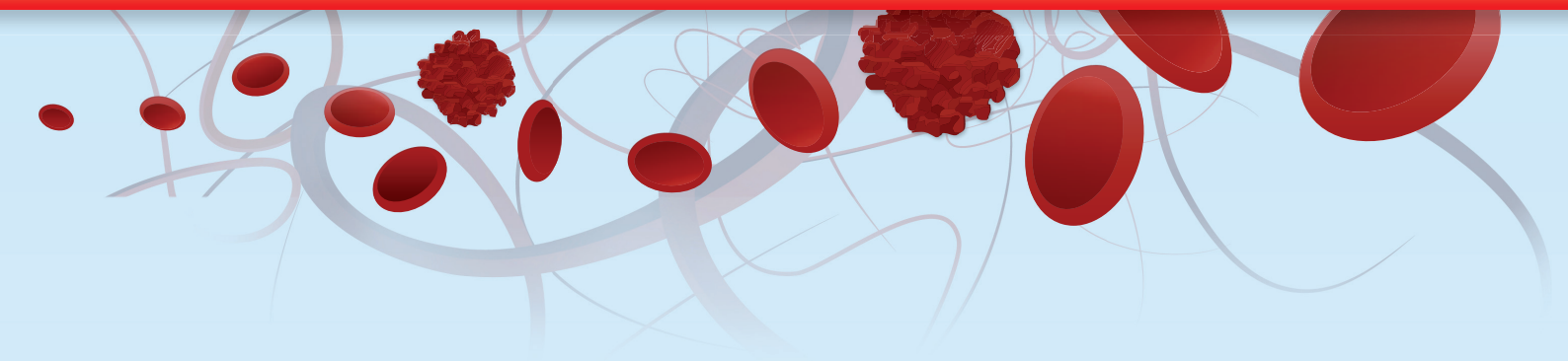
CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Oktober | 2016



ESMO 2016

07. bis 11. Oktober 2016, Kopenhagen

Aktuelles zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms – neue Möglichkeiten in der metastasierten Situation lassen hoffen
Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss, Homburg

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Neues vom ESMO 2016 – keine Zeit für Lungenkrebsnihilismus!
Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt, Berlin

Pankreaskarzinom 2016: Die therapeutischen Möglichkeiten nehmen zu
Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Götze, Frankfurt am Main

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit 20.522 Teilnehmern war die diesjährige Tagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) in Kopenhagen so gut besucht wie nie zuvor. Die Besucher wurden mit einer großen Anzahl an hochklassigen wissenschaftlichen Beiträgen, die künftig die onkologische Praxis beeinflussen werden, belohnt. Von den 1.640 präsentierten neuen Forschungsergebnissen wurde eine Rekordzahl in diesem Jahr zeitgleich in den großen medizinischen Fachzeitschriften, wie dem „New England Journal of Medicine“, „The Lancet Oncology“ und dem „JAMA Oncology“ publiziert.

Ein Schwerpunkt der Tagung war, wie bereits im letzten Jahr, die Immuntherapie von Krebserkrankungen. Aber auch personalisierte Tumortherapien waren ein wichtiges Thema auf dem Kongress.

Wir haben für Sie den ESMO-Kongress besucht und die nach unserer Meinung wichtigsten neuen Studienergebnisse zu den Themen Mammakarzinom, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom und Pankreaskarzinom zusammengefasst. Dieser Kongressbericht hilft Ihnen hoffentlich, die neuen Erkenntnisse in Ihre tägliche onkologische Praxis zu integrieren.

Wir wünschen Ihnen eine spannende und kurzweilige Lektüre und freuen uns, wenn Sie über die Funktion „Ihre Meinung ist wichtig“ eine kurze Bewertung zu den Beiträgen abgeben.

Mit kollegialen Grüßen

Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten O. Götze, Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt

Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt, DRK Kliniken Berlin Mitte

Aktuelles zur neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms – neue Möglichkeiten in der metastasierten Situation lassen hoffen

Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Einer der Höhepunkte des diesjährigen europäischen Krebskongresses in Kopenhagen war sicherlich die Präsentation der lang erwarteten Daten der Monaleesa-2-Studie zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms mit der Kombination aus Ribociclib und Letrozol. Die Ergebnisse im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben waren beeindruckend. Daneben gab es eine Reihe von interessanten Beiträgen zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie, über die wir hier berichten werden.

❖ Neoadjuvante Therapie

Es wurden die Daten von zahlreichen neoadjuvanten Therapiekonzepten auf dem ESMO-Kongress vorgestellt. Nagayama et al. präsentierten ihre Erfahrungen aus einer alleinigen und wöchentlichen *nab*-Paclitaxeltherapie als Erstlinientherapie in der neoadjuvanten Situation. Insgesamt wurden 66 Patientinnen in diese Studie eingeschleust. Sie erhielten zwölf Zyklen *nab*-Paclitaxel (Dosierung 100 mg/m²/Woche). Lediglich eine Patientin erhielt eine Dosisreduktion (20%). Alle Patientinnen hatten einen HER2-negativen Tumor im Stadium II, 83,3% waren hormonrezeptorpositiv, 16,7% triple-negativ. Die Ansprechrate betrug insgesamt 59,1% – bei den HR-positiven Patientinnen 63,6% und bei den triple-negativen 36,4%. Das pathologische komplette Ansprechen zum Operationszeitpunkt lag bei 15%. Bezüglich der Toxizität traten in 57,6% der Fälle eine Grad-2-Polyneuropathie (PNP), in 43,9% der Fälle eine Leukopenie Grad 2 oder Grad 3 sowie bei 30,4% der Fälle eine Neutropenie Grad 2 oder Grad 3 auf. Als Prädiktionsfaktoren für ein erhöhtes Ansprechen auf die neoadjuvante *nab*-Paclitaxeltherapie zählen u. a. junges Alter, hohes Ki67 und niedrige SPARC-Level [1].

Litton et al. präsentierten ihre Pilotstudie zum neoadjuvanten Einsatz von Talazoparib (PARP-Inhibitor) bei Brustkrebspatientinnen mit BRCA-Mutationen. Ziel dieser Studie war es, die Effektivität und Toxizität dieser chemotherapiefreien alleinigen Erstlinientherapie zu untersuchen. Nach einer zweimonatigen Talazoparibtherapie folgte die konventionelle anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie ± Carboplatin und die Operation. Insgesamt konnten 13 Patientinnen in diese Studie eingeschlossen werden (n = 10 BRCA1+, n = 3 BRCA2+), wobei sowohl Patientinnen mit HR-positiven als auch HR-negativen Tumoren eingeschlossen wurden. Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren waren ausgeschlossen. Alle Patientinnen hatten nach einer zweimonatigen Talazoparibtherapie eine Tumorremission – im Durchschnitt von 78% (Spannweite 30–98%). Talazoparib wurde gut vertragen. Es trat keine Grad-4- und nur eine Grad-3-Toxizität (Neutropenie) auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenien,

 © hematooncology.com

Anämien und Übelkeit, wobei diese meistens Grad 1 waren. Eine Folgestudie mit einem größeren Patientinnenkollektiv soll nun die pCR-Rate nach einer vier- bis sechsmonatigen alleinigen Talazoparibtherapie untersuchen [2].

Fazit

- Wöchentliches *nab*-Paclitaxel in der Neoadjuvanz scheint in einem ausgewählten Kollektiv bei akzeptabler Toxizität (v. a. im Hinblick auf eine PNP) relativ hohe Ansprechraten zu erreichen.
- Talazoparib (PARP-Inhibitor) scheint als Monotherapie in der neoadjuvanten Situation bei BRCA-positiven Patientinnen hohe Remissionsraten zu haben bei einer akzeptablen Toxizität.

"Es ist vielversprechend zu sehen, dass wir in der Neoadjuvanz mit chemotherapiefreien Monotherapien (z. B. mittels PARP-Inhibitoren) hohe Remissionsraten erzielen können." *Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss*

❖ Adjuvante Therapie

Pivot et al. stellten Daten zur Frage nach einer sequenziellen oder zeitgleichen Verabreichung von Trastuzumab und taxanhaltiger Chemotherapie in der Adjuvanz bei HER2-positiven Patientinnen dar. Hierzu wurden die Daten der Patientinnen aus den beiden Studien SIGNAL und PHARE ausgewertet. Das gesamte Kollektiv beider Studien umfasste insgesamt 11.728 Patientinnen. Hiervon hatten 5.502 Patientinnen einen HER2-positiven Tumor. Von diesen erhielten 34,5% (1.897/5.502) Trastuzumab sequenziell und 65,5% (3.605/5.502) zeitgleich zur taxanhaltigen Chemotherapie. Beide Gruppen unterschieden sich weder im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) (HR = 1,01; 95-%-KI: 0,86–1,19) noch bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) signifikant voneinander (HR = 1,08; 95-%-KI 0,96–1,21). Damit konnten Pivot et al. zeigen, dass die sequenzielle Gabe von Trastuzumab, also der Beginn einer Trastuzumabtherapie nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie, ebenso sicher ist wie der Trastuzumabtherapiebeginn zeitgleich mit der taxanhaltigen Chemotherapie [3].

