIRINOX oder Gem/*nab*-Paclitaxel. Primäres Ziel war das 2-Jahres-Überleben. Laut dem zentralen radiologischen Review waren allerdings 42 Patienten wegen arterieller Beteiligung (n = 22) und/oder distanter Metastasierung (n = 28) nicht auswertbar. Von den 103 auswertbaren Patienten begannen 99 die präoperative Chemotherapie. Während des Beobachtungszeitraumes trat zudem ein septischer Todesfall auf. 76 der 99 Patienten wurden letztendlich operiert und bei 72 Patienten wurde schließlich auch die Resektion vorgenommen. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei der Therapieplanung klare Kriterien für das neoadjuvante Vorgehen notwendig sind – mit Unterstützung durch ein zentral geschultes radiologisches Reviewboard.

Fazit

- Unter erfahrenen Pankreaschirurgen an hochvolumigen Zentren gab es erhebliche Unterschiede hinsichtlich des chirurgischen Managements beim LAPC, was die Notwendigkeit von allgemein akzeptierten Kriterien zum perioperativen Management des LAPC unterstreicht.
- Patienten, die neoadjuvant mit modifiziertem FOLFIRINOX behandelt wurden, zeigten ein besseres 3-Jahres-Überleben als Patienten, die adjuvant mit Gemcitabin behandelt wurden.
- Eine neoadjuvante Therapie mit zwei Zyklen Gemcitabin und S-1 in Kombination mit einer postoperativen Therapie von sechs Monaten Dauer mit S-1 ist der alleinigen adjuvanten Behandlung mit S-1 bzgl. des Überlebens überlegen.
- In der japanischen JASPAC05-Phase-II-Studie erwies sich die neoadjuvante kombinierte Radio-/Chemotherapie mit S-1 gut durchführbar und war mit hohen R0-Resektionsraten verbunden.
- Die erste Analyse der NEONAX-Studie zeigt, dass ein perioperatives Chemotherapiekonzept bei Patienten auch in Deutschland mit primär resektablen Patienten gut durchführbar ist.
- Die Autoren schlussfolgerten aus der SWOG-Studie, dass bei der Therapieplanung klare Kriterien für das neoadjuvante Vorgehen notwendig sind – mit Unterstützung durch ein zentral geschultes radiologisches Reviewboard.

„Die vorgestellten Studien zur perioperativen Therapie zeigen, dass es beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom einen „unmet medical need“ gibt. Sowohl die japanischen JASPAC-Studien als auch die NEONAX-Studie zeigen eine erfreulich niedrige perioperative Mortalität, wovon die Studienpatienten profitierten. Die Behandlungsstrategie beim

Pankreaskarzinom befindet sich im Umbruch. Offen sind einheitliche Selektionskriterien, die optimale Sequenz einer Chemotherapie – ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie – und auch die optimale Dauer einer perioperativen Vor- und Nachbehandlung. Um diese offenen Probleme zu lösen, bedarf es interdisziplinärer, prospektiv angelegter neoadjuvanter Therapiestudien mit einer klaren Fragestellung. Dies unterstreichen die Daten vom ASCO 2019 eindrucksvoll.“ Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

❖ Neue Therapien und Methoden beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

TGFβ-Hemmer plus Checkpoint-Inhibitor

Pankreaskarzinome sind durch eine stark immunsuppressive Mikroumgebung gekennzeichnet. **Checkpoint-Inhibitoren** waren beim Pankreaskarzinom bisher wirkungslos. **TGFβ** gilt als stark immunsuppressives Zytokin. Die Hemmung des Signalwegs von TGFβ blockiert diese Suppression und soll adaptive Immunreaktionen aktivieren. Von daher erscheint eine Kombination aus TGFβ und PD-L1-Hemmung synergistisch, um eine Anti-Tumorreaktion beim Pankreaskarzinom zu erzielen. In einer Phase-1b-Dosis-Eskalation (**NCT02734160**) wurde zunächst die Kombination des TGFβ-Hemmers **Galunisertib** mit **Durvalumab** als PD-L1-Hemmer beim rezidivierten oder refraktären metastasierten Pankreaskarzinom untersucht [31]. Primäre Studienziele waren die Sicherheit und die Dosisfindung unter der Kombination von Galunisertib und Durvalumab [31]. Sekundäre Studienziele waren die Responderate (RR), das mediane PFS und das OS. Bei insgesamt 42 Patienten, davon 25 Frauen und 17 Männer, gab es nach der initialen Dosisexpansion keine limitierende Toxizität für Galunisertib bis zu einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich (bid) [31]. In dieser Gruppe fanden sich bei zwei Patienten AEs Grad ≥ 3 in Form von Leber-Toxizitäten (GPT- und GGT-Erhöhungen). Bei einem Patienten trat eine Neutropenie auf. In sieben von 32 Fällen wurde eine SD und in einem Fall eine PR beobachtet (Disease control rate von 25%). Das mediane PFS betrug 1,9 Monate (95%KI: 1,5–2,2), wobei das mediane OS noch nicht erreicht wurde (95%-KI: 3,6–NR). Aus Sicht der Autoren besitzt die Kombination aus TGFβ (Galunisertib) und Durvalumab ein akzeptables Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Die Aktivität dieser Immun-Kombination sollte bei Pankreaskarzinompatienten in der Zweit- und Drittlinie weiter untersucht werden.

Brachytherapie

In der Pilot-Studie **PanCO** wurde eine **Brachytherapie mit P-32-Mikropartikeln** beim LAPC untersucht. Die radioaktiven Mikropartikel wurden unter endosonographischer Führung (EUS) in den Pankreastumor eingesetzt [32]. Gleichzeitig erhielten die Patienten eine Chemotherapie entweder mit Gemcitabin/*nab*-Paclitaxel oder mit FOLFIRINOX. Das P-32 wurde in den Wochen 4 oder 5 mit einer absorbierten Dosis von 100 Gy – berechnet auf das Tumolvolumen – in den Tumor eingebracht. Von insgesamt 50 Studienpatienten (ITT) konnten bei 42 die Mikropartikel in den Tumor implantiert werden. Davon erhielten wiederum 20% FOLFIRINOX und 80% Gem/*nab*-Pac. AEs Grad ≥ 3 entwickelten 80% der Patienten. In 39,5% der Fälle waren dies hämatologische und in 30,4% gastrointestinale Nebenwirkungen. Die lokale DCR der nach Protokoll behandelten Patienten betrug 90% in Woche 16 (95%-KI: 77–97) und 71% (95%KI:

55–84) in Woche 24. Das Gesamtansprechen (ORR) der Studienpatienten lag bei 31%. Bis Woche 16 und bis Woche 24 konnte eine mediane Verkleinerung des Tumorumfangs um 38% bzw. um 27,5% erreicht werden. Zehn (24%) der Patienten konnten nach einer Wiederholung der Brachytherapie einer chirurgischen Resektion unterzogen werden. Bei acht Patienten gelang eine R0-Resektion [32].

