CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt Januar | 2016

ASCO-GI 2016

■ *Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Block, MBA, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

Update Pankreaskarzinom vom ASCO-GI 2016

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das diesjährige Symposium der ASCO zu gastrointestinalen Tumoren (ASCO-GI), das vom 21. bis 23. Januar traditionell im Moscone Center in San Francisco stattfand, brachte 3.300 Kliniker und Wissenschaftler aus 70 Ländern – allen voran aus den USA, Japan, Deutschland, Kanada und Frankreich – zusammen. Traditionsgemäß waren die Diagnostik und insbesondere die Therapie des Pankreaskarzinoms die Schwerpunktthemen. Nachdem letztes Jahr die Phase-III-Studien zu neuen palliativen Erstlinientherapien im Zentrum der Diskussion standen, erfolgte bei diesem Meeting eine Rückbesinnung auf den klinischen Alltag – insbesondere im Hinblick auf die Therapie der älteren, komorbiden Patienten. Ausführlich wurden die neuen Polychemotherapien im neoadjuvanten und adjuvanten Setting sowie in der Zweit- und Folgelinienchemotherapie thematisiert. Ein Highlight waren zudem innovative immunologische Therapieansätze zum Pankreaskarzinom, dem eine eigene Keynote gewidmet war.

In diesem Beitrag habe ich Ihnen die wichtigsten Informationen für die tägliche Arbeit mit Ihren am Pankreaskarzinom erkrankten Patienten zusammengestellt, ergänzt um einen Ausblick, was wir zukünftig in der Therapie dieser Erkrankung erwarten dürfen.

Mit den besten Wünschen für eine anregende Lektüre und kollegialen Grüßen

Ihr Andreas Block

Priv.-Doz. Dr. med.
Andreas Block,
MBA,
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Update Pankreaskarzinom vom ASCO-GI 2016

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Block, MBA, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Das Pankreaskarzinom ist bei steigender Inzidenz mittlerweile die dritthäufigste Krebstodesursache [1]. Dies ist zum einen auf eine zunehmende Inzidenz zurückzuführen, und zum anderen darauf, dass das 5-Jahres-Überleben auch in der FOLIRINOX- und nab- Paclitaxel+Gemcitabin-Ära bei weiterhin enttäuschenden 5% liegt. Ein Verfahren zur Früherkennung ist bislang nicht verfügbar.

Therapeutische Ansatzpunkte sind beim lokal fortgeschrittenen, nicht primär resektablen Pankreaskarzinom die neoadjuvanten Therapiekonzepte einschließlich der Radio- und Radiochemotherapie. Beim primär resektablen Pankreaskarzinom steht die Verbesserung der adjuvanten Chemotherapie im Fokus. Hier hat sich mit der adjuvanten Gemcitabin-Chemotherapie seit 25 Jahren das mediane Überleben (OS) von 23 Monaten nicht wesentlich verbessern können [2]. Eine Vielzahl der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom entspricht nicht den Studienkollektiven der Phase-III-Studien zu FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel+Gemcitabin, da aufgrund des Alters und der Komorbiditäten Dosismodifikationen erforderlich sind, deren systematische Untersuchung auf dem aktuellen ASCO-GI in verschiedenen Abstracts und Präsentationen vorgestellt wurde.

Ein weiterer Schwerpunkt waren zukünftige immuntherapeutische Ansätze zur Therapie (und möglichen Vakzinierung bei Risikopatienten) des Pankreaskarzinoms.

❖ Neues zum Stellenwert der neoadjuvanten (Radio-) Chemotherapie

Nur 50–60% der in kurativer Intention operierten Pankreaskarzinompatienten erhalten eine adjuvante Chemotherapie. Ursache dafür können der intraoperative Nachweis einer Metastasierung, postoperative Komplikationen sowie der Nachweis von Metastasen vor Beginn einer geplanten adjuvanten Therapie sein [3, 4]. Zudem hat sich das mediane Überleben durch die adjuvante Chemotherapie über die letzten Jahrzehnte nicht wesentlich verbessert. Robert A. Wolff vom MD Anderson Cancer Center wies auf dem diesjährigen ASCO-GI-Symposium in seinem Vortrag, der die Grundlage dieses Abschnitts zur neoadjuvanten Therapie ist, außerdem auf eine hohe R1-Rate von 35% (ESPAC-3) hin, die den lokal invasiven Charakter dieser Erkrankung widerspiegelt [5]. Das erklärt auch die hohe Lokalrezidivrate von 75–85% trotz adjuvanter Chemotherapie [6]. Hinzu kommt eine perioperative 90-Tage-Mortalität von 7,5% [7] und eine tierexperimentell postoperativ nachgewiesene NK-Zell-bedingte Immunsuppression [8].

Eine neoadjuvante Therapie ermöglicht die frühe Therapie von Mikrometastasen, erreicht den Primärtumor durch gute Vaskularisation und verhindert chirurgische Eingriffe bei rasch fortschreitender und metastasierender Erkrankung. In einer am MD Anderson Cancer Center durchgeführten Studie mit 176 Patienten zeigen die Patienten, die nach neoadjuvanter Chemotherapie und Radiochemotherapie reseziert wurden, ein medianes Überleben von

© hematooncology.com

31–34 Monaten (mit einer R1-Resektionsrate von nur 8%) [9]. Zum Vergleich: Bei Patienten mit postoperativer adjuvanter Therapie lässt sich ein medianes Überleben von 18–22 Monaten beobachten [10, 11].