Leider wurden auf dem ESMO-Kongress kaum Daten zur operativen Therapie des Mammakarzinoms vorgestellt. Dennoch soll eine Studie aus Taiwan hier kurz erwähnt werden. Zwar handelt es sich bei dieser Arbeit eher um eine Rarität in der operativen Therapie, aber die Methodik ist innovativ. Kuo et al. präsentierten ein Update ihrer siebenjährigen Erfahrungen zum Thema endoskopisch-assistierter Mammachirurgie. Hierzu erhielten 320 Patientinnen eine endoskopische OP via eine axilläre oder periareoläre Inzision, wobei der Großteil der OPs (85,8%) eine Mastektomie war. Hiervon erhielt wiederum der Großteil der Patientinnen (76%) eine Sofortrekonstruktion mittels Implantateinlage oder autologen gestielten TRAM-Lappens. Aus onkologischer Sicht konnte nahezu immer eine R0-Situation erreicht werden (98,6%). Perioperative Komplikationen traten in 13,2% der Fälle auf und waren zumeist Wundheilungsstörungen. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 31,7 Monaten betrug die Rate an Lokalrezidiven 1% (Fernmetastasen 1,4%, Tod 0,5%) [4].

Fazit

- Der Beginn einer Trastuzumabtherapie nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie ist ebenso sicher wie der Trastuzumabtherapiebeginn zeitgleich mit der taxanhaltigen Chemotherapie.
- Endoskopisch assistierte Brustoperationen scheinen sowohl aus onkologischer als auch kosmetischer Sicht eine sichere Alternative für eine Subgruppe ausgewählter Patientinnen zu sein.

"Studien zu operativen Therapien waren auf dem ESMO-Kongress unterrepräsentiert." *Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss*

❖ Checkpointinhibitoren beim triple-negativen Mammakarzinom

Die Checkpointinhibitoren sind auch für Senologen von zunehmendem Interesse. Bisher gibt es nur wenige Daten zur Anwendung dieser Substanzen beim Mammakarzinom. Auch auf dem ESMO-Kongress wurden keine neuen Ergebnisse zum Stellenwert der Checkpointinhibitoren beim (triple-negativen) Mammakarzinom gezeigt. Loibl et al. haben allerdings eine aktuelle Phase-II-Studie (GeparNuevo) als „Trial in Progress" präsentiert. Hierbei wird zur taxananthra-zyklinhaltigen Chemotherapie bei triple-negativen Mammakarzinomen der zusätzliche Einsatz von MEDI4673 (Durvalumab) geprüft. Bisher war die Chemotherapie nahezu die einzige Therapieoption bei triple-negativen Mammakarzinomen. Inwiefern diese Patientinnen nun von einer Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1-Checkpointinhibitor Durvalumab profitieren, soll diese Studie überprüfen. Das Studiendesign der GeparNuevo-Studie zeigt Abb. 01. Nach einer initialen Monotherapie mit Durvalumab (750 mg i. v.) über zwei Wochen wird Durvalumab (1.500 mg i. v. alle vier Wochen) in Kombination zu einer zwölfwöchigen Therapie mit *nab*-Paclitaxel (125 mg/m²/Woche) gefolgt von vier Zyklen EC verabreicht. Primäres Studienziel ist die pathologisch komplette Remission (pCR). Stratifiziert wird nach dem tumorinfiltrierenden Lymphozyten(TIL)-Status [5].

Fazit

- Das Studiendesign der GeparNuevo-Studie ist interessant. Wie bei einem Großteil der Studien mit Checkpoint Inhibitoren hebt sich *nab*-Paclitaxel als guter Kombinationspartner hervor, unter anderem weil hierfür keine Steroidbehandlung notwendig ist, die eine Immuntherapie evtl. beeinflussen könnte.

© hematooncology.com

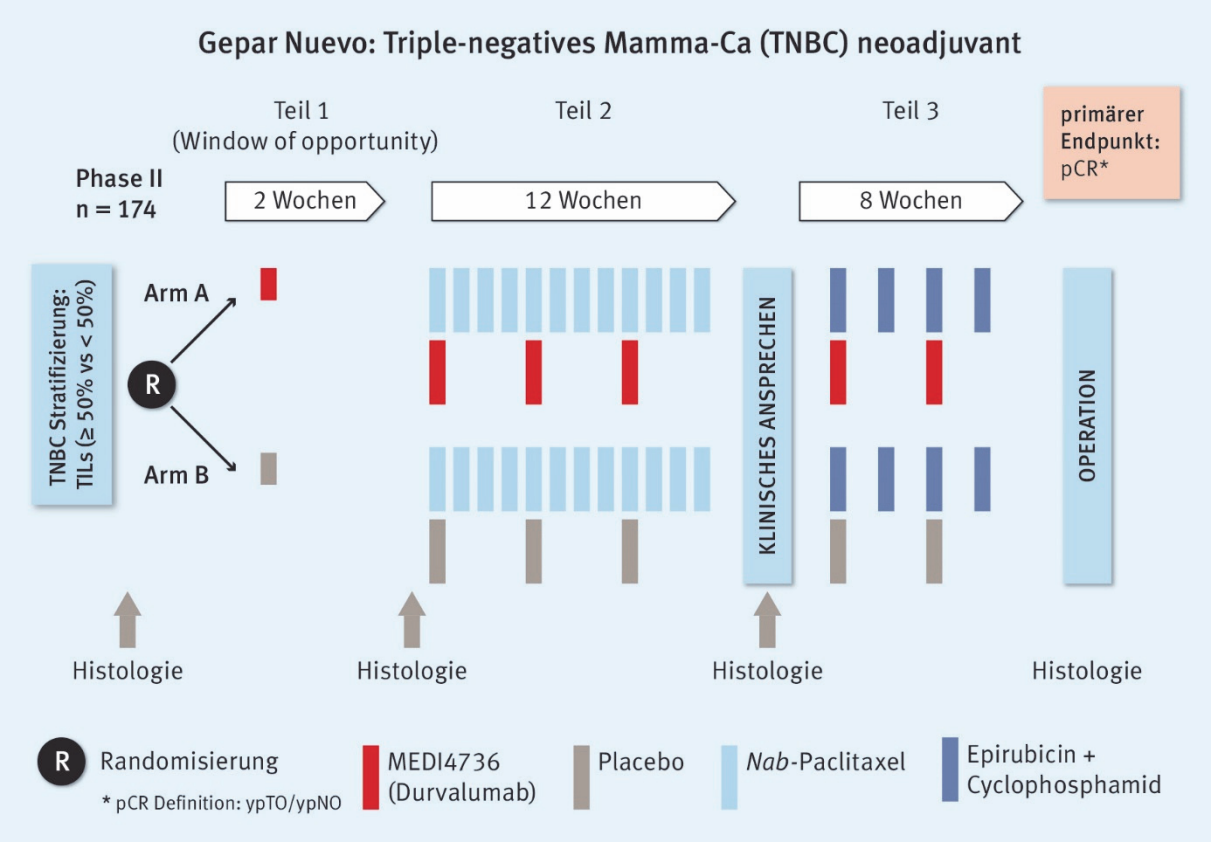


Abb. 01: Studiendesign der GeparNuevo-Studie (modifiziert nach Loibl S et al. Presented at Poster Display, Breast cancer, early stage, ESMO 2016, Copenhagen, abstract 221TiP [5]).

"Checkpointinhibitoren werden auch beim Mammakarzinom zunehmend eingesetzt. Ob sie jedoch ebenso erfolgreich wie bei anderen Tumorentitäten sein werden, müssen laufende Studien erst noch zeigen." *Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss*

❖ Metastasiertes Mammakarzinom

Ein aus deutscher Sicht interessanter Beitrag waren die finalen Ergebnisse der NABUCCO-Studie, einer nichtinterventionellen Studie (NIS) zum Einsatz von *nab*-Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Interessant war er deswegen, da diese NIS die klinische Routine bzw. den Praxisalltag in Deutschland widerspiegelt. Insgesamt konnten Potthoff et al. die Daten von 697 Patientinnen vorstellen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 62,3 Jahre. 60,1% der Patientinnen hatten vorab eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten. Primäres Studienziel war die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) unter einer *nab*-Paclitaxeltherapie, welche im Durchschnitt 5,9 Monate betrug, jedoch abhängig von der Anzahl der Therapielinien war (1. Linie 7,1 Monate, 2. Linie 6,0 Monate, 3. Linie 5,6 Monate und ≥ 4. Linie 5,2 Monate) (siehe Tab. 01). Die durchschnittliche Ansprechrate (ORR) betrug 37,2 %, wobei diese in der Erstlinientherapie 46,1%, 2. Linie 32,0%, 3. Linie 31,9% und ≥ 4. Linie 29,0% betrug. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen sei ein besonderer Blick auf die sensorische Polyneuropathie (PNP) gerichtet, welche in diesem Kollektiv in Form einer Grad-1/2-PNP bei 35% der Fälle und in Form einer Grad-3-/4PNP bei 4,3% der Fälle auftrat. Diese Daten aus der klinischen Praxis zeigen,

dass hierzulande insbesondere Patientinnen mit einem ECOG 0–1 nach einer taxanhaltigen Vortherapie und vor allem in einer wöchentlichen Applikation *nab*-Paclitaxel erhalten. Die dargestellten Effektivitätsdaten bestätigen die Ergebnisse der bekannten Zulassungsstudie [6].

Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Therapielinie

	Gesamt	1. Linie	2. Linie	3. Linie	≥ 4. Linie
n (%)	697 (100)	280 (40,2)	169 (24,2)	141 (20,2)	107 (15,4)
Median TTP, Monate (95%, KI)	5,9 (5,6–6,4)	7,1 (6,0–8,6)	6,0 (5,5–7,3)	5,6 (4,6–6,7)	5,2 (4,2–5,6)
ORR, %	37,2	46,1	32,0	31,9	29,0

Tab. 01: Wirksamkeit von *nab*-Paclitaxel abhängig von der Anzahl der Therapielinien [3]).

Wenn wir bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine Chemotherapie in Betracht ziehen, spielt für die Entscheidung zur Therapie das Alter eine wesentliche Rolle. Steger et al. präsentierten jetzt interessante Daten aus Österreich zu einer Studie, in der sie die Therapieergebnisse mit *nab*-Paclitaxel im Hinblick auf das onkologische Ansprechen und die Verträglichkeit bei jüngeren Patientinnen (< 70 Jahre) mit dem bei älteren Patientinnen (≥ 70 Jahre) verglichen haben. Von den 203 Patientinnen in dieser NIS waren 17% ≥ 70 Jahre. Die Verträglichkeit in dem älteren Kollektiv war analog zum jüngeren Kollektiv. Es konnten im Hinblick auf die Sicherheit keine neuen Ereignisse festgestellt werden. Damit scheinen auch die älteren Patientinnen ohne zusätzliche Nebenwirkungen von der *nab*-Paclitaxelgabe zu profitieren [7].

Bleiben wir bei den „Real-Life-real life Daten“ der nichtinterventionellen Studien, blicken jedoch in die USA. Pelletier et al. haben Daten zur Taxantherapie in der 2. Linie untersucht und verglichen dabei die Wirksamkeit von *nab*-Paclitaxel mit Paclitaxel. Die Daten von 411 Patientinnen konnten hierfür retrospektiv ausgewertet werden (109 *nab*-Paclitaxel vs. 302 Paclitaxel). Primäres Studienziel waren die Zeit bis zur Therapieunterbrechung und die Zeit bis zur nächsten Therapie. Während der *nab*-Paclitaxeltherapie zeigte sich eine signifikant längere Zeit bis zur Behandlungsunterbrechung im Vergleich zur Paclitaxeltherapie (4,5 vs. 2,8 Monate, $p < 0{,}001$). Auch zeigte die Studie einen Trend zu einer längeren Zeit bis zur nächsten Therapie (5,9 vs. 4,2 Monate, $p = 0{,}014$) nach einer *nab*-Paclitaxeltherapie in der 2. Linie [8].

Die gleiche Arbeitsgruppe präsentierte analog zur oben dargestellten Studie auch Daten zu einer Therapie mit *nab*-Paclitaxel in der 2. Linie im Vergleich zu Eribulin. Sowohl bezüglich der Zeit bis zur Behandlungsunterbrechung (4,0 vs. 3,1 Monate, $p = 0{,}507$) als auch der Zeit bis zur nächsten Therapie (6,0 vs. 4,7 Monate, $p = 0{,}759$) konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen *nab*-Paclitaxel und Eribulin gesichtet werden, allerdings ein positiver Trend im Hinblick auf beide Parameter für *nab*-Paclitaxel.[9] Es ist jedoch anzumerken, dass es sich insgesamt um ein nur kleines Studienkollektiv von 176 Patientinnen gehandelt hat, und dies evtl. die fehlende Signifikanz der Ergebnisse erklärt. Inwiefern jedoch diese Daten aus der Versorgungsforschung der USA hierher übertragbar sind, muss kritisch überlegt werden.

Zu guter Letzt eines der Highlights aus senologischer Sicht auf dem ESMO-Kongress: die Präsentation der ersten Ergebnisse der Phase-III-Studie (Monaleesa-2). Darin haben postmenopausale Patientinnen mit HR+, HER2-, metastasiertem Mammakarzinom als

© hematooncology.com

Erstlinientherapie den selektiven Inhibitor der cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) Ribociclib in Kombination mit Letrozol erhalten. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), welcher vorzeitig erreicht worden ist. Das mediane PFS lag im Kontrollarm (Placebo + Letrozol) im Durchschnitt bei 14,7 Monaten und wurde im Prüfarm (Ribociclib + Letrozol) noch nicht erreicht (siehe Abb. 02). Ebenso unterschieden sich die Gesamtansprechraten (ORR) signifikant voneinander (41% im Prüfarm vs. 28% im Kontrollarm, p = 0,000155). Diese Ergebnisse ließen sich in nahezu allen Subgruppen nachweisen. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten unter Ribociclib waren Neutropenien und Leukopenien [10].

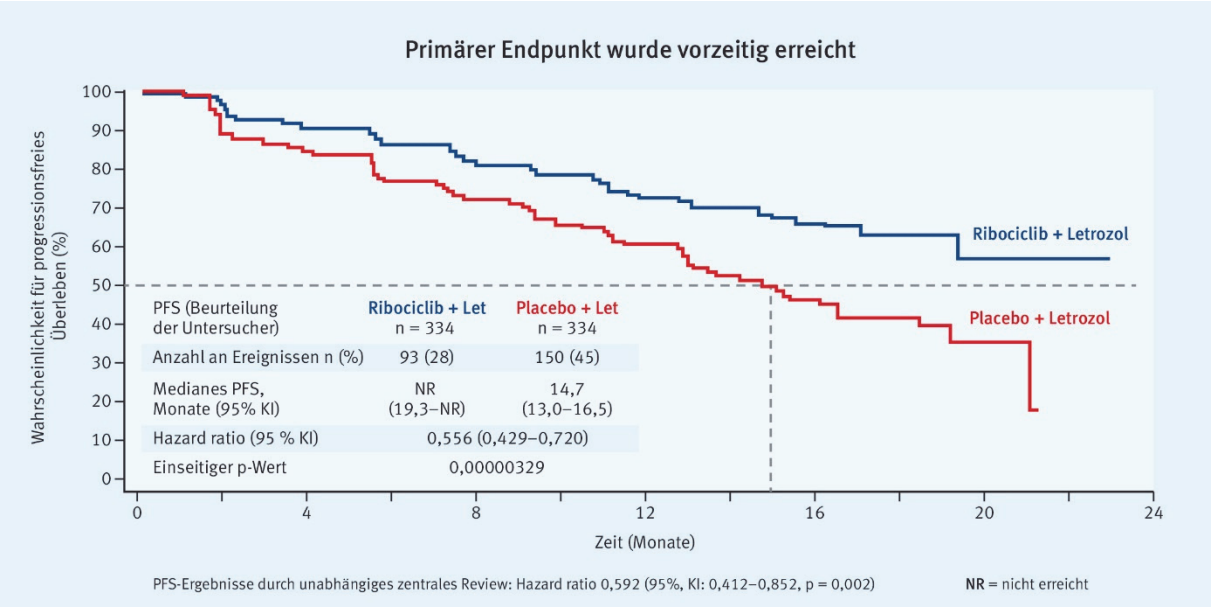


Abb. 02: Progressionsfreies Überleben bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom unter Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu einer Letrozolmonotherapie (Monaleesa-Studie). Presented at Presidential Symposium, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract LBA1_PR [10]).

"Mittels CDK4/6-Inhibitoren erweitern wir potent das Spektrum der Therapieoptionen in der metastasierten Situation." *Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss*

Fazit

- Es wurden zahlreiche „Real-Life-Daten" zum Einsatz von *nab*-Paclitaxel in der metastasierten Situation präsentiert. Alle bestätigen neben dem onkologisch exzellenten Ansprechen auch die bekannt gute Verträglichkeit.
- Der CDK4/6-Inhibitor Ribociclib in Kombination mit Letrozol scheint sich bei hohen Ansprechraten sehr positiv auf das progressionsfreie Überleben auszuwirken.