Modulation des Glukokortikoid-Rezeptors (GR)

Die Aktivierung des Glukokortikoid-Rezeptors (GR) ist mit einer Resistenz gegenüber Chemotherapien (Chemotherapie-Resistenz [CTR]) assoziiert. **RELA** ist ein potenter **selektiver GR-Modulator**, der in Kombination mit Paclitaxel in präklinischen Modellen mit reduzierter CTR und verstärkter Tumoraktivität einhergeht.

Die Kombination aus RELA (100, 150 oder 200 mg) und *nab*-Paclitaxel (60, 80 oder 100 mg/m²) wurde bei 72 Patienten in der Last-line-Therapie bei verschiedenen soliden Tumoren in einer Phase-I-Studie untersucht – entweder intermittierend vor und nach oder gleichzeitig mit *nab*-Paclitaxel [33]. Dabei wurden beim Pankreaskarzinom bei drei Patienten eine PR und bei zwei Patienten eine SD (27–50 Wochen) beobachtet [33]. Es handelte sich dabei um Patienten, die unter einer Therapie zuletzt progredient waren. Grad-3-Neutropenien gehörten zu den Hauptnebenwirkungen (bis 19%) und bedurften einer prophylaktischen G-CSF-Gabe.

Mögliche prognostischer Biomarker beim Pankreaskarzinom

Bei der von Park et al. präsentierten Auswertung handelt es sich um eine prospektiv angelegte Datenbank mit genomischen Analysen von 461 Patienten, bei der auf somatische und auf Keimbahnmutationen hinsichtlich einer **HRD (homologous recombination deficiency)** untersucht wurde [34]. Dabei fand sich ein besseres Überleben bei angeborener HRD im Vergleich zur somatischen HRD – unabhängig davon, ob eine 1st-line Therapie platinhaltig war (s. Tab. 2). Allerdings bedarf es der weitergehenden Validierung von HRD als möglicher prognostischer Biomarker bei Keimbahnmutationen für die 1st-line-Therapie beim Pankreaskarzinom.

Überleben nach HRD-Status analog der Erstlinientherapie

(n)	Alle Therapien (461)			1L nicht-Platin (184)			1L Platin (277)		
	OS (M)	HR	p-Wert	OS (M)	HR	p-Wert	OS (M)	HR	p-Wert
Alle Patienten (461)	19,0	-	-	19,0	-	-	19,3	0,95	0,676
Keine gHRD (409)	18,2	0,54	0,003	18,8	0,74	0,419	17,9	0,47	0,004
HRD (52)	27,7			24,3			NR		
Keine sHRD (419)	18,3	0,92	0,670	18,2	0,68	0,252	18,3	1,12	0,666
sHRD (42)	21,5			23,8			20,6		

1L = first line; gHRD = Keimbahnmutation HRD; HR = Hazard Ratio; HRD = Homologes Rekombinationsdefizit; NR = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; sHRD = somatische HRD-Mutation

Tab. 2: Überleben nach HRD-Status analog der Erstlinientherapie. gHRD = Keimbahnmutation HRD, sHRD = somatische HRD-Mutation (mod. nach [34]).

Keimbahnmutationen beim Pankreaskarzinom

Die Arbeit von Taherian et al. analysierte Patienten mit Pankreaskarzinomen im Zeitraum von 2013 bis 2018 auf **Keimbahnmutationen** (Assay mit 25–29 Genen bei n = 1.676) [35]. Bei insgesamt 12,6% (212/1.676) der Patienten mit Pankreaskarzinom wurde entweder eine somatische Mutation oder eine Keimbahnmutation gefunden. Am häufigsten lag eine BRCA2-Mutation (3,8%), gefolgt von ATM- (2,7%) und PALB2-Mutationen (1,2%) vor. Es fanden sich mehr Mutationen bei Pankreaskarzinomen mit positiver Familienanamnese (bei > 2 Verwandten mit Pankreaskarzinom in 15,1%) und einer Krebserkrankung in der eigenen Vorgeschichte. Dies war allerdings unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung.

Zirkulierende methylierte Tumor-DNA als potentieller prognostischer Marker beim metastasierten Pankreaskarzinom

Der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA gilt weiterhin als ein negativer Biomarker und wurde in 2 Phase-II-Studien der PRODIGE-Arbeitsgruppe analysiert, um den prognostischen Wert der zirkulierenden Tumor- (ct-)DNA beim metastasierten Pankreaskarzinom abzuschätzen [36]. In der Arbeit von Pietrasz et al. wurden bei 330 Patienten Plasmaproben aus diesen beiden Studien vor Einleitung einer Chemotherapie gewonnen [37]. Diese wurden auf ct-DNA mit Hilfe von zwei spezifischen Markern mittels PCR quantifiziert und anschließend prospektiv mit dem PFS und OS korreliert. Der Nachweis von ct-DNA zeigte sich als ein starker unabhängiger prognostischer Faktor bei metastasiertem Pankreaskarzinom. Eine Stratifikation von Patienten nach ct-DNA-Status ist für weitere randomisierte Studien zu diskutieren [37].

Fazit

- Die Kombination aus TGF β (Galunisertib) und Durvalumab besitzt – laut den Autoren – ein akzeptables Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Die Aktivität dieser Immun-Kombination sollte bei Pankreaskarzinompatienten in der Zweit- und Drittlinie weiter untersucht werden.
- Der Einsatz der EUS-gesteuerten Brachytherapie mit radioaktivem P-32 ist möglich. Sie weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, wenn sie in Kombination mit einer Erstlinien-Chemotherapie für LAPC-Patienten eingesetzt wird.
- Bei angeborener HRD konnte ein besseres Überleben gezeigt werden – unabhängig davon, ob eine 1st-line-Therapie im Vergleich zu somatischen HRD-Mutationen platinhaltig war.
- Der Nachweis von ct-DNA war ein starker unabhängiger prognostischer Faktor bei metastasiertem Pankreaskarzinom. Eine Stratifikation von Patienten nach ct-DNA-Status ist für weitere randomisierte Studien zu diskutieren.