Dennoch ist das neoadjuvante Vorgehen beim resektablen Pankreaskarzinom umstritten, denn bis heute fehlen – anders als beim Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom – Daten aus randomisierten Studien zum Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom.

„Für die neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie des Pankreaskarzinoms fehlen trotz vieler potentieller Vorteile bis heute die Daten aus randomisierten Studien." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Gegen eine neoadjuvante Therapie des primär resektablen Pankreaskarzinoms spricht, dass die chirurgische Resektion die einzige kurative Option darstellt. Nachteil einer neoadjuvanten Therapie ist der zeitliche Verzug von bis zu 6 Monaten bis zur Operation mit dem hohen Risiko der Progression unter neoadjuvanter Therapie bis hin zur fehlenden Resektabilität einer primär resektablen Erkrankung. Die vorhandenen kleinen Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie und Radiochemotherapie mit 20 bis 96 Patienten und unterschiedlichsten Regimen ergab laut Robert Wolff ein medianes Überleben von durchschnittlich 20,6 Monaten und entspricht dem rein adjuvanten Vorgehen. Die bis heute einzige randomisierte, prospektive Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie wurde nach 73 Patienteneinschlüssen aufgrund schlechter Rekrutierung abgebrochen [12]. 254 Patienten wären erforderlich gewesen, um einen medianen Überlebensvorteil von 4 Monaten nachzuweisen. 66 Patienten konnten ausgewertet werden. 29 der 33 Patienten im neoadjuvanten Radiochemotherapie (nCRT)-Arm erhielten eine neoadjuvante Therapie. Die R0-Resektionsrate verbesserte sich nicht signifikant (p = 0,8) von 48% auf 52% bei neoadjuvanter Therapie, das mediane Gesamtüberleben war bei den Intention-to-Treat-Gruppen mit 14,4 Monaten versus 17,4 Monaten (nCRT) nicht signifikant verschieden (p = 0,96). Auch das mediane Überleben nach Resektion von 18,9 Monaten versus 25,0 Monate (nCRT) unterschied sich nicht signifikant (p = 0,79) [12]. Das unterstreicht die Schwierigkeit, Patienten zur Teilnahme an einer Studie zu gewinnen, bei der eine primär resektable Tumorerkrankung erst nach 6 bis 8 Monaten operiert wird.

Hinzu kommt, dass nur etwa 60% der Patienten ihre neoadjuvante Therapie abschließen und operiert werden. In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurden bei 20% der Patienten unter neoadjuvanter Therapie Metastasen nachgewiesen, bei weiteren 20% erfolgte aufgrund eines lokalen Tumorprogresses oder der radiochemotherapiebedingten Toxizität keine Resektion. Ein Restaging nach neoadjuvanter Therapie ergab bei lediglich 12% der Patienten eine partielle Remission. Das Therapieansprechen nach RECIST war hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens kein geeigneter Prädiktor (p = 0,78) [13].

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2008 zeigte unter neoadjuvanter Chemotherapie ein histologisches Ansprechen bei 54% der Patienten (p = 0,01). Auch in der PET–Bildgebung war ein signifikantes metabolisches Ansprechen nachweisbar (p = 0,03). Beide Parameter waren jedoch

weder für das mediane tumorfreie Überleben von 9 Monaten noch für das mediane Gesamtüberleben von 19,1 Monaten prädiktiv [14]. Lediglich eine komplette pathologische Remission resultiert in einer besseren Prognose, diese konnte am MD Anderson Cancer Center bei 442 neoadjuvant behandelten Patienten lediglich in 2,5% der Fälle (11 Patienten) erzielt werden [15]. Ein weiteres Problem ist die Variabilität der chirurgischen Einschätzung hinsichtlich primärer Resektabilität, da diese wesentlich von der Erfahrung des Operateurs abhängt.

„Für die Beurteilung des Benefits einer neoadjuvanten Therapie im Rahmen randomisierter Studien ist ein Konsens hinsichtlich der bildmorphologischen Resektabilitätsbeurteilung erforderlich." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Die neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms sollte daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf klinische Studien beschränkt bleiben.

❖ Adjuvante Chemotherapie

Gemcitabin verbessert das OS [6] und das progressionsfreie Überleben (PFS) [10] von Patienten nach der Resektion eines Pankreaskarzinoms. Dennoch erleiden die meisten Patienten ein Rezidiv und versterben an dieser Erkrankung, was die Notwendigkeit einer besseren adjuvanten Chemotherapie verdeutlicht.

In einer aufwendigen Metaanalyse verglich Kazi Jannatun Nahar vom Royal North Shore Hospital in Sydney, Australien, 15 randomisierte Studien zur adjuvanten Chemo- oder Radiochemotherapie mit insgesamt 4.348 Patienten [16]. Bei einer adjuvanten Chemotherapie ergab sich im Vergleich mit alleiniger Nachsorge eine Hazard Ratio (HR) hinsichtlich des OS von 0,77 (95%-KI 0,67–0,89; p = 0,001) und des PFS von 0,73 (95%-KI 0,53–1,01; p = 0,06) zugunsten der adjuvanten Chemotherapie.

Für die adjuvante Radiochemotherapie zeigte sich gegenüber der alleinigen Nachsorge kein Vorteil. Auch die Überlegenheit neuer Chemotherapie-Regime gegenüber Gemcitabin konnte bislang in randomisierten Studien nicht belegt werden.