❖ Quellen

1. Nagayama A et al. Evaluation of neoadjuvant weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel for HER2-negative breast cancer. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 296P.
2. Litton JK et al. A pilot study of neoadjuvant talazoparib for early-stage breast cancer patients with a BRCA mutation. Poster Discussion session, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 153PD.

3. Pivot X et al. Superimposable outcomes for sequential and concomitant administration of adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the SIGNAL/PHARE prospective cohort. Proffered Paper session, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 144O.
4. Kuo Y et al. Endoscopy-assisted breast surgery for breast cancer: updated results from study conducted by the Taiwan Endoscopic Breast Surgery Cooperative Group. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 159P.
5. Loibl S et al. A randomized phase II study to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4673 (durvalumab) to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer (GeparNuevo). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 221TiP.
6. Potthoff K et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: final results of the non-interventional study NABUCCO. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 236P.
7. Steger G et al. Safety and effectiveness of nab-paclitaxel in young and elderly patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter non-interventional study. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 241P.
8. Pelletier C et al. Real-world comparative effectiveness analysis of second-line (2L) nab-paclitaxel (nab-P) vs paclitaxel (Pac) in patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1029P.
9. Parisi M et al. Real-world comparative effectiveness analysis of second-line (2L) nab-paclitaxel (nab-P) vs eribulin (Erib) in patients (Pts) with metastatic breast cancer (MBC). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1030P.
10. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016.

© hematooncology.com

Neues vom ESMO 2016 – keine Zeit für Lungenkrebsnihilismus!

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt, DRK Kliniken Berlin Mitte

Die Entwicklungen im Bereich des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zeigen eine beeindruckende Dynamik. Sowohl in den immer stärker personalisierten Therapiekonzepten für kleine, exklusive Patientengruppen als auch auf dem komplexen Feld der Immuntherapie, wo neue Entwicklungen – auch in Kombination mit klassischer Chemotherapie – großen Patientengruppen zugutekommen können. Das NSCLC steht mit diesen Entwicklungen aktuell an vorderster Front der onkologischen Innovationen.

❖ Immuntherapie

PD-L1-Expression

Im Kontext der Immuntherapie am Checkpoint PD-1/PD-L1 geben die klinischen Studien deutliche Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen der PD-L1-Expression und der Wirksamkeit von Immuntherapien besteht. Dieser Zusammenhang ist unterschiedlich ausgeprägt und lässt sich in einzelnen Studien überhaupt nicht erkennen (CheckMate-017, Nivolumab beim Plattenepithelkarzinom [1]). Grundlegende Untersuchungen zur PD-L1-Expression sind daher wichtig, zumal sich die Analyseverfahren (Antikörper-Assays) noch in der Entwicklung und Evaluation befinden.

An chirurgisch resezierten Lungenkarzinomproben wurde die Expression von PD-L1 (Ventana SP142-Assay) auf Tumor- (TC) und Immunzellen (IC) sowie eine mögliche Assoziation zwischen PD-L1-Epression und EGFR-Mutation bzw. EML4/ALK-Translokation untersucht [2]. Bei den Immunzellen wurde eine PD-L1-Expression bei insgesamt 62% nachgewiesen. Die Analyse der Tumorzellen zeigte eine Expression von PD-L1 nur bei 19% und eine Expression über 50% bei nur 4% der insgesamt 514 Proben. Diese im Vergleich sehr niedrigen Werte werden mit dem geringeren Anteil an Rauchern, dem geringeren Anteil an Plattenepithelkarzinomen und dem niedrigen Tumorstadium (60% im Stadium I) im untersuchten Kollektiv erklärt. Eine prognostische Bedeutung für PD-L1 konnte nicht gezeigt werden. Eine Plattenepithel-Histologie war assoziiert mit einer PD-L1-Expression auf Immunzellen, während die PD-L1-Expression auf Tumorzellen eine Assoziation mit einem EGFR-Wildtyp aufwies.

Die umfangreichsten Daten hinsichtlich der PD-L1-Expression wurden aus den Pembrolizumab-Studien vorgestellt [3]. Dabei wurden Daten aus KEYNOTE-001 (Phase Ib, 909 Patienten gescreent), KEYNOTE-010 (Phase II/III, 2.222 Patienten gescreent) und KEYNOTE-024 (Phase III, 1.653 Patienten gescreent) zusammengefasst. Bei 1.596/4.784 (33%) konnte PD-L1 nicht nachgewiesen werden (< 1), während 1.356/4.784 (28%) eine hohe PD-L1-Expression zeigten (> 50%). 1.832/4.784 (38%) zeigten eine intermediäre Expression zwischen 1 und 49%, jeweils gemessen mit dem „murine 22C3 anti-human PD-L1“-Antikörper. Diese Aufteilung in drei ähnlich

große Anteile war unabhängig von vorangegangenen Therapien, vom Alter (>/< 75 Jahre), von der Histologie (Adeno- vs. Plattenepithelkarzinom) und von der Materialherkunft (Primärtumor/Metastase).

Fazit

- Die Daten zur PD-L1-Expression sind uneinheitlich, die umfangreichste Analyse ergibt etwa 1/3 mit hoher PD-L1-Expression (> 50%) und 1/3 ohne PD-L1-Expression.
- Die Relevanz der differenzierten Analyse einer PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen ist noch nicht abschließend geklärt.

❖ Immuncheckpoint-Inhibitoren

Nivolumab

Neben den Zulassungsstudien werden Real-Life-Daten für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit umso wichtiger, je schneller die Prozesse der Entwicklung und Zulassung von neuen Substanzen laufen. Für den PD-1-Inhibitor Nivolumab sind solche Daten vorgestellt worden: Eine Analyse der älteren Patienten (≥ 75 Jahre) aus dem italienischen “expanded access program (EAP)” für Nivolumab zeigte für die 70 älteren Patienten mit einem 1-Jahres-Überleben von 35% eine ähnliche Wirksamkeit wie bei den 371 Patienten der Gesamtgruppe mit 39% [4]. Auch die Sicherheitsdaten waren in beiden Populationen ähnlich und deckten sich mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie (CheckMate-017) [1].

Daneben erfolgte eine Analyse der Nichtraucher aus demselben EAP (38 Patienten) [5]. Auch hier zeigte sich eine im Vergleich zum gesamten Programm (371 Patienten) und zu CheckMate-017 ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie.

Wirksamkeit und Sicherheit neuer Therapien sind die wesentlichen Kategorien für den einzelnen Patienten. Im Zusammenhang mit Immuntherapien spielen jedoch auch globale gesundheitsökonomische Effekte eine wesentliche Rolle. In einer komplexen Analyse wurden die Kosten, die durch die Behandlung von Therapienebenwirkungen entstehen, für die beiden Studien CheckMate-017 und CheckMate-057 zusammenfassend analysiert [6]. Im Ergebnis zeigte sich eine deutlich geringere Zahl von Prozeduren und Laboranalysen unter Immuntherapie verglichen mit dem Kontrollarm unter Docetaxel. Dies entspricht dem günstigeren Nebenwirkungsprofil der Immuntherapien.

Nach den Erfolgen der Immuntherapie in der Zweitlinientherapie wurde in der Studie CheckMate-026 [7] untersucht, ob sich diese Wirksamkeit auch in der Erstlinie zeigen lässt. 423 Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% wurden 1:1 randomisiert und entweder mit Nivolumab oder mit platin-basierter Zweifach-Chemotherapie behandelt. Das progressionsfreie Überleben war im Studienarm mit 4,2 Monaten nicht besser als in der Kontrollgruppe (5,9 Monate; HR 1,15). Die Ansprechraten waren ebenfalls in beiden Gruppen gleich.

In der Diskussion wurde darauf hingewiesen, dass neben leichten Imbalancen zwischen den Studienarmen als Störfaktor möglicherweise das PD-L1-Expressionsniveau mit ≥ 1% als

© hematooncology.com

prädiktiver Biomarker nicht geeignet ist. Die positive Erstlinienstudie mit Pembrolizumab in einem Kollektiv mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50% weist darauf hin, dass in der Erstlinientherapie möglicherweise die hohe Expression von PD-L1 für die Prädiktion der Immuntherapie-Wirksamkeit entscheidend ist [8].