„Der Einsatz von Immuntherapien beim metastasierten Pankreaskarzinom hat enttäuscht. Das metastasierte Pankreaskarzinom ist bisher ein immunologisch kalter Tumor. Wenn es gelingt, das Immunsystem bei Pankreaskarzinompatienten wieder zu aktivieren, wäre dies ein großer Fortschritt. Immuntherapeutische Konzepte werden mit verschiedenen Konzepten beim metastasierten Pankreaskarzinom verfolgt. Fortgeschritten ist die SEQUOIA-Studie (Phase III NCT02923921), die fast vollständig rekrutiert, aber noch nicht abgeschlossen ist. Hierin wird die

subkutane Gabe von peg-IL10 zu FOLFOX mit FOLFOX allein in der 2nd-line-Therapie nach Gemcitabin verglichen (Ergebnisse werden 2020 erwartet). Die lokale Applikation von P-32 erscheint interessant. Aufgrund des großen Aufwands bleibt sie speziell ausgerüsteten Zentren vorbehalten, vorausgesetzt, dass weitere positive Studien die Ergebnisse des Pilotprojektes bestätigen können.“ Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

❖ Quellen

1. Tempero MA et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. Presented at Oral Abstract Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago, abstract 4000
2. Vadhan-Raj S et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: Results from a prespecified subgroup analysis of the CASSINI study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4016).
3. Reames BN et al. Variation in the surgical management of locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4122).
4. Satoi S et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable pancreatic cancer (randomized phase II/III trial; Prep-02/JSAP-05). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4126)
5. Takahashi S et al. Final results of JASPAC05: Phase II trial of neoadjuvant S-1 and concurrent radiotherapy followed by surgery in borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4127)
6. Uhl W et al. NEONAX trial: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer, a phase II study of the AIO pancreatic cancer group (AIO-PAK-0313)—Safety interim analysis. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4128)
7. Sohal D et al. SWOG S1505: Initial findings on eligibility and neoadjuvant chemotherapy experience with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for resectable pancreatic adenocarcinoma. Presented at Poster Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago, Abstract 4137.
8. Hill JS et al. A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1802-1807.
9. Kindler HL et al. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (pts) with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. Presented at Plenary Session: Plenary Session Including the Distinguished Achievement Award and Science of Oncology Award Lecture, ASCO 2019, Chicago, Abstract LBA4.
10. Motoi F et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 190-194.
11. Ettrich TJ et al. Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer - the NEONAX trial (AIO-PAK-0313), a prospective, randomized, controlled, phase II study of the AIO pancreatic cancer group. *BMC Cancer* 2018; 18: 1298.
12. Conroy T et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406.
13. Reni M et al. A randomised phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine with or without capecitabine and cisplatin in locally advanced or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2018; 102: 95-102.
14. Sinn M et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3330-3337.
15. 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.
16. Uesaka K et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388: 248-257.
17. Hammel P et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1844-1853.
18. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-1481.
19. Neoptolemos JP et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 147-156.
20. Heinrich S et al. Adjuvant gemcitabine versus NEOadjuvant gemcitabine/oxaliplatin plus adjuvant gemcitabine in resectable pancreatic cancer: a randomized multicenter phase III study (NEOPAC study). *BMC Cancer* 2011; 11: 346.

21. Regine WF et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1319-1326.
22. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
23. Golan T et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019.
24. Seeber A et al. Association of BRCA-mutant pancreatic cancer with high tumor mutational burden (TMB) and higher PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4133)
25. Chiorean EG et al. Randomized phase II study of second-line modified FOLFIRI with PARP inhibitor ABT-888 (Veliparib) (NSC-737664) versus FOLFIRI in metastatic pancreatic cancer (mPC): SWOG S1513. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4014).
26. Pishvaian MJ et al. Final report of a phase I/II study of veliparib (Vel) in combination with 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPDAC). Presented at Poster Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago, Abstract 4015.
27. Reiss KA et al. A randomized phase II trial of niraparib plus either nivolumab or ipilimumab in patients with advanced pancreatic cancer whose cancer has not progressed on platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr TPS4161).
28. Pelzer U et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2028-2034.
29. Khorana AA et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720-728.
30. Wolfe AR et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus adjuvant gemcitabine in pancreatic cancer. Presented at Poster Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago, Abstract 4123.
31. Melisi D et al. A phase Ib dose-escalation and cohort-expansion study of safety and activity of the transforming growth factor (TGF) β receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4124).
32. Ross PJ et al. PanCO: An open-label, single-arm pilot study of phosphorus-32 (P-32; Oncosil) microparticles in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma (LAPC) in combination with FOLFIRINOX or gemcitabine + nab-paclitaxel (GNP) chemotherapies. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4125)
33. Munster PN et al. Relacorilant (RELA) with nab-paclitaxel (NP): Safety and activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and ovarian cancer (OvCA). Presented at Poster Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago, Abstract 4130.
34. Park W et al. Homologous recombination deficiency (HRD): A biomarker for first-line (1L) platinum in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4132).
35. Taherian N et al. Hereditary cancer genetic testing among patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4134).
36. Bidard FC et al. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Detection in Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Ancillary Study to the Unicancer Prodige-14 Trial. *Cells* 2019; 8.
37. Pietrasz D et al. Methylated circulating tumor DNA (Met-DNA) as an independent prognostic factor in metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPAC) patients. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4136).

- Bildnachweis: „Chicago City. Chicago downtown and Chicago River with bridges during sunny day.“: © lucky-photo/Adobe

NSCLC: neue Erkenntnisse zur Behandlung in allen Krankheitsstadien vom ASCO-Kongress 2019

PD Dr. med. Florian Fuchs, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen



Durch die Einführung der Chemo-Immun-Kombinationstherapie in die Behandlungsroutine kam es in den vergangenen 18 Monaten zu rasanten Fortschritten bei der Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC). Beim diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden Updates der Studien

KEYNOTE-189, KEYNOTE-001 und IMpower-150 präsentiert, die den Stellenwert der bereits etablierten Behandlungskonzepte bestätigen. Weiterhin sprechen frühe Ergebnisse mehrerer Studien dafür, dass die Immuntherapie auch in frühen Tumorstadien einen wichtigen Stellenwert bekommen wird – mit oder ohne Chemotherapie als neoadjuvantes Therapiekonzept. Die präoperative Gabe sowohl von Atezolizumab als auch von Nivolumab/Ipilimumab zeigte eine vielversprechende Wirkung. Besondere Aufmerksamkeit erweckte eine retrospektive Studie, die Hinweise darauf erbrachte, dass das Vorliegen einer STK11- und/oder KEAP1-Mutation zu einem Wirkverlust einer Immuntherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie führen kann. Diese Ergebnisse müssen kritisch gewürdigt und prospektiv bestätigt werden. Für die Therapie des NSCLC mit aktivierender Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) wurden die Ergebnisse von 2 Phase-III-Studien präsentiert. In der RELAY-Studie erbrachte die Kombination von Erlotinib und Ramucirumab eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) im Vergleich zur Monotherapie mit Erlotinib. Die Kombination von Gefitinib mit einer platinbasierten Chemotherapie erbrachte ebenfalls verglichen mit einer Gefitinib-Monotherapie eine Steigerung des PFS. Bei beiden Studien stehen reife Gesamtüberlebensdaten noch aus. Schließlich ergibt sich aus den Ergebnissen verschiedener Studien in frühen Phasen eine hoffnungsvolle Perspektive für Patienten mit Progress unter EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI), mit einer RET-Fusion oder mit MET-Exon-14-Mutation.