Für viele Tumorentitäten ist die Zeitspanne zwischen Operation und Beginn einer adjuvanten Therapie entscheidend für den therapeutischen Benefit. In einer retrospektiven Analyse ging Katelin Anne Mirkin vom Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania, dieser Fragestellung beim Pankreaskarzinom nach [17]. Es wurde nach dem Zeitpunkt des Therapiebeginns stratifiziert: „Therapiebeginn innerhalb von 12 Wochen postoperativ" bzw. „Therapiebeginn später als 12 Wochen postoperativ". 5.205 Patienten wurden ausschließlich operiert, 3.144 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie innerhalb von 12 Wochen, 906 Patienten erhielten die erste adjuvante Chemotherapie später als 12 Wochen nach der Operation. Diese Kohorte war wenig überraschend durchschnittlich älter, hatte mehr Begleiterkrankungen, war tendenziell häufiger an akademischen Zentren therapiert und erhielt häufiger eine Whipple-Operation. Im Vergleich zu der Kohorte ohne adjuvante Chemotherapie war das Gesamtüberleben signifikant besser (p < 0,0001). Bemerkenswerterweise unterschieden sich jedoch die beiden Kohorten mit adjuvant behandelten Patienten nicht hinsichtlich der Stratifikation

© hematooncology.com

nach Chemotherapiebeginn (p = 0,85). Daraus schlussfolgern die Autoren, dass ein früher Beginn einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms das Gesamtüberleben nicht signifikant verbessert und eine adjuvante Chemotherapie aufgrund des besseren OS auch nach 12 Wochen erwogen werden sollte.

„Gemcitabin verbessert das Gesamtüberleben nach Resektion eines Pankreaskarzinoms, selbst wenn die adjuvante Chemotherapie erst 12 Wochen nach der Resektion erfolgt. Eine adjuvante Radiochemotherapie kann individuell oder im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen, ein genereller Benefit konnte bislang nicht gezeigt werden.“ *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel

Beim metastasierten Pankreaskarzinom konnte für die Kombination aus Gemcitabin und nab-Paclitaxel gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Gemcitabin in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (MPACT) eine Überlegenheit in sämtlichen Endpunkten einschließlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden [18, 19]. So verbesserte sich das OS von 6,6 Monaten auf 8,7 Monate mit einer HR von 0,72 (p < 0,001). Diese Daten der MPACT-Studie sind die Rationale der aktuell noch laufenden APACT-Studie, die auf der diesjährigen ASCO-GI-Konferenz vorgestellt wurde. Diese multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie vergleicht die adjuvante Gemcitabin-Therapie mit der Kombination Gemcitabin+nab-Paclitaxel [20]. Eingeschlossen werden 800 Patienten mit einem R0- oder R1-resezierten Adenokarzinom des Pankreas im Stadium pT1–pT3, pN0–pN1 ohne Nachweis von Fernmetastasen, einem ECOG-Performance-Status von 0–1 und einem Ca 19-9-Tumormarker < 100 U/ml. Die Patienten erhalten innerhalb von 12 Wochen nach der Operation entweder 6 Zyklen Gemcitabin 1.000 mg/m² oder die Kombination aus Gemcitabin 1.000 mg/m² und nab-Paclitaxel 125 mg/m² an den Tagen 1, 8, und 15. Patienten mit mehr als zwei erforderlichen Dosisreduktionen werden aus der Studie ausgeschlossen, der primäre Endpunkt dieser adjuvanten Studie ist das krankheitsfreie Überleben (DFS), sekundäre Endpunkte sind das OS, die Sicherheit und die Lebensqualität. Die Rekrutierung wird voraussichtlich bereits im März 2016 abgeschlossen sein, sodass eine Interimsanalye im ersten Quartal 2017 zu erwarten ist.

❖ Palliative Erstlinienchemotherapie

Mit FOLFIRINOX [21], nab-Paclitaxel+Gemcitabin [19] und Gemcitabin [22] (+ Erlotinib [23]) stehen mehrere Standardoptionen für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms zur Verfügung. Die Auswahl der Erstlinientherapie hängt vom Alter des Patienten, von Komorbiditäten sowie den Präferenzen des Patienten hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen ab. Bislang fehlt ein randomisierter Vergleich der beiden effektivsten Chemotherapieregime FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel+Gemcitabin. Ein direkter Vergleich beider Zulassungsstudien, die beide gegen Gemcitabin randomisierten, scheitert an den unterschiedlichen Einschlusskriterien mit einem vergleichbar jungen Patientengut in der FOLFIRINOX-Studie [21].

Nach einem Rezidiv oder bei Unverträglichkeit einer Erstlinientherapie profitieren Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom von einer Zweitlinientherapie [24]. Sämtliche Erstlinientherapien kommen auch für eine Zweitlinie in Betracht, sofern die einzelnen Substanzen in der Erstlinie nicht gegeben worden sind. Die Arbeitsgruppe um Shannon Leah Schmidt vom Medical College of Wisconsin ist der Frage nachgegangen, ob dabei die Sequenz der Chemotherapieregime das Outcome bestimmt [25]. Auch wenn es sich hierbei um eine kleine, monozentrische und retrospektive Studie handelt, konnte gezeigt werden, dass sowohl FOLFIRINOX/FOLFOX als auch nab-Paclitaxel+Gemcitabin in der Zweitlinie aktive Therapien darstellen. Das mediane Gesamtüberleben scheint dabei unabhängig von der gewählten Sequenz, wobei die geringe Patientenzahl von 64 Patienten mit Erstlinientherapie und 37 Patienten mit Zweitlinientherapie zu beachten ist. Bei der Therapieentscheidung – auch hinsichtlich der Sequenz – ist die Toxizität des gewählten Regimes zu berücksichtigen. Eine Auswertung der US-amerikanischen „Navigating Cancer"-Datenbank zeigte unter realen Bedingungen einen Unterschied der Nebenwirkungshäufigkeit von 95% unter FOLFIRINOX im Vergleich zu 84% unter nab-Paclitaxel+Gemcitabin [26].