Pembrolizumab

Vorgestellt wurde die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten (HRQoL) aus der Studie KEYNOTE-010 [9], in der die bessere Wirksamkeit des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab gegenüber Docetaxel in der Zweitlinientherapie gezeigt worden war. Die verwendeten Instrumente waren die folgenden Fragebögen: EuroQol-5D-3L, EORTC QLC-C30 und EORTC QLQ-LC13. Zusammenfassend ergibt sich in allen Auswertungen ein deutlicher Anhalt für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. eine längere Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität im Studienarm mit Pembrolizumab im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-024 [8] wurde die Monotherapie mit Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen) in der Erstlinie gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nach lokalem Standard getestet. Voraussetzung für den Einschluss war eine hohe Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen (≥ 50%). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser Endpunkt wurde überzeugend erreicht: Das mittlere PFS lag im Studienarm bei 10,3 Monaten gegenüber 6,0 Monaten in der Kontrollgruppe (HR 0,50; $p < 0,001$). Nach 12 Monaten lebten im Studienarm noch 70% der Patienten, während in der Kontrollgruppe nur noch 54% lebten (HR 0,60; $p = 0,005$) (Abb. 1). Die “Objective Response Rate (ORR)” lag unter Pembrolizumab bei 45%, während sie unter konventioneller Chemotherapie nur bei 28% lag. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass alle Teile der Gesamtkohorte in ähnlicher Weise profitierten. Neben diesem Wirksamkeitsvorteil zeigte sich unter Pembrolizumab auch eine geringere Rate an therapiebedingten unerwünschten Ereignissen. Für Prof. Martin Reck stellt Pembrolizumab damit einen neuen Standard für die Erstlinientherapie beim NSCLC mit hoher PD-L1-Expression dar. Eine entsprechende Zulassungserweiterung ist eingereicht. Die Studie wurde am Tag der Vorstellung auf dem ESMO im NEJM publiziert [10].

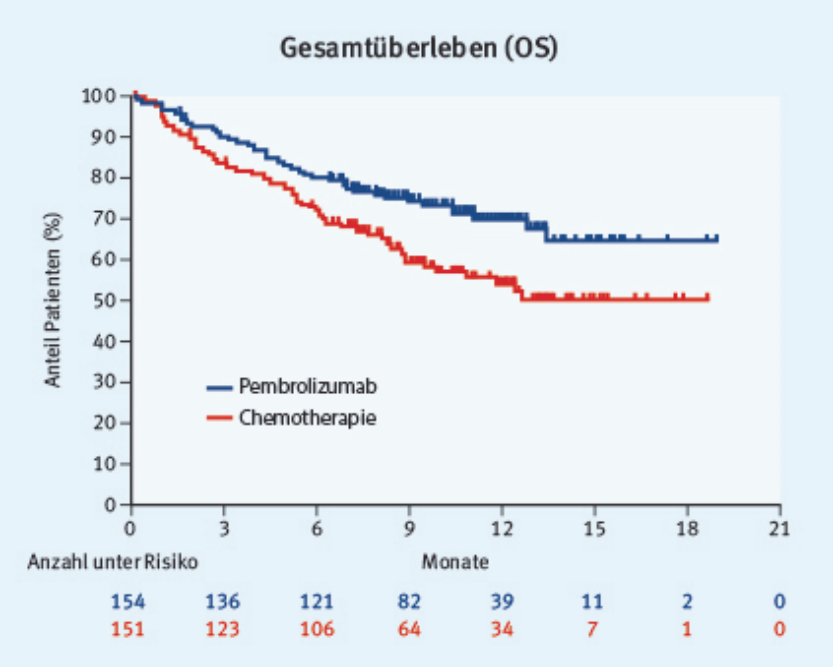


Abb. 1: Gesamtüberleben nach 12 Monaten in der KEYNOTE-024-Studie (modifiziert nach [10]).

„Mit KEYNOTE-024 ist die Immunonkologie in der Erstlinientherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom angekommen. Diese Studie wird in die Kategorie 'practice changing' fallen.“
Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt

Atezolizumab

In der ersten Phase-III-Studie zur Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab vs. Docetaxel (Oak-study [11]) in der Zweit- und Drittlinientherapie des NSCLC mit 1.225 Patienten wurde ein deutlicher Überlebensvorteil von 27% für die Immuntherapie über alle Subgruppen gezeigt. Im 1-Jahres-Überleben bedeutete dies ein Verhältnis von 55% im Studienarm vs. 41% in der Kontrollgruppe. Im medianen Überleben wurden 13,8 Monate im Studienarm erreicht vs. 9,6 Monate im Kontrollarm (HR 0,73; p = 0,0003). Bei der Analyse der Subgruppen nach PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen zeigte sich der Überlebensvorteil in der hochexprimierenden Gruppe mit 59% besonders ausgeprägt; in der Gruppe ohne jegliche PD-L1-Expression (<1%) war der Vorteil mit 25% jedoch immer noch signifikant (HR 0,75; p = 0,0205). Auf dem Boden dieser Daten ist mit einer Zulassung der Substanz in Europa zu rechnen.

Im umfangreichen IMpower-Studienprogramm soll die Kombination von Atezolizumab mit unterschiedlichen Chemotherapien in der Erstlinientherapie untersucht werden [12]. In diesem Programm werden in der Studie IMpower133 auch Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom eingeschlossen [13].

© hematooncology.com

Fazit

- Für Nivolumab lassen sich auch in den Real-Life-Daten die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudien reproduzieren.
- In gesundheitsökonomischen Analysen lassen sich für die vergleichsweise kostspielige Immuntherapie Vorteile im Hinblick auf Monitoring und Nebenwirkungsmanagement darstellen.
- Der Versuch, Nivolumab in der Erstlinientherapie bei PD-L1-Expression ≥ 1% erfolgreich einzusetzen, ist vorerst gescheitert.
- In Ergänzung zu den positiven Wirksamkeitsdaten konnte in der Studie KEYNOTE-010 für Pembrolizumab auch ein positiver Effekt auf die Lebensqualität nachgewiesen werden.
- Mit KEYNOTE-024 hat Pembrolizumab seine Wirksamkeit beim NSCLC mit PD-L1-Expression > 50% in der Erstlinientherapie bewiesen.
- Der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab präsentierte sehr gute Wirksamkeitsdaten in der Zweitlinientherapie.

„Die positiven Daten und Erfahrungen mit der Immuntherapie beim NSCLC werden durch die Vielzahl von Studien und Real-Life-Beobachtungen bestätigt. Der Weg in die Erstlinientherapie ist gesichert und nur noch eine Frage der Zeit. Eine Weiterentwicklung der prädiktiven Biomarkerkonzepte ist jedoch erforderlich, um die Patientenselektion zu optimieren und Langzeitresponder zu identifizieren.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt*

❖ Liquid biopsy

Im Kontext der Entwicklung zielgerichteter Therapien für EGFR-positive Patienten mit Resistenzentwicklung hat das Thema „liquid biopsy“ mit dem Nachweis von T790M-Resistenzmutationen in zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) erstmals klinische Bedeutung erlangt.

Aus der weltweiten „Assess“-Studie, die die Machbarkeit der EGFR-Mutationsdiagnostik mittels ctDNA untersuchte, wurden die Daten der französischen Kohorte vorgestellt. Bei 126 ausgewerteten Fällen mit Tumor und Plasma war die Übereinstimmung 96%. Dabei wurde in einem Fall eine L858R-Mutation exklusiv im Plasma nachgewiesen, während sie der initialen Analyse des korrespondierenden Tumors entgangen war. Erst nach zusätzlichen Untersuchungen ließ sich diese Mutation dann auch im Tumor selbst detektieren [14].

In den Real-Life-Daten aus dem französischen Behandlungsprogramm für T790M-positive Patienten zeigte sich die Wirksamkeit des Tyrosinkinaseinhibitors Osimertinib vergleichbar mit den Ergebnissen aus den Zulassungsstudien. Von den 396 Patienten, die im Rahmen eines Tumorrezidivs getestet wurden, erfolgte bei 25% (103 Patienten) der exklusive Nachweis durch ctDNA. Dieser Teil der Patienten verhielt sich im Hinblick auf die Wirksamkeit identisch wie die Gesamtpopulation [15].

Fazit

- Die EGFR-Mutationsanalyse aus ctDNA im Plasma gewinnt an Bedeutung.

„Insgesamt stabilisiert sich der Trend in Richtung einer zuverlässigen molekularpathologischen Diagnostik aus dem Plasma im Sinne einer „liquid biopsy“. Zeitnah wird dieses diagnostische Feld für den klinischen Alltag verfügbar und damit auch relevant werden. Dabei ist die Detektion von EGFR-Resistenzmutationen ganz sicher nur ein erster Schritt.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmid*

❖ Chemotherapie bleibt?!

Trotz der großen Hoffnungen, die in immuntherapeutische Therapieansätze gelegt werden, scheint damit ein nachhaltiger Therapieerfolg im Sinne des Langzeitüberlebens nur für ein knappes Drittel der Patienten realisierbar. Wenn andererseits die Hypothesen zum Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Immuntherapie und der PD-L1-Expression zutreffen, wird man ebenfalls auf ein ungefähres Drittel der Patienten blicken, die eine Expression in der Größenordnung von 50% und mehr aufweisen. Auch wenn sich diese beiden „Drittel“ nur zu einem Teil überlappen, wird deutlich, dass konventionelle Chemotherapiestrategien auch weiter bedeutsam bleiben. Darüber hinaus spricht vieles für die Hypothese, dass der Tumorzerfall unter Chemotherapie eine immunologische Reaktion hervorruft und damit auch die Wirksamkeit einer Immuntherapie begünstigen kann.