❖ Neoadjuvante Immuntherapie beim NSCLC im operablen Stadium

In den beiden Phase-II-Studien **LCMC3** [1] und **NEOSTAR** [2] erhielten Patienten präoperativ eine Immuntherapie. Der primäre Studienendpunkt war jeweils das Ausmaß des pathologischen Ansprechens im Resektat und im Besonderen die „major pathologic response“ (MPR), bei der definitionsgemäß der Anteil vitaler Tumorzellen im Resektat nach einer Vorbehandlung unter 10% liegt [3]. In der LCMC3-Studie erhielten die Patienten 2 Dosen des PD-L1-Antikörpers Atezolizumab. 90 von 101 Patienten konnten danach reseziert werden. Dabei lag die MPR bei 19%. 5% hatten eine pathologische Vollremission. Dagegen erfolgte in der NEOSTAR-Studie die

neoadjuvante Therapie mit je einem Zyklus Nivolumab (3 mg/kg an Tag 1, 8, 15) ohne (N) oder mit (NI) Ipilimumab (1 mg/kg an Tag 1). Bei 44 Patienten zeigte sich eine MPR bei 17% (N) beziehungsweise 33% (NI) der Patienten sowie eine pathologische Vollremission bei 9% (N) beziehungsweise 29% (NI) der Patienten im Resektat. Auch wenn diese Ergebnisse vielversprechend sind, so stellt das Fehlen von Rezidivraten und Gesamtüberlebenszeiten eine wesentliche Limitation dar. Daher darf die neoadjuvante Immuntherapie noch nicht als Routineoption angesehen werden.

Fazit

- Die neoadjuvante Immuntherapie wurde in beiden Studien gut vertragen und ist eine vielversprechende Therapieoption in frühen Stadien des NSCLC.
- In einer weiteren Studie [4] fand sich bei 41 Patienten im resektablen Stadium IIIA nach einer Chemo-Immun-Kombinationstherapie mit Nivolumab, Paclitaxel und Carboplatin eine MPR von 85%. Aktuell laufen mehrere Phase-III-Studien, in denen der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie in Kombination mit einer Chemotherapie geprüft wird.
- In einzelnen Fällen kam es unter einer Immuntherapie im PET-CT zu einer scheinbaren Progression in mediastinalen Lymphknoten, die sich aber histologisch als granulomatöse Entzündung erwies. Die konventionellen radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren scheinen hier nur bedingt aussagekräftig zu sein.

“Nachdem die Immuntherapie mit und ohne Chemotherapie im Stadium IV des NSCLC zu einer Standardtherapieoption geworden ist und auch im Stadium III nach einer Radiochemotherapie für PD-L1-positive Patienten eine erhebliche Verbesserung der Prognose bewirkt, ergeben sich nun äußerst konsistente Hinweise darauf, dass auch Patienten mit resektablen Lungenkarzinomen von einer neoadjuvanten Immuntherapie profitieren.” *PD Dr. med. Florian Fuchs*

❖ Update der Immun-Chemo-Kombinationstherapie beim metastasierten NSCLC

Seit mehr als 2 Jahren ist die Monoimmuntherapie mit Pembrolizumab als Erstlinientherapieoption bei Patienten mit einer PD-L1-Expression über 50% zugelassen. Seit Herbst 2018 gilt die Zulassung auch in der Kombination mit einem Platinderivat und Pemetrexed bei allen Adenokarzinomen. Ergänzt wird das therapeutische Repertoire durch die Kombination aus Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Atezolizumab, die sich vor allem bei Patienten mit Lebermetastasen oder EGFR-Mutation als besonders effektiv erwiesen hat. Auf dem ASCO-Kongress 2019 wurden nun Updates der entsprechenden Zulassungsstudien und der **KEYNOTE-001**-Studie präsentiert.

KEYNOTE-001 – die Mutter aller Pembrolizumab-Studien

Die Ergebnisse der Phase-Ib-Studie **KEYNOTE-001** wurden erstmals 2015 veröffentlicht [5]. Sie lieferte unter anderem die Idee für eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Erstlinie. Nun wurden 5-Jahres-Überlebensdaten präsentiert [6]. Bei vorbehandelten Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 25,0%. Bei therapienaiven

Patienten lag sie bei 29,6%. Die mittlere Überlebenszeit betrug 15,4 Monate beziehungsweise 35,4 Monate. Zwischen dem 3. und 5. Therapiejahr kam es nicht mehr zu einer relevanten Zunahme von Nebenwirkungen. 60 von initial 550 Patienten erhielten mindestens 2 Jahre Pembrolizumab. Von diesen lebten nach 5 Jahren noch 46 Patienten (76,7%).

KEYNOTE-189 – bestätigte Wirksamkeit bei längerem Follow-up

In der Studie **KEYNOTE-189** wurde die erste zugelassene Chemo-Immun-Kombinationstherapie mit Pemetrexed, Carboplatin und Pembrolizumab bei Adenokarzinomen der Lunge im Stadium IV evaluiert [7]. In der initialen Ergebnispräsentation war die mittlere Nachbeobachtungszeit mit 10,5 Monaten relativ kurz. Diese lag in dem aktuell präsentierten Update nun bei 23,1 Monaten [8]. Es zeigte sich weiterhin ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (9,0 versus 4,9 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,48) und Gesamtüberleben (22,0 versus 10,7 Monate; HR 0,56). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag unter der Dreifachkombination bei 45,5% im Gegensatz zu 29,9% unter der Platindoublette. Als weiterer Endpunkt wurde das „PFS2“ vorgestellt, also die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression unter der 2. Therapielinie. Diese lässt insbesondere Rückschlüsse auf die Effektivität eines Cross-overs zu, also hier auf die Gabe von Pembrolizumab im Kontrollarm in der Zweitlinientherapie. Diese war mit 17,0 versus 9,0 Monaten (HR 0,49) im Pembrolizumab-haltigen Studienarm deutlich verbessert und zwar mit konsistentem Signal zugunsten der Dreifachkombination, unabhängig vom PD-L1-Status in der Subgruppenanalyse.