„FOLFIRINOX/FOLFOX und nab-Paclitaxel+Gemcitabin stellen auch in der Zweitlinie wirksame Therapieoptionen dar. Dabei hat die Auswahl der Sequenz wahrscheinlich keinen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben. Diese Fragestellung lässt sich jedoch abschließend nur in einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven Studie beantworten." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Modifiziertes FOLFIRINOX: Ergebnisse einer ersten prospektiven Phase-II-Studie

FOLFIRINOX, das derzeit wirksamste Regime in der palliativen Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms, kann wegen seiner Toxizität nur limitiert eingesetzt werden und ist bei älteren und multimorbiden Patienten keine Therapieoption. Stacy Stein und ihr Team vom Department of Medical Oncology der Yale Universität in New Haven, USA, stellte auf der diesjährigen Konferenz die erste prospektive Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Regime vor [27].

Dazu wurden 31 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und 44 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in der Erstlinie mit einem modifizierten FOLFIRINOX-Protokoll behandelt, bei dem Irinotecan und der 5-FU-Bolus jeweils um 25% reduziert wurden. Darüber hinaus erhielten die Patienten zusätzlich zur Chemotherapie pegyliertes G-CSF (G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor). Nebenwirkungen, objektive Ansprechrate (RR), PFS und OS wurden mit der historischen Kontrolle (Conroy et al. NEJM 2011 [21]) verglichen. Neutropenie ($p < 0,0001$), Erbrechen ($p < 0,001$) und Fatigue ($p = 0,01$) konnten gegenüber der historischen Kontrolle signifikant gesenkt werden. Das mediane PFS war beim metastasierten Pankreaskarzinom mit 6,1 Monaten (95%-KI 5,19–8,31 Monate) und das OS mit 10,2 Monaten (95%-KI 7,65–14,32 Monate) nicht signifikant verschieden. Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom konnte in dieser Studie im Vergleich zu den Conroy-Daten ein besseres medianes PFS von 17,8 Monaten (95%-KI 11,0–23,9 Monate) und ein besseres OS von 26,6 Monaten (95%-KI 16,7–NA) erzielt werden (Tab. 1).

© hematooncology.com

	Gesamtüberleben (OS)				Progressionsfreies Überleben (PFS)			
	Medianes OS	6-Monats-OS	12-Monats-OS	18-Monats-OS	Medianes PFS	6-Monats-PFS	12-Monats-PFS	18-Monats-PFS
MPK	10,2 Monate	81 %	38 %	22 %	6,1 Monate	54 %	14 %	9 %
LFPK	26,6 Monate	100 %	86 %	62 %	17,8 Monate	97 %	69 %	62 %

MPK = metastasiertes Pankreaskarzinom; LFPK = lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Tab. 1: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei Behandlung mit modifiziertem FOLFIRINOX beim metastasierten Pankreaskarzinom (MPK) und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (LFPK) (modifiziert nach [27]).

„Das modifizierte FOLFIRINOX-Regime (Oxaliplatin 85 mg/m² über 2 h, Folinsäure 400 mg/m² über 2 h, Irinotecan 135 mg/m² über 90 min, Bolus 5-FU 300 mg/m², 5-FU 2.400 mg/m² über 46 Stunden, zusätzlich Peg-Filgastrim) hat deutlich weniger Grad-3/4-Toxizitäten als FOLFIRINOX in der historischen Kontrolle – ohne Nachteil für medianes PFS und OS.“ *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

PEGPH20: Ergebnisse einer Interimsanalyse zur Kombination mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin

Der ungünstige klinische Verlauf des Pankreaskarzinoms wird unter anderem auch auf eine hohe Akkumulation von Hyaluronan im Tumorstroma zurückgeführt, was die Permeabilität für Zytostatika beeinträchtigt. Pegylierte rekombinante humane Hyaluronidase (PEGPH20) wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie in Kombination mit Gemcitabin+nab-Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom untersucht. Der Hyaluronstatus wurde in den Tumorgeweben retrospektiv untersucht. Sunil R. Hingorani vom Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, Washington, stellte die Ergebnisse von 135 Patienten vor, von denen 61 Patienten mit nab-Paclitaxel+Gemcitabin und 74 Patienten zusätzlich mit pegylierter Hyaluronidase behandelt wurden [28]. In hyaluronanreichem Tumorgewebe konnte durch die Hinzunahme von Hyaluronidase die RR von 24% auf 52% verbessert werden ($p = 0,038$). In hyaluronanarmem Gewebe lag die RR bei 37% bzw. 38%. Zusammenfassend profitieren Patienten mit einer hohen Hyaluronankonzentration im Tumorstroma mit einem verbesserten PFS, ORR sowie einem Trend zu einem besseren medianen Überleben (Abb. 1). Die pegylierte rekombinante Hyaluronidase wurde gut toleriert, thrombembolische Ereignisse konnten durch die Gabe von niedermolekularem Heparin reduziert werden. Aktuell ist eine globale Phase-III-Studie zu PEGPH20 bei der Therapie des metastasierten nicht vorbehandelten Pankreaskarzinoms vorgesehen.