***nab*-Paclitaxel**

Chemotherapien mit geringen eigenen immunologischen Nebenwirkungen, wie z. B. das *nab*-Paclitaxel, könnten auch als Partner von Immuntherapien interessant werden.

Aus dem *nab*-Paclitaxel-Studienprogramm ABOUND wurden einige Ergebnisse vorgestellt. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit ECOG-PS 2 konnte eine Umsetzung des Therapieplanes (*nab*-Paclitaxel+Carboplatin gefolgt von *nab*-Paclitaxel-Erhaltung) in 85% erreicht werden [16]. Dies gibt einen Hinweis auf die Verträglichkeit und das günstige Sicherheitsprofil der Substanzkombination. In einer Analyse zur Lebensqualität aus der Phase-III-Studie an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte sich ein deutliches Signal für eine Verbesserung der Lebensqualität. Ein Drittel der Patienten erlebte das komplette Verschwinden von Problemen in einzelnen Dimensionen des EQ-5D-5L-QoL-Fragebogens, 16–59% zeigten klinisch relevante Verbesserungen [17]. In der Analyse der Sicherheit aus derselben Studie fanden sich auch unter der Erhaltungstherapie mit *nab*-Paclitaxel keine neuen Sicherheitssignale [18]. In einer weiteren Studie aus dem Programm (Abound.70+) konnte der positive Effekt von *nab*-Paclitaxel auf die Lebensqualität in der Gruppe der älteren Patienten nachgewiesen werden [19].

„Insgesamt scheint *nab*-Paclitaxel aufgrund seiner guten Verträglichkeit als Kombinationspartner platinbasierter Chemotherapien an Bedeutung zu gewinnen.“ *Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt*

© hematooncology.com

Im Kontext der Anti-EGFR-Therapie wird in einer neu aufgelegten Phase-II-Studie die Kombination der Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel+Carboplatin mit dem IgG1-Antikörper Necitumumab getestet. Neben der Wirksamkeit wird vor allem die Sicherheit dieser Kombination geprüft [20].

Fazit

- Für *nab*-Paclitaxel wurden umfangreiche positive Ergebnisse vorgestellt, die die Zulassungsstudien ergänzen.

❖ Immuntherapie und Chemotherapie – gemeinsam stark?

Auf dem Weg in die Erstlinientherapie gehen immunonkologische Konzepte sowohl in die Monotherapie als auch in die Kombination mit konventioneller Chemotherapie. Letzteres Konzept wird durch eine Reihe von Argumenten gestützt: Chemotherapien führen zu einer verstärkten Freisetzung tumoraler Antigene, reduzieren die Aktivität von supprimierenden Immuneffektorzellen und begünstigen insgesamt eine immunologische Aktivierung.

In einer Phase-Ib-Studie wurde die Verträglichkeit einer Kombination von Nivolumab mit *nab*-Paclitaxel+Carboplatin untersucht. Die Interim-Analyse ergab keine unerwarteten Sicherheitssignale, insbesondere wurden keine schweren Pneumonitis-Ereignisse beobachtet [21].

In einer Kohorte der Studie KEYNOTE-021 (cohort G) [22] wurde die etablierte Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin mit oder ohne Pembrolizumab verabreicht. Primäres Studienziel war hierbei die Ansprechrate (ORR). Die ORR lag im Studienarm bei 55% gegenüber 29% im Kontrollarm (HR 0,53; p = 0,0102). Überraschenderweise zeigte sich die gleiche Ansprechrate bei Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1% und > 1%. In gleicher Deutlichkeit wie die ORR zeigt sich das PFS im Studienarm gegenüber dem Kontrollarm mit 13,0 vs. 8,9 Monate verbessert. Die mittlere Zeit bis zum ersten Therapieansprechen war mit 1,5 Monaten deutlich kürzer als im Chemotherapie-Arm (2,7 Monate). Im Hinblick auf die Nebenwirkungen der Therapie addieren sich die bekannten unerwünschten Wirkungen von Chemotherapie und Immuntherapie im Studienarm, werden aber von den Autoren als “manageable” klassifiziert.

In der gemeinsamen Diskussion zu den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-021 cohort G wurde von J. Soria auf einen Unterschied im PFS-Kurvenverlauf hingewiesen: Während in der Mono-Immuntherapie mit Pembrolizumab ein relativ steiler Abfall in den ersten drei Monaten zu beobachten ist, zeigt sich in der Kombination Pembrolizumab und Chemotherapie eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in den ersten Monaten. Hierin liegt möglicherweise ein attraktiver Ansatz für zukünftige Entwicklungen und die Therapieentscheidung bei hohem Remissionsdruck.

Fazit

- Erste positive Daten zur Kombination der klassischen Chemotherapie mit Immuntherapie-Strategien öffnen das Fenster für zahlreiche denkbare Kombinationen.

„Die zielgerichteten Tyrosinkinaseinhibitor-Therapien und die Konzepte der Immuncheckpointinhibition erweitern schon heute unser therapeutisches Arsenal. Zukünftig werden auch noch Kombinationen mit gut verträglichen Chemotherapeutika hinzukommen. Die Chance, Patienten mit NSCLC langfristig zu stabilisieren wächst – keine Zeit für Lungenkrebsnihilismus!“ *Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt*

❖ Quellen

1. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373: 123-135.
2. Saruwatari K et al. Clinicopathological analysis of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression on tumor cells (TC) and tumor-infiltrating immune cells (IC) in surgically resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1181P.
3. Aggarwal C et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1060P.
4. Grossi F et al. Efficacy and safety of nivolumab in elderly patients (pts) with advanced squamous non small cell lung cancer (Sq-NSCLC) participating in the expanded access programme (EAP) in Italy. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1079P.
5. Vitali M et al. Preliminary efficacy and safety data of nivolumab in never smoker patients with advanced squamous NSCLC: Experience from Italian sites participating in the Expanded Access Programme (EAP). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1225P.
6. Venkatachalam M et al. Healthcare resource utilization (HCRU) in patients with advanced NSCLC in CheckMate 017 and 057 based on treatment-related (TR) adverse events (AEs). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1220P.
7. Socinski M et al. CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)−positive NSCLC. Presidential Symposium, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract LBA7_PR.
8. Reck M et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50%. Presidential Symposium, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract LBA8_PR.
9. Barlesi F et al. Assessment of health-related quality of life (HRQoL) in KEYNOTE-010: A phase 2/3 study of pembrolizumab vs docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1219P.
10. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016.
11. Barlesi F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. Presidential Symposium, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract LBA44_PR.
12. Reck M et al. Phase III clinical trials in chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC assessing the combination of atezolizumab and chemotherapy. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1294TiP.
13. Horn L et al. A Phase III study of atezolizumab with carboplatin plus etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer (IMpower133). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1431TiP.
14. Denis MG et al. Circulating free tumour-derived DNA (ctDNA) to detect EGFR mutation in patients (pts) with advanced NSCLC (aNSCLC): French subset analysis of the ASSESS study. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 60P.
15. Planchard D et al. Osimertinib in EGFR T790M positive advanced NSCLC (aNSCLC) – real–life data from the French temporary authorization for use (ATU) program. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1234P.
16. Gajra A et al. Interim safety results from the phase 2 ABOUND.PS2 study evaluating nab-paclitaxel (nab-P) + carboplatin (C) followed by nab-P monotherapy in patients (pts) with NSCLC and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1278P.
17. Thomas M et al. nab-paclitaxel (nab-P) + carboplatin (C) induction therapy in patients (Pts) with squamous (SCC) NSCLC: Interim quality of life (QoL) outcomes from the phase 3 ABOUND.sqm study. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1279P.

© hematooncology.com

18. Vidal O et al. nab-paclitaxel (nab-P) + carboplatin (C) induction therapy in patients (Pts) with squamous (SCC) NSCLC: Interim safety results from the phase 3 ABOUND.sqm study. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1280P.
19. Weiss J et al. Quality of life (QoL) in elderly patients (pts) with advanced NSCLC treated with nab-paclitaxel (nab-P) + carboplatin (C): Interim results from the ABOUND.70+ study. Poster Display, ESMO 2016 Congress, Copenhagen, abstract 1281P.
20. Socinski M et al. A single-arm, open-label, phase 2 study of nab-paclitaxel and carboplatin chemotherapy plus necitumumab in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1298TiP.
21. George B et al. Phase I study of nivolumab (nivo) + nab-paclitaxel (nab-P) in solid tumors: results from the pancreatic cancer (PC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) cohorts. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1059P.
22. Langer C et al. Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. Presidential Symposium, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract LBA46_PR.