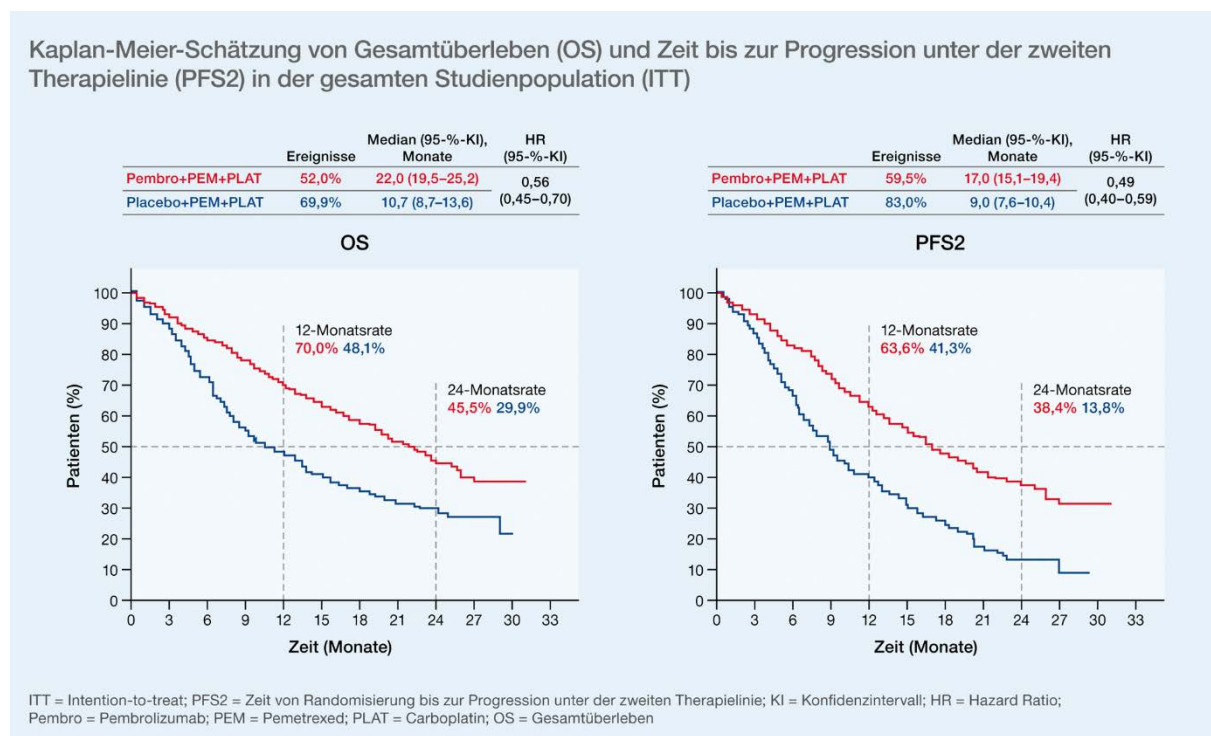


Abb. 1: Ergebnisse der KEYNOTE-189-Studie zur Chemo-Immun-Kombinationstherapie mit Pemetrexed, Carboplatin und Pembrolizumab bei Adenokarzinomen der Lunge im Stadium IV (modifiziert nach [8])

IMpower-150 – Fokus auf Lebermetastasen

Die Studie **IMpower-150** evaluierte die inzwischen auch zugelassene Vierfachkombinationstherapie mit Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab und Atezolizumab. Jetzt wurden aktualisierte Effektivitätsdaten bei Patienten mit Lebermetastasen vorgestellt [9]. Diese waren auch einer der Stratifizierungsfaktoren der Studie. Das PFS von 8,2 versus 5,4 Monaten (HR 0,41) und das Gesamtüberleben von 13,3 versus 9,4 Monaten (HR 0,52) jeweils gegenüber einer Dreifachkombination ohne Atezolizumab bestätigte die initialen Ergebnisse. Dies unterstreicht den Stellenwert der Vierfachkombinationstherapie bei Patienten mit Lebermetastasen.

Fazit

- Die aktualisierten Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert der Immuntherapie in Kombination mit einer Platindoublette in der Erstlinientherapie beim NSCLC.
- Bei bestimmten Subgruppen, wie bei Patienten mit Lebermetastasen, zeigt sich die konsistente Wirksamkeit einer Vierfachkombinationstherapie.
- Die Langzeitergebnisse der Studie **KEYNOTE-001** bestätigen den Stellenwert einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$.

“Die Chemo-Immun-Kombinationstherapie ist aus dem Therapiealltag nicht mehr wegzudenken. Die Monotherapie mit Pembrolizumab bei hoher PD-L1-Expression bleibt bei diesen Patienten weiterhin eine im Wesentlichen gleichwertige Alternative. Nur noch wenige Patienten bekommen wegen Kontraindikationen keine Immuntherapie beim metastasierten NSCLC.” *PD Dr. med. Florian Fuchs*

❖ STK11-Mutation – ein neuer negativ prädiktiver Marker?

In einer aktuellen retrospektiven, multizentrischen, internationalen Studie [10] wurde die Bedeutung einer STK11-Mutation hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab als Teil einer Chemo-Immun-Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin und Pemetrexed untersucht. Diese Mutation lag bei 117 von 452 Patienten vor, die mit der Dreifachtherapie behandelt wurden. Weiterhin hatten 14 Patienten eine KEAP1-Mutation, der eine vergleichbare Bedeutung zugesprochen wird. Lag eine der beiden Mutationen vor, führte dies zu einer Halbierung der mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von 20,4 auf 10,6 Monate (HR 2,0). Bei diesen Patienten zeigte sich bei Behandlung mit Cis- oder Carboplatin und Pemetrexed in Kombination mit Pembrolizumab eine ähnliche mittlere Überlebenszeit wie ohne Pembrolizumab (10,7 versus 9,9 Monate; HR 0,99). Dies spricht für eine Ineffektivität von Pembrolizumab bei einem entsprechenden Mutationsstatus.