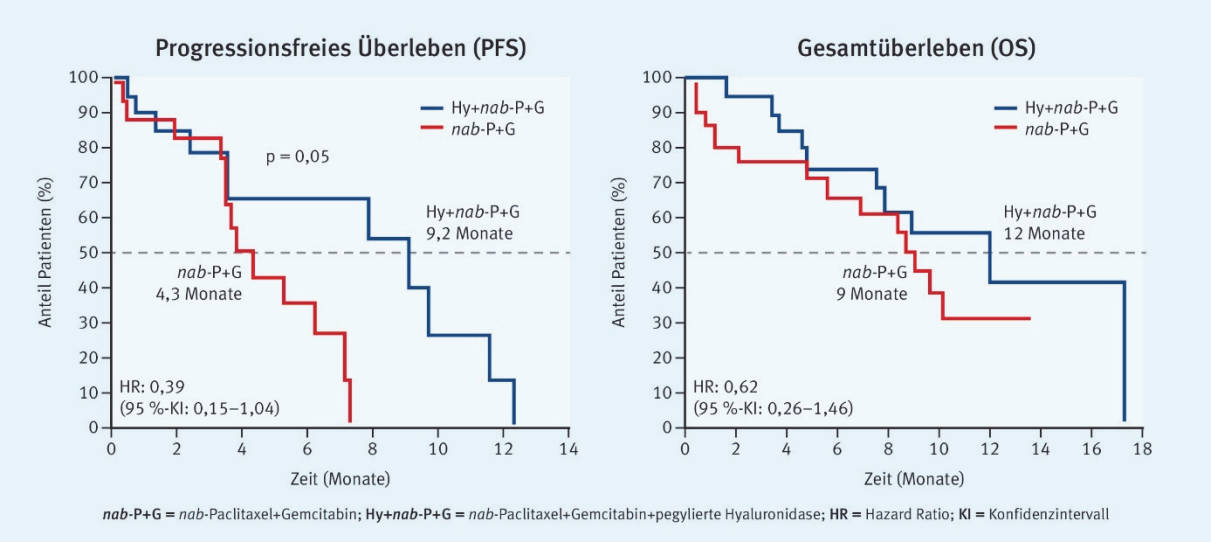

Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einer hohen Hyaluronankonzentration im Tumorstroma: nab-Paclitaxel+Gemcitabin (nab-P+G) vs. nab-Paclitaxel+Gemcitabin+pegylierte Hyaluronidase (Hy+nab-P+G) (modifiziert nach [28]).

„Die Gabe von pegylierter rekombinanter humaner Hyaluronidase kann helfen, die Permeabilität hyaluronanreicher Tumore zu verbessern und damit das Ansprechen gegenüber Chemotherapeutika wie Gemcitabin+nab-Paclitaxel zu verbessern. Eine entsprechende Phase-III-Studie wird aktuell initiiert." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Evofosfamid

Eric van Cutsem, Direktor der Klinik für GI-Onkologie an der Universität von Leuven, Belgien, und Executive-Board-Mitglied der ESMO, stellte auf dem diesjährigen ASCO-GI die aktuellen Daten zur Erstlinientherapie des metastasierten und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Evofosfamid (MAESTRO-Phase-III-Studie) vor [29]. Diese Studie untersuchte randomisiert und doppelt verblindet Gemcitabin gegen die Kombination Gemcitabin+Evofosfamid. Evofosfamid ist ein hypoxieaktiviertes Prodrug, das bei ausgeprägtem Sauerstoffmangel des Tumors aktiviert werden soll. Die Kombination mit Gemcitabin war bereits Mitte letzten Jahres von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA mit dem Fast-Track-Status versehen worden. Enttäuschenderweise konnte der primäre Endpunkt „verlängertes Gesamtüberleben" mit einer Hazard Ratio von 0,75 (power 0,9) trotz einer hochsignifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nicht erreicht werden (8,7 Monate [95%-KI 7,6–9,9] vs. 7,6 Monate [95%-KI 6,7–8,3]; p = 0,06) (Abb. 2). Die Daten sind nun detailliert zu analysieren, ein Zulassungsantrag wird zunächst nicht eingereicht.

© hematooncology.com

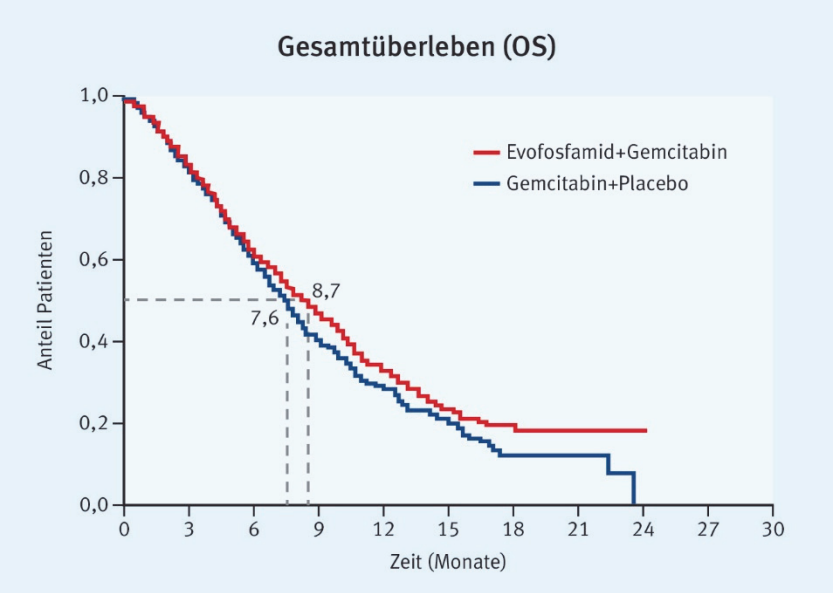

Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) bei Erstlinientherapie des metastasierten und lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Evofosfamid+Gemcitabin vs. Gemcitabin+Placebo (modifiziert nach [29]).