Pankreaskarzinom 2016: Die therapeutischen Möglichkeiten nehmen zu

Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten O. Götze, Krankenhaus Nordwest GmbH, Frankfurt am Main; Institut für Klinisch-Onkologische Forschung; UCT – Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt

Nach den Daten der EUROCARE-5-Studie ist das Pankreaskarzinom die Tumorerkrankung mit der schlechtesten Prognose in Europa, mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von weniger als 5% [1]. Auf der Basis epidemiologischer Daten ist damit zu rechnen, dass 2020 die Häufigkeit, an einem Pankreaskarzinom zu sterben, die des Kolonkarzinoms überholt hat [2]. Momentan ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache in der westlichen Gesellschaft und wird in einer Dekade voraussichtlich Platz zwei einnehmen [2].

Eine aktuelle Nature-Publikation unterscheidet nach Analyse von 456 Pankreaskarzinomen vier molekulare Subtypen anhand von 32 rekurrenten mutierten Genen, die sich in 10 unterschiedlichen Signalwegen vereinen [3]: (1) squamös; (2) pankreatische Vorläufer; (3) immunogen; (4) aberrant differenziert endokrin exokrin (ADEX). Diese Subtypen gehen auf eine unterschiedliche molekulare Entwicklung zurück und eröffnen neue Möglichkeiten, therapeutisch in diese Signalwege einzugreifen. Auf dem diesjährigen ESMO hatte man den Eindruck, dass sich diese Nature-Publikation – bezogen auf ergänzende molekulare Therapien – bereits teilweise widerspiegelt. Aber nicht nur die Ergänzung bereits etablierter Chemotherapiekombinationen durch neue Substanzen waren ein Thema, sondern auch – um Ansprechraten zu erhöhen und Resistenzen hinauszuzögern – interessante Sequenzen und Kombinationen mit den bereits etablierten Regimen durch beispielsweise ein weiteres Zytostatikum.

❖ Diagnostik des metastasierten Pankreaskarzinoms

Eine Forschergruppe von der Universität Neapel beschäftigte sich mit dem Einfluss der Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio (NLR) als Prädiktor für den Behandlungserfolg bei der Erstlinientherapie mit *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin beim metastasierten Pankreaskarzinom [4]. In einer multivariaten Analyse konnte die Arbeitsgruppe um J. Ventriglia an 70 Patienten zeigen, dass ein schlechter Karnofsky-Index (< 80%), Lebermetastasen und eine NLR ≥ 5 unabhängige Risikofaktoren für ein schlechtes Überleben waren.

Patienten konnten anhand der unabhängigen Prognosefaktoren in 3 Risikogruppen eingeteilt werden:

1. Geringes Risiko (0 Faktoren)
2. Mittleres Risiko (1 Faktor)
3. Hohes Risiko (≥ 2 Risikofaktoren)

 © hematooncology.com

Entsprechend der drei Gruppen unterschied sich das mediane Gesamtüberleben (OS) signifikant (22, 10 und 7 Monate; p = 0,0001) Die Baseline-NLR war zudem – bezogen auf das Überleben für Pankreaskarzinompatienten mit palliativer Chemotherapie – ein unabhängiger Prädiktor. Das könnte für die Identifikation von Patientensubgruppen hilfreich sein, die einen geringeren Nutzen von einer Chemotherapie haben.

In einer trizentrischen Studie der Universitäten Graz, Salzburg und Zürich wurden 609 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom (Stadium I–III: n = 253; Stadium IV: n = 356) bezüglich der Auswirkung einer erhöhten Fibrinogen/CRP-Ratio (FCR) auf das Überleben untersucht [5]. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten FCR und einem verbesserten 1-Jahres-Überleben (60,2 % vs. 40,2 %; p < 0,001). Ein hoher FCR war mit einem Überlebensvorteil im Stadium IV verbunden. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nicht in niedrigeren Stadien.

„Die beschriebenen Daten aus Neapel sind (bei überschaubarem Patientenumfang) interessant, da alle Patienten das gleiche Regime in der ersten Therapielinie bekommen haben und die Ergebnisse die Daten bezüglich NLR aus der MPACT-Studie bestätigen. Bereits in der MPACT-Studie wurde ein NLR > 5 (n = 309) in einer Subgruppenanalyse als ungünstiger Prognosemarker beschrieben. Die dreizentrische Studie (Graz/Salzburg/Zürich) ist schwierig zu interpretieren, da sie keine Daten über die Behandlung der Patienten – speziell im Stadium IV – zeigt.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Eine Studie des Vall d`Hebron Institut d`Oncologia Barcelona untersuchte an 92 metastasierten Pankreaskarzinompatienten den Stellenwert von aktivierenden *KRAS*-Mutationen, welche bekanntlich in mehr als 90% der Pankreaskarzinomfälle vorliegen, aber deren prognostische Relevanz noch nicht ganz klar ist [6]. Sowohl massenspektroskopisch (n = 20) als auch mittels Next Generation Sequencing (NGS) (n = 72) wurden 92 Proben untersucht und mit klinischen Daten korreliert. 89% waren *KRAS*-mutiert, die häufigste Mutation war *G12D* (47%), gefolgt von *G12V* (30%), *G12R* (13%) und *Q61H* (2%). Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose der Metastasen betrug 16,1 Monate. Bei *KRAS*-Mutierten betrug die mediane Überlebenszeit nur 14,5 Monate, bei *KRAS*-Wildtyp wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht (HR = 0,5; 95-%-KI: 1,2–20,7; p = 0,01). Das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Erstlinienbehandlung unterschied sich nicht wesentlich hinsichtlich des *KRAS*-Mutationsstatus (5,3 Monate bei *KRAS*-mutierten und 4,2 Monate bei *KRAS*-Wildtyp).

„Ein *KRAS*-Wildtyp war mit einer verbesserten Überlebenszeit im metastasiertem Stadium verbunden, was laut der Autoren nicht durch ein verbessertes Ansprechen auf eine Erstlinientherapie erklärbar war. Hierzu muss jedoch gesagt werden, dass die Patienten in der Erstlinie unterschiedlich behandelt wurden (Tab. 1) und somit die Effekte der unterschiedlichen Regime und des Mutationsstatus schwer zu trennen sind.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Gesamt	*KRAS*-mutiert (n = 82)	*KRAS*-Wildtyp (n = 10)	p
Medianes Überleben nach Metastasendiagnose	14,5 Monate	Nicht erreicht	0,01
Erstlinien-Chemotherapie			
Gemcitabinbasiert	57 % (n = 47)	30 % (n = 3)	0,1
FOLFIRINOX	21 % (n = 17)	20 % (n = 2)	
Andere	11 % (n = 9)	30 % (n = 3)	

Tab. 1: Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit oder ohne *KRAS*-Mutation: Unterschiede in der Erstlinientherapie (modifiziert nach [6]).

Molekulare Profile beim Pankreaskarzinom – gibt es Altersunterschiede?

Eine Forschergruppe der Georgetown University untersuchte 2.426 Pankreaskarzinompräparate hinsichtlich ihres molekularen Profils und korrelierte dieses mit dem Outcome der Patienten hinsichtlich des Patientenalters [7].

Die häufigsten Mutationen waren:

- *KRAS* (85%)
- *Tp53* (63%)
- *SMAD4* (13%)
- *BRCA2* (12%)
- *ATM/APC/NTRK1* (jeweils 5%)
- *BRCA*1 (4%)
- *cMET/PIK3CA* (jeweils 3%)

Subgruppenanalysen jüngerer (medianes Alter 50 [21–55] Jahre) im Vergleich zu älteren Patienten (medianes Alter 71 [65–90] Jahre) zeigten die in Tab. 2 dargestellten Unterschiede. Das klinische Outcome war nur für 73 Patienten evaluierbar, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen hinsichtlich des Überlebens. Niedrige ERCC1-, MGMT-, PRM1- und TLE3-Expressionsraten schienen bei älteren Patienten mit einem verlängerten Überleben assoziiert zu sein.

© hematooncology.com

	Jüngere Patienten (n = 568)	Ältere Patienten (n = 1.113)	p
Mutationen			
MLH1	4 %	0,3 %	0,003
PTEN	3 %	0,5 %	0,008
EGFR	2,2 %	0 %	0,003
CTNNB1	2,3 %	0,5 %	0,04
c-KIT	2 %	0,3 %	0,02
*NTRK1**	20 %	0 %	0,002
KRAS	70 %	80 %	0,0003
BRCA1	5 %	5 %	n. s.
BRCA2	12 %	14 %	n. s.
BRAF	1 %	1 %	n. s.
GNAS	1,6 %	2,4 %	n. s.
PIK3CA	3 %	3 %	n. s.
NOTCH1	1,6 %	0,9 %	n. s.
cMET	3,9 %	2,8 %	n. s.
RET	0,8 %	0,4 %	n. s.
Genexpression			
Niedrige RRM1-Expression	79 %	85 %	0,03
Hohe PDGFR-Expression	7 %	22 %	0,03
TOP2A-Expression	59 %	50 %	0,02
PD-L1-Expression in Tumorzellen	8 %	7 %	n. s.
PD-1-Expression in tumor-infiltrierenden Lymphozyten	41 %	37 %	n. s.