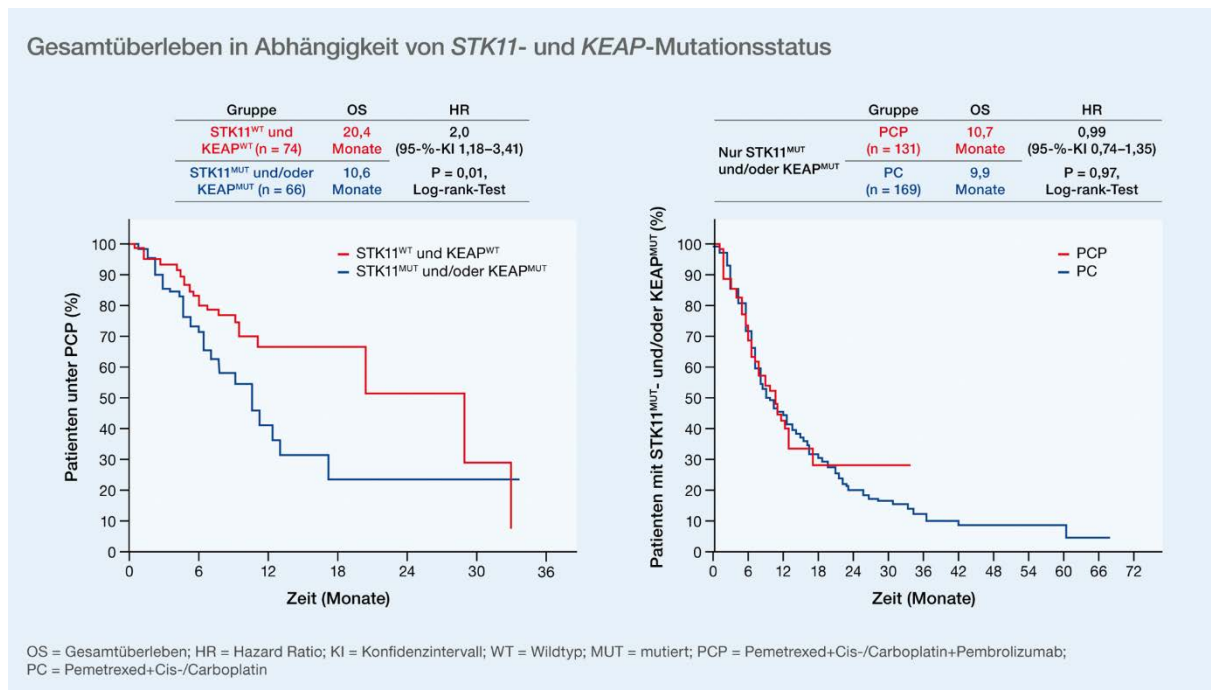


Abb. 2: Negative Auswirkung einer *STK11*- oder *KEAP*-Mutation auf die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (modifiziert nach [10])

Fazit

- Bei fast 29% der Patienten lag eine Mutation vor, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab in der Kombination mit einer Platindoublette ungünstig beeinflussen könnte.
- Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Pembrolizumab lassen die vorgestellten Daten nicht zu.
- Der retrospektive Charakter der Studie stellt eine wesentliche Limitation dar. Dennoch sprechen die Ergebnisse für einen relevanten negativ prädiktiven Einfluss einer *STK11*- oder *KEAP1*-Mutation.
- Die Ergebnisse der Studie unterstreichen den Stellenwert einer breiten molekularpathologischen Diagnostik beim metastasierten NSCLC – jenseits der Suche nach etablierten Treibermutationen wie der des *EGF*-Rezeptors.
- Der Stellenwert einer *STK11*-Mutation muss prospektiv untersucht werden.

“Wir müssen die Ergebnisse dieser Studie sehr ernst nehmen, auch wenn man daraus sicher noch nicht ableiten kann, dass ein Patient mit einer *STK11*-Mutation keinesfalls eine Immuntherapie erhalten darf. Hier muss eine prospektive Bestätigung der Ergebnisse abgewartet werden. Ebenso ist eine unkritische Übertragung auf die Wirksamkeit einer Immunmonotherapie nicht ohne Weiteres möglich.” PD Dr. med. Florian Fuchs

❖ Zielgerichtete Therapie des NSCLC mit Treibermutation

Der Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) ist bei NSCLC-Patienten mit Treibermutation die Therapie der Wahl. Zugelassene Substanzen stehen für Mutationen am EGFR- und BRAF-Gen sowie bei ALK- und ROS1-Translokation zur Verfügung. Sie sind in ihrer Effektivität einer Chemotherapie überlegen. Darüber hinaus kann bei einer MET-Exon-14-Mutation Crizotinib angewendet werden. Allerdings ist die Substanz hierfür nicht zugelassen. Nicht in jedem Fall steht bei einem Progress eine Sequenztherapie mit einem anderen TKI zur Verfügung. Auf dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden verschiedene Konzepte und Substanzen vorgestellt, um eine Verbesserung der Therapie bei EGFR-Mutation zu erreichen.

Kombinationstherapien in der Erstlinientherapie bei EGFR-Mutation

In der Phase-III-Studie **RELAY** [11] wurde bei 449 Patienten mit aktivierender Mutation am EGF-Rezeptor (Exon 19 del oder Exon 21 L858R) untersucht, ob die Kombination von Erlotinib und dem VEGFR2-Antikörper Ramucirumab (ER) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Erlotinib (E) einen Vorteil erbringt. Dabei konnte unter ER eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 12,4 auf 19,4 Monate beobachtet werden (HR 0,59, Abbildung 3). In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein konsistentes Bild für einen Vorteil der ER-Kombinationstherapie. Insbesondere zeigten sich keine Unterschiede beim Ergebnis in Abhängigkeit vom Mutationstyp. Ansprechrate (ER 76,3% versus E 74,7%) und Krankheitskontrollrate (circa 95%) unterschieden sich nicht zwischen den beiden Studienarmen. Die Dauer des Ansprechens war jedoch unter ER mit 18,0 Monaten deutlich länger als unter E mit 11,1 Monaten (HR 0,62). Sowohl für das PFS2 als auch das Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen der Median noch nicht erreicht. Im Progress konnte in beiden Studienarmen eine vergleichbare Rate an T790M-Mutationen nachgewiesen werden (ER 43%, E 47%). Unter ER zeigten sich mehr unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 als unter E (72% versus 54%). Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen aber dem bekannten Toxizitätsprofil der Einzelsubstanzen. Auch wenn diese Ergebnisse zunächst vielversprechend erscheinen, müssen für eine abschließende Bewertung dieser Therapieoption noch reife Daten für das Gesamtüberleben vorliegen. In der Studie JO25567 zeigte sich für die Kombination aus Erlotinib und Bevacizumab (VEGF-Antikörper) ebenfalls ein besseres PFS (Abbildung 4) [12]. Das Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen jedoch mit circa 47 Monaten nahezu identisch [13].