„Das Prodrug Evofosfamid in Kombination mit Gemcitabin verfehlte im Vergleich mit Gemcitabin den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der MAESTRO-Studie. Eine Zulassung dieser Kombination ist vorerst nicht zu erwarten." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

❖ ASCO-GI-2016-Keynote zu neuen Therapieansätzen

Stammzellinhibitoren

Schon länger werden Tumorstammzellen mit der Resistenz einer Krebserkrankung gegen Chemotherapeutika in Zusammenhang gebracht. BBI608, die erstbeschriebene Substanz aus der Gruppe der Stammzellinhibitoren, wirkt über eine Hemmung des STAT3-Signalwegs und entfaltet seine antitumorale Aktivität in Kombination mit Paclitaxel. Zwei Beiträge befassten sich mit dieser innovativen Substanz. In einer Phase-Ib-Studie mit 31 Patienten konnte gezeigt werden, dass BBI608 240 mg 2 x täglich in Kombination mit Gemcitabin+nab-Paclitaxel sicher gegeben werden kann [30]. In einer Phase-Ib/II-Studie wurden 41 Patienten mit Pankreaskarzinom und durchschnittlich zwei Vortherapien wie FOLFIRINOX (71%), Gemcitabin+nab-Paclitaxel (44%), Irinotecan (73%) oder Gemcitabin (90%) mit einer Kombination aus BBI608 und nab-Paclitaxel behandelt [31]. Die Therapie wurde gut toleriert. Nebenwirkungen vom Grad 3 waren unter anderem Diarrhoe (n = 2; 4,9%), abdominelle Schmerzen (n = 2; 4,9%) sowie Übelkeit (n = 1; 2,5%). Die Ansprechrate (PR und CR) betrug 7%, die Disease-Control-Rate (SD, PR und CR) immerhin 52%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 10 Wochen, das mediane Gesamtüberleben bei 30 Wochen. Bei guter Verträglichkeit konnte in dieser frühen Studienphase bereits ein beachtliches Ansprechen bei intensiv vorbehandelten Patienten beschrieben werden und lässt auf eine erfolgreiche Phase-III-Studie hoffen.

„Tumorstammzellinhibition durch Hemmung des STAT3-Signalwegs stellt einen neuartigen und vielversprechenden Therapieansatz insbesondere beim intensiv vorbehandelten Pankreaskarzinom dar." *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

Immuntherapie

Gegen CTLA-4 und PD-1 gerichtete Antikörper begründen eine neue Ära der Tumortherapie, die auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und nicht nur auf ein verlängertes progressionsfreies Überleben abzielt. Eine zentrale Rolle spielen dabei die T-Lymphozyten. Bei unterschiedlichen Tumorentitäten kann die T-zelluläre Immunantwort beeinträchtigt sein und entweder zu einem Immunoediting (Mutationen mit deutlich niedrigerer Immunogenität) oder zu einer Wirt/Tumor-Immunsuppression mit Entwicklung einer peripheren Immuntoleranz führen. Beim malignen Melanom und Bronchialkarzinom konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass diese periphere Immuntoleranz durch CTLA-4- oder PD-1-monoklonale Antikörper aufgehoben werden kann.

Mismatch-Reparatur (MMR)-defiziente Tumore weisen Hunderte bis Tausende von Mutationen auf, die als mögliche Neoantigene für eine T-Zell-vermittelte Immunabwehr zur Verfügung stehen können. So konnte gezeigt werden, dass MMR-Defizienz ein geeigneter Biomarker für das Ansprechen auf eine Antikörper-vermittelte Blockade des PD-1 ist. Beim kolorektalen Karzinom weisen 15% der Patienten MMR-defiziente Tumore auf, bei anderen gastrointestinalen Tumoren variiert die Defizienz zwischen 2% und 20% [32]. In einer Phase-II-Studie konnte ein Ansprechen auf Pembrolizumab in 50% gezeigt werden, allerdings ohne Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) oder des PFS [32]. Bei fehlender oder sehr niedriger Stromainfiltration mit T-Zellen, so postulierte Robert Vonderheide in seiner Keynote-Lecture [33], liegen nur wenig erkennbare Tumor-Neoepitope vor. Eine alleinige PD-1-Inhibition ohne gleichzeitige Vakzinierung gegen Tumorepitope wird in diesen Tumoren im Gegensatz zum malignen Melanom keinen therapeutischen Benefit bringen [34, 35, 36, 37]. Tierexperimentell konnte jedoch gezeigt werden, dass unter Gemcitabin und nachfolgender Gabe agonistischer monoklonaler anti-CD-40-Antikörper (anti-CD-40 mAb) zur Aktivierung dendritischer Zellen eine Generierung von T-Zellen gegen tumorspezifische Neoepitope im Sinne einer Vakzinierung möglich war (Abb. 3) [38, 39].