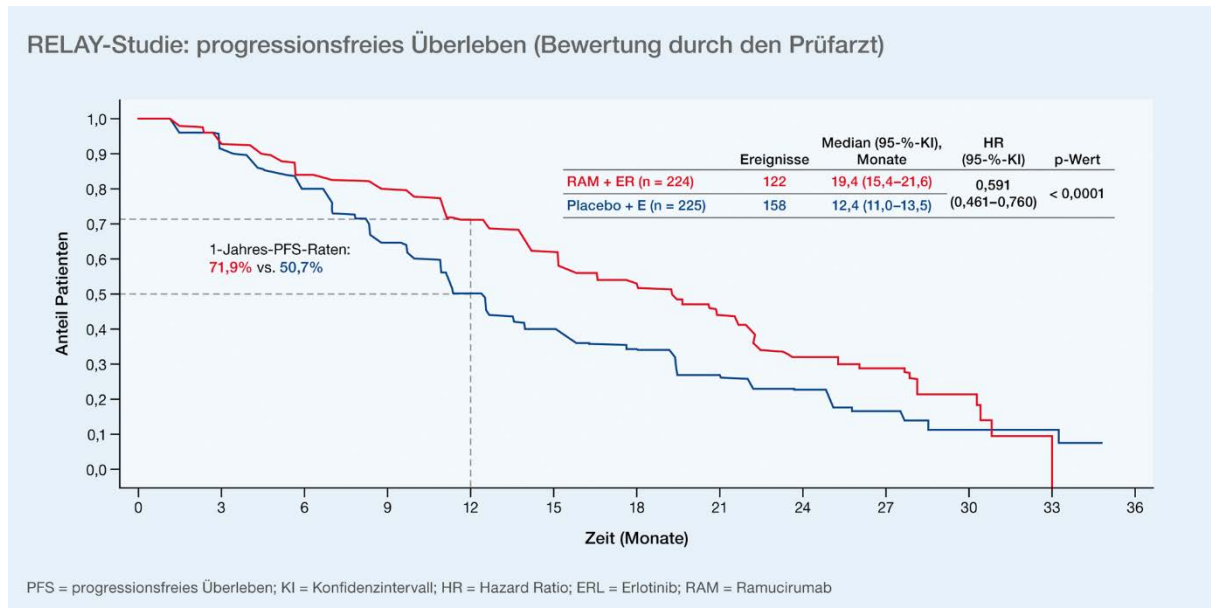


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation unter einer Therapie mit Erlotinib+Ramucirumab im Vergleich mit einer Erlotinib-Monotherapie (modifiziert nach [11])

In einer monozentrischen indischen Phase-III-Studie [14] des Tata Memorial Center (Mumbai) erhielten 350 Patienten mit EGFR-Mutation Gefitinib (Gef) sowie im experimentellen Studienarm zusätzlich eine Chemotherapie mit Carboplatin und Pemetrexed (GefC). Bereits vor einem Jahr wurde das gleiche Konzept in der japanischen Studie NEJ009 [15] erfolgreich untersucht. Nicht überraschend zeigte sich auch in der aktuellen indischen Studie ein Vorteil. Das PFS lag für die Chemo-TKI-Kombination bei 16 Monaten versus 8 Monate im Kontrollarm (HR 0,51). Ungewöhnlich ist der hohe Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS 2 (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = Performance-Status) von 21% (GefC) und 22% (Gef), was die niedrigeren Werte für das PFS beispielsweise im Vergleich zur NEJ009-Studie erklären kann. Die Ergebnisse sind dadurch möglicherweise eher auf die Alltagssituation übertragbar, in der regelhaft auch Patienten mit EGFR-Mutation und ECOG-PS 2 mit einem TKI behandelt werden. Unter GefC kam es erwartungsgemäß zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen.

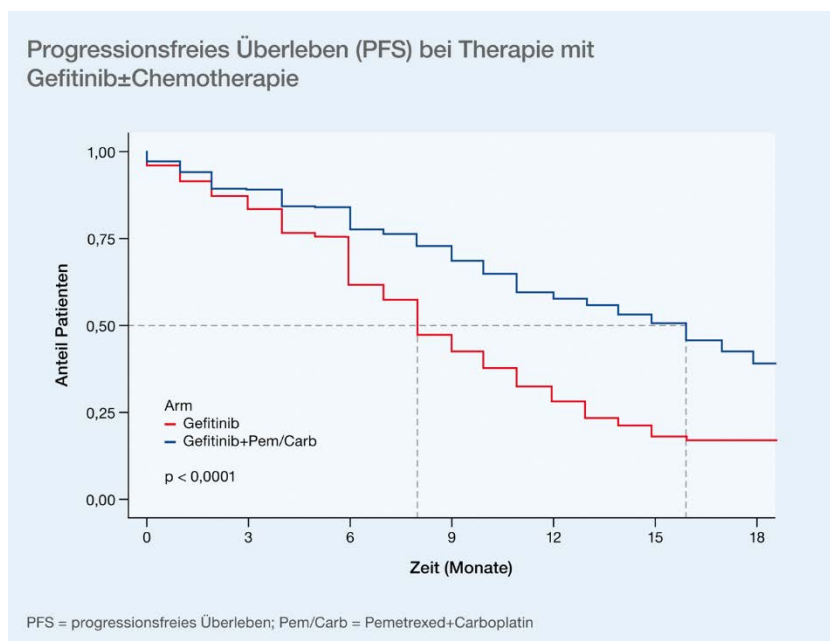


Abb. 4: Progressionsfreies Überleben von Patienten mit EGFR-Mutation unter einer Therapie mit Gefitinib mit oder ohne Chemotherapie (modifiziert nach [14])

Neue Therapieoptionen bei EGFR-Mutation nach Progression

In 2 Phase-I-Studien wurden Vertreter neuer Wirkstoffklassen in ihrer Effektivität bei primärer oder sekundärer Resistenz gegen einen EGFR-TKI evaluiert. Der biphasische, gegen EGFR und cMET gerichtete Antikörper JNJ-372 zeigte bei 108 Patienten mit EGFR-Mutation und einem Progress unter einer Therapie mit einem TKI der 3. Generation oder einer primären Resistenz durch eine Exon-20-Insertionsmutation eine Ansprechrates von 30% bei hoher Krankheitskontrolle. Gleichzeitig zeigte sich ein sehr günstiges Sicherheitsprofil (\geq Grad 3 -Ereignisrate von 9%) [16]. Mit dem gegen HER3 gerichteten Antikörperkonjugat U3-1402 konnte bei 23 Patienten mit T790M-negativem Progress unter TKI der ersten oder 2. Generation oder mit Progress unter Osimertinib eine Krankheitskontrolle erreicht werden. Als wichtigste Nebenwirkung kam es bei mehr als 20% der Patienten zu einer Thrombopenie \geq Grad 3 [17].

Therapie des NSCLC mit MET-Exon-14-Mutation

Die MET-Exon-14-Mutation gehört zu den bekannten behandelbaren Treibermutationen, für die es keine zugelassenen Wirkstoffe gibt. Ihre Häufigkeit wird mit 3–4% aller Patienten mit NSCLC eingeschätzt. Crizotinib zeigt zwar eine antitumorale Aktivität, wegen des seltenen Vorkommens der Mutation konnten bislang keine großen, kontrollierten Phase-III-Studien realisiert werden. Beim diesjährigen ASCO-Kongress wurden die Ergebnisse der GEOMETRY-mono-1-Studie [18] und der VISION-Studie [19] vorgestellt. In der GEOMETRY-Studie zeigte sich mit dem TKI Capmatinib bei 97 Patienten eine Ansprechrates von 41% und eine Krankheitskontrollrate von 78%. In der VISION-Studie lag die Ansprechrates mit dem TKI Tepotinib bei 51 von insgesamt 87 Patienten, bei denen die Mutation im Gewebe nachgewiesen werden konnte, bei 45%. Die Krankheitskontrollrate lag bei 72%. Wurde die Mutation in der Liquid Biopsy nachgewiesen ($n=48/87$), waren die Ergebnisse vergleichbar. Das PFS lag bei circa 10 Monaten. Beide Substanzen hatten ein vertretbares Toxizitätsprofil. Häufigste Nebenwirkung waren jeweils periphere Ödeme.

RET-Fusion

Schließlich wurden für die RET-Fusion, eine genetische Alteration mit einer Häufigkeit von 1–2% beim NSCLC, die Ergebnisse der ARROW-Studie vorgestellt [20]. Hier wurde die Substanz BLU-667 bei 48 Patienten getestet. Die Ansprechrate lag bei 58%, die Krankheitskontrollrate bei 96%. Bemerkenswert war, dass die Wirksamkeit unabhängig von einer Vortherapie mit einem Checkpointinhibitor oder dem Vorliegen von Hirnmetastasen gesehen werden konnte. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie und Blutdruckerhöhung.

Fazit

- Eine Optimierung der Erstlinientherapie beim *EGFR*-mutierten NSCLC sollte sich im Gesamtüberleben widerspiegeln. Während die Ergebnisse der **RELAY-Studie** eher zurückhaltend eingeordnet werden sollten, stellt die Kombination aus Chemotherapie und *EGFR*-TKI eine offensichtlich sinnvolle Therapievariante dar. Sie findet nun durch die Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie Unterstützung, auch wenn die kombinierte Toxizität eine wesentliche Limitation darstellt.
- Die Entwicklung von gezielten Ansätzen zur Behandlung von progredienten *EGFR*-mutierten Tumoren jenseits der *T790M*-Mutation ist von großer Dringlichkeit. Die aktuell vorgestellten Ansätze erscheinen vielversprechend.
- Das Spektrum von genetischen Alterationen, die zielgerichtet behandelt werden können, wächst. Es ist daher zu hoffen, dass Substanzen wie Capmatinib, Tepotinib oder BLU-667 einen raschen Zulassungsprozess durchlaufen. Die Forderung von randomisierten und kontrollierten Studien ist aufgrund der Seltenheit der einzelnen Mutationen illusorisch.
- Ohne eine konsequente molekularpathologische Diagnostik unter Einbeziehung eines breiten Spektrums an potenziell behandelbaren Treibermutationen bleibt Patienten mit NSCLC der Zugang zu therapeutischen Innovationen verschlossen.

“Bei der Therapie von Patienten mit Treibermutation geht es weiter. Entweder durch die Verfügbarkeit von Medikamenten für bislang noch nicht behandelbare Mutationen oder durch neue Konzepte zur Therapieoptimierung, zum Beispiel durch die Kombination aus TKI und Chemotherapie. Grundvoraussetzung ist jedoch die molekularpathologische Testung im Stadium IV, von deren konsequentem und umfänglichem Einsatz immer mehr Patienten profitieren werden.” PD Dr. med. Florian Fuchs

❖ Quellen

1. Kwiatkowski DJ et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers, ASCO 2019, Chicago, abstract 8503.
2. Cascone T et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers, ASCO 2019, Chicago, abstract 8504.
3. Pataer A et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 825-832.

4. Provencio M et al. NEO-adjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of STAGE IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study—Final data of patients who underwent surgical assessment. Presented at Poster Discussion Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers, ASCO 2019, Chicago, abstract 8509.
 5. Garon EB et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-2028.
 6. Garon EB et al. Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001. Presented at Poster Discussion Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract LBA9015.
 7. Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092.
 8. Gadgeel SM et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. Presented at Poster Discussion Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract 9013.
 9. Socinski MA et al. IMpower150: Analysis of efficacy in patients (pts) with liver metastases (mets). Presented at Poster Discussion Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract 9012.
 10. Skoulidis F et al. Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. Presented at Clinical Science Symposium: Fine-Tuning Checkpoint Inhibition: Biomarkers of Response and Resistance, ASCO 2019, Chicago, abstract 102.
 11. Nakagawa K et al. RELAY: A multinational, double-blind, randomized Phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract 9000.
 12. 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.
 13. 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).
 14. Noronha V et al. Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C). Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract 9001.
 15. Nakamura A et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9005).
 16. Haura EB et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at Clinical Science Symposium: EGFR and ROS1: Targeting Resistance, ASCO 2019, Chicago, abstract 9009.
 17. Janne PA et al. Safety and preliminary antitumor activity of U3-1402: A HER3-targeted antibody drug conjugate in EGFR TKI-resistant, EGFRm NSCLC. Presented at Clinical Science Symposium: EGFR and ROS1: Targeting Resistance, ASCO 2019, Chicago, abstract 9010.
 18. Wolf J et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, Chicago, abstract 9004.
 19. Paik PK et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, abstract 9005.
 20. Gainor JF et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at Oral Abstract Session: Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic, ASCO 2019, abstract 9008.
- Bildnachweis: „Chicago River and downtown Chicago skyline, USA“: © XtravaganT/Adobe