© hematooncology.com

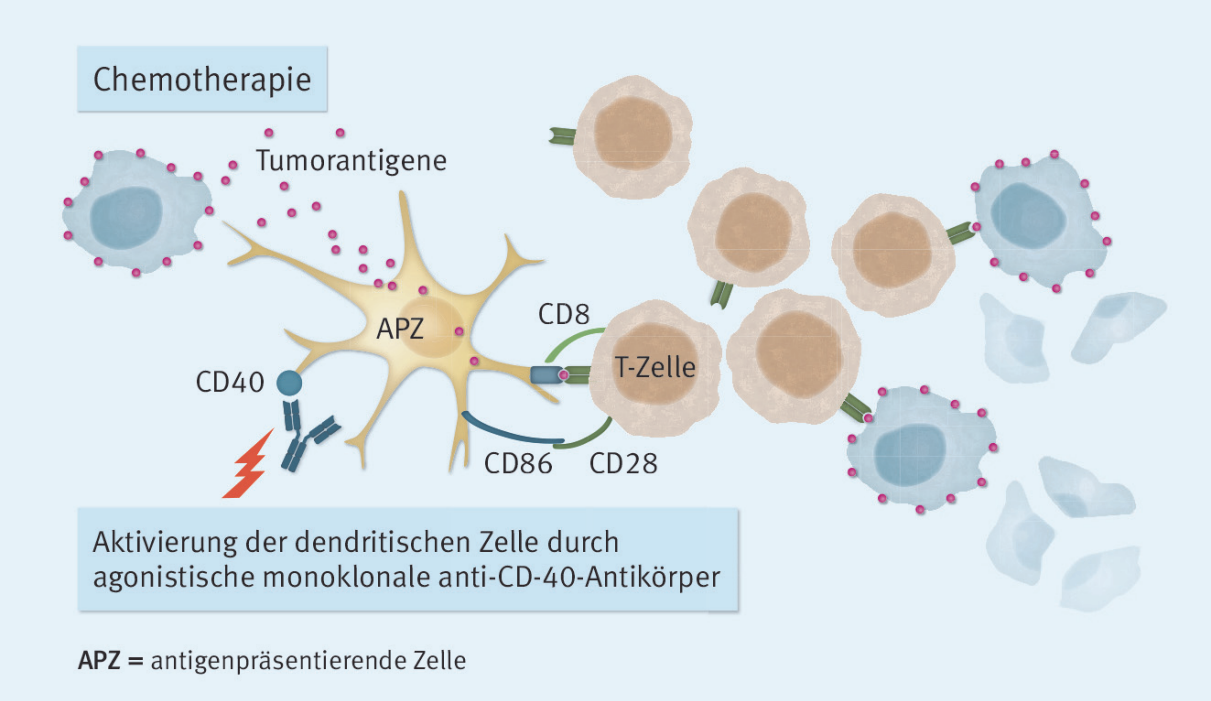

Abb. 3: Aktivierung antigenpräsentierender dendritischer Zellen (APZ) durch agonistische monoklonale anti-CD-40-Antikörper zur Generierung von T-Zellen gegen tumorspezifische Neoepitope (modifiziert nach [38, 39]).

In einer aktuellen tierexperimentellen Arbeit resultierte die Kombination aus nab-Paclitaxel+Gemcitabin nach anti-CD-40-mAb-Gabe in einer signifikanten Tumorinfiltration durch T-Lymphozyten. Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen OS unter anti-PD-1-mAb um 30%, bei Hinzunahme eines anti-CTLA-4-mAb um 60% [34].

„nab-Paclitaxel+Gemcitabin in Kombination mit einem anti-CD-40-Antikörper führt im Tumor-Neoepitop-armen Pankreaskarzinom tierexperimentell zu einer hochsignifikanten Sensibilisierung gegen Immuncheckpointinhibitoren.“ *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

In einer Phase-I-Studie (NCT02639026 [40]) wird derzeit die Kombination aus Vakzinierung mittels hypofraktionierter Radiotherapie in Kombination mit PD-L1- und CTLA-4-Inhibition (Durvalumab und Tremelimumab) am Pankreaskarzinom untersucht.

Eine Vakzinierung mittels nab-Paclitaxel+Gemcitabin in Kombination mit dem gegen PD-1 gerichteten Antikörper Nivolumab wird derzeit in einer multizentrischen Phase-I/II-Studie unter anderem am metastasierten Pankreaskarzinom untersucht (NCT02309177 [41]) [42].

Immunoprävention

Dieser innovative Ansatz zielt auf das hohe Rezidivrisiko nach kurativ intendierter Resektion eines Pankreaskarzinoms und auf Individuen mit einem signifikant höheren Risiko für die Neumanifestation dieser Erkrankung wegen einer genetischen Disposition (BRCA1/2mt). Die Rationale hinter einer solchen Prophylaxe ist die Immunisierung gegen hTERT (humane Telomerase reverse Transkriptase). Dieses immunogene Protein wird in nahezu allen humanen Tumoren exprimiert [43] und spielt eine kritische funktionelle Rolle in der Onkogenese [44, 45].

Zur Vakzinierung gegen hTERT wurde ein optimiertes DNA-Konstrukt entwickelt [46], das ein inaktives immunogenes hTERT kodiert. Die Plasmid-DNA wird in Kombination mit IL-12-DNA im Rahmen einer Phase-I-Studie mittels Elektroporation viermal in monatlichem Intervall intramuskulär appliziert [47]. Bei nachgewiesener Immunantwort und sicherer Applikation soll diese Vakzinierung BRCA1/2-Genträgern zur Immunoprävention des Pankreaskarzinoms angeboten werden.

Die humane Telomerase reverse Transkriptase (hTERT) ist ein vielversprechendes Target zur Immunisierung und Immunoprävention des Pankreaskarzinoms, insbesondere bei Hochrisiko-Genträgern. Das ist vor allem bei Tumorentitäten sinnvoll, für die keine vernünftige Surveillance verfügbar ist.“ *Priv.-Doz. Dr. Andreas Block*

❖ Quellen

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014; 74: 2913-2921.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1073-1081.
3. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. J Clin Oncol 2008; 26: 3503-3510.
4. Parmar N, Day RM. Appropriately sized bioengineered human external anal sphincter constructs. Surgery 2015; 157: 177-178.
5. Wolff RA. Pro: Neoadjuvant Therapy. ASCO GI 2016, San Francisco, Welcome and General Session 4: Innovative Approaches to Hepatopancreatobiliary Disease (ARS).
6. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A 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.
7. Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K et al. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer data base. Ann Surg Oncol 2014; 21: 4059-4067.
8. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? Ann Surg Oncol 2003; 10: 972-992.
9. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 2008; 26: 3487-3495.
10. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297: 267-277.
11. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1200-1210.
12. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. Strahlenther Onkol 2015; 191: 7-16.
13. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. Cancer 2012; 118: 5749-5756.
14. Heinrich S, Schafer M, Weber A et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. Ann Surg 2008; 248: 1014-1022.
15. Zhao Q, Rashid A, Gong Y et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. Ann Diagn Pathol 2012; 16: 29-37.
16. Nahar KJ, Chan D, Mittal A et al. Adjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 330.
17. Mirkin KA. Effect of time to initiation of adjuvant chemotherapy on survival in resected pancreatic cancer. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 368.
18. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P et al. Analyses of updated overall survival (OS) and prognostic effect of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and CA 19-9 from the phase III MPACT study of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem for patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 2014; 32: suppl; abstr 4027^.

© hematooncology.com

19. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. New England Journal of Medicine 2013; 369: 1691-1703.
20. Tempero MA, Cardin DB, Goldstein D et al. APACT: Phase III randomized trial of adjuvant treatment with nabpaclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) versus Gem alone in patients (pts) with resected pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr TPS473.
21. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
22. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413.
23. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966.
24. Goldstein D, Chiorean EG, Tabernero J et al. Outcome of second-line treatment (2L Tx) following nab-paclitaxel (nab-P) + gemcitabine (G) or G alone for metastatic pancreatic cancer (MPC). J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 333.
25. Schmidt SL, Durkal V, Jayavalsan SP et al. Can the sequence of chemotherapy regimens influence outcome in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPAC)? J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 428.
26. Braiteh FS, Patel M, Parisi M et al. Comparative effectiveness and resource utilization of nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P+G) versus FOLFIRINOX (FFX) in first-line treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma (PDAC) in a U.S. community oncology setting. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 433.
27. Stein S, James ES, Cong X et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 395.
28. Hingorani SR, Harris WP, Seery TE et al. Interim results of a randomized phase II study of PEGPH20 added to nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with stage IV previously untreated pancreatic cancer. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 439.
29. van Cutsem E, Lenz H-J, Furuse J et al. Evofosfamide (TH-302) in combination with gemcitabine in previously untreated patients with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Primary analysis of the randomized, double-blind phase III MAESTRO study. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 193.
30. Shahda S, El-Rayes BF, O'Neil BH et al. A phase Ib study of cancer stem cell (CSC) pathway inhibitor BBI-608 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel (nab-PTX) in patients (pts) with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 284.
31. Bekaii-Saab TS, Mikhail S, Langleben A et al. A phase Ib/II study of BBI608 combined with weekly paclitaxel in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 196.
32. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr 195.
33. Vonderheide RH. Inflammatory Networks and Cancer Immune Surveillance. ASCO GI 2016, San Francisco, Keynote Lecture.
34. Winograd R, Byrne KT, Evans RA et al. Induction of T-cell Immunity Overcomes Complete Resistance to PD-1 and CTLA-4 Blockade and Improves Survival in Pancreatic Carcinoma. Cancer Immunol Res 2015; 3: 399-411.
35. Royal RE, Levy C, Turner K et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. J Immunother 2010; 33: 828-833.
36. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2455-2465.
37. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014; 515: 563-567.
38. Nowak AK, Robinson BW, Lake RA. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors. Cancer Res 2003; 63: 4490-4496.
39. Vonderheide RH, Glennie MJ. Agonistic CD40 antibodies and cancer therapy. Clin Cancer Res 2013; 19: 1035-1043.
40. Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02639026.
41. Safety Study of Nivolumab With Nab-Paclitaxel Plus or Minus Gemcitabine in Pancreatic Cancer, Nab-Paclitaxel / Carboplatin in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer or Nab-Paclitaxel in Recurrent Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02309177.
42. Firdaus I, Waterhouse DM, Gutierrez M et al. nab-paclitaxel (nab-P) + nivolumab (Nivo) ± gemcitabine (Gem) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). J Clin Oncol 2016; 34: suppl 4S; abstr TPS475.
43. Vonderheide RH. Telomerase as a universal tumor-associated antigen for cancer immunotherapy. Oncogene 2002; 21: 674-679.
44. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS et al. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. Nature 1999; 400: 464-468.

45. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW et al. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. Nat Med 1999; 5: 1164-1170.
46. Yan J, Pankhong P, Shin TH et al. Highly optimized DNA vaccine targeting human telomerase reverse transcriptase stimulates potent antitumor immunity. Cancer Immunol Res 2013; 1: 179-189.
47. A Study of hTERT Immunotherapy Alone or in Combination With IL12 DNA Followed by Electroporation in Adults With Breast, Lung, or Pancreatic Cancer at High Risk of Relapse Post Definitive Surgery and Adjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02327468.

© hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

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

www.hematooncology.com

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

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

Impressum
medizinwelten-services GmbH
Marktstr. 4, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

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