* Nur bei 10 (jüngeren) bzw. 45 (älteren) Patienten bestimmt

Tab. 2: Molekulare Profile bei jüngeren im Vergleich zu älteren Pankreaskarzinompatienten (Daten aus [7]).

„Es scheint sich abzuzeichnen, dass Pankreaskarzinome älterer Patienten bezogen auf genetische Alterationen Unterschiede im Vergleich zu jüngeren Patienten aufweisen. Es sind hierzu jedoch weitere Daten erforderlich, um dies bestätigen und präzisieren zu können.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Fazit

- Die Bestimmung der Baseline-NLR ermöglicht bei Pankreaskarzinompatienten eine Abschätzung des Behandlungserfolgs einer palliativen Chemotherapie.
- Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom weist eine erhöhte FCR auf eine Verbesserung des 1-Jahres-Überlebens hin.
- Es gibt Hinweise, dass ein *KRAS*-Wildtyp im metastasiertem Stadium mit einer längeren Überlebenszeit verbunden ist.
- Es zeichnet sich ab, dass sich molekulare Profile jüngerer von denen älterer Pankreaskarzinompatienten unterscheiden.

❖ Therapiemanagement des metastasierten Pankreaskarzinoms bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten

Es wurden sehr interessante Daten der deutschen multizentrischen QoliXane-Studie zu erhöhten Bilirubinwerten und *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin-Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom vorgestellt [8]. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Bilirubinwert von ≥ 1,2 mg/dl und mindestens zwei abgeschlossenen Zyklen. Die Patienten wurden über vier Therapiezyklen beobachtet. 25 Patienten aus dem QoliXane-Register mit zurzeit insgesamt 294 eingeschlossenen Patienten konnten für diese Subgruppenanalyse herangezogen werden. Der mittlere Bilirubinwert betrug zur Baseline 2,96 mg/dl (1,2–12,3 mg/dl) und fiel im Verlauf nach dem zweiten Zyklus auf 0,84 mg/dl (0,29–3,9 mg/dl; p = 0,0001) ab. Nur bei einem der 25 Patienten zeigte sich ein Bilirubinanstieg. Sieben Patienten erhielten einen Stent, drei eine Gallengang-anastomose. Die Bilirubinwerte fielen bei Patienten mit additiven Maßnahmen von 4,59 auf 1,09 mg/dl und ohne additive Maßnahmen von 1,87 auf 0,68 mg/dl. Die Daten zeigen, dass es nach Beginn einer *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin-Therapie zu einem deutlichen Abfall der Bilirubinwerte kommt.

„Da die meisten Studien aufgrund ihrer Einschlusskriterien gewisse Patienten ausschließen, sind Daten, wie sie aus dem QoliXane-Register stammen, von unschätzbarem Wert. Aufgrund relativ großer Subgruppen sind homogene Analysen möglich.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Der ältere Patient: Therapie mithilfe eines geriatrischen Assessments

Es gibt klinische Hinweise, dass *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin (*nab*-P+Gem) bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die 75 Jahre oder älter sind, nicht durchführbar ist – obwohl die Overall-Survival-Raten bei Patienten über und unter 75 Jahren keinen Unterschied zeigen. Diese Hinweise beruhen jedoch häufig auf Daten von Patienten, bei denen kein geriatrisches Assessment (CGA = comprehensive geriatric assessment) stattgefunden hat und deren funktionale Reserve somit nicht evaluiert wurde. Ein CGA wird bei Patienten ≥ 70 Jahren jedoch bspw. durch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) empfohlen. Ziel der multizentrischen Phase-IV-„GrantPax“-Studie ist es, vorherzusagen, ob durch ein CGA der

© hematooncology.com

Nutzen einer *nab*-P+Gem-Chemotherapie bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) vorhergesagt werden kann [9]. Die Patienten (Einschlusskriterium ≥ 70 Jahre) werden im Rahmen des Assessments als GOGO (Therapie mit *nab*-P+Gem), SLOWGO (Therapie mit Gem-Monotherapie) oder FRAIL (best supportive care) stratifiziert und entsprechend therapiert. Durch die Studie soll eine Assessment-gelenkte Behandlung erfolgen, wodurch eine individuellere Therapie ermöglicht werden kann. Der erste Patient wurde im Juli 2016 eingeschlossen.

„Die Kombination aus *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin zeigt auch bei älteren Patienten (70 Jahre oder älter) die gleiche Wirksamkeit bezüglich des OS wie bei jüngeren. Das gilt auch für das PFS, wie beispielsweise eine italienische retrospektive Analyse von 105 Patienten gezeigt hat [10]. Ob ein zusätzliches geriatrisches Assessment zur Selektion von Patienten, die von der Kombinationstherapie profitieren, hilfreich ist, muss abgewartet werden – ist aber zu erwarten.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Fazit

- Auch Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten können von einer *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin-Erstlinientherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom profitieren.
- Ein geriatrisches Assessment kann in der entsprechenden Patientengruppe von großem Nutzen sein, um die beste Therapie für den Patienten zu wählen und unnötige Toxizitäten zu vermeiden.

„Unter Berücksichtigung der bisher in diesem Beitrag genannten Faktoren wird möglicherweise das Ziel einer maßgeschneiderten Therapie besser erreichbar. Insbesondere im Hinblick auf eine Ergänzung etablierter Chemotherapieregime um neue Substanzen, bewährte Zytostatika oder bestimmte Therapiesequenzen ist dies von zentraler Bedeutung. So können einerseits neue Substanzen auf der Basis der Patientencharakteristika sowie des biochemischen und genetischen Profils eingesetzt werden und andererseits kann die Gefahr für Toxizitäten reduziert werden.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

❖ Metastasiertes Pankreaskarzinom – klinischer Alltag

Welche Therapien werden in der Praxis eingesetzt?

Zur Beschreibung der Real-Life-Situation hinsichtlich der Chemotherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom wurde die Interimsanalyse einer Auswertung von 634 Patienten aus acht europäischen Zentren sowie eine zusätzliche webbasierte internationale Erhebung aus einer paneuropäischen Datenbank in 19 europäischen Ländern mit 153 auswertbaren Rückläufen vorgestellt [11]. Unter den drei evaluierten Regimen wurde bei der Zentrumsbefragung eine Gemcitabintherapie (Gemcitabin mono +/- Capecitabin/Cisplatin) als häufigste Therapie genannt (74 %), verglichen mit FOLFIRINOX (9%) und *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin (3%). Die Auswertung der Fragebögen aus der paneuropäischen Datenbank zeigte im Gegensatz dazu einen häufigeren Gebrauch der intensiveren Regime (47% *nab*-P+Gem, 42% FOLFIRINOX, 11% Gem).

„Es ist festzuhalten, dass bei der Befragung der 8 Zentren auch Gem+/-Capecitabin und Cisplatin möglich war. Die webbasierte Auswertung spiegelt die heutige Realität bei der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms eher wider. Die Tendenz geht zur intensivierten Kombinationstherapie“. *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Einfluss von Alter, Bilirubin und Krankheitsausdehnung

Die Forschergruppe um Wang und Mitarbeiter aus British Columbia (BC) untersuchte bei irresektablen Pankreaskarzinomen (UPC) den Einfluss der Faktoren Alter, Bilirubin und Ausdehnung der Erkrankung auf die Behandlungsergebnisse einer Therapie mit *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin (*nab*-P+Gem), FOLFIRINOX oder Gemcitabin-Monotherapie (Gem) [12]. Die Daten von 150 Patienten wurden an fünf Standorten in BC erhoben. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit *nab*-P+Gem und FOLFIRINOX mit einer besseren Prognose assoziiert war als die Behandlung mit Gem. Patienten, die *nab*-P+Gem oder FOLFIRINOX erhalten hatten, waren signifikant jünger, in besserem Allgemeinzustand und wiesen weniger Metastasen auf. Der Bilirubinwert veränderte den Einfluss auf die Regimeauswahl nicht. Das mediane OS war im Vergleich zu Gem signifikant länger mit *nab*-P+Gem (11,6 vs. 4,1 Monate; $p < 0{,}001$) oder FOLFIRINOX (11,2 vs. 4,1 Monate; $p = 0{,}009$). Das PFS war ebenfalls unter diesen beiden Regimen länger. Weder ein fortgeschrittenes Alter noch ein erhöhter Bilirubinwert beeinträchtigten das OS ($p > 0{,}05$). Das Vorhandensein einer metastasierten vs. einer lokal fortgeschrittenen Situation wirkte sich hingegen signifikant auf das OS aus ($p < 0{,}001$), insbesondere in der Gemcitabin-Gruppe.

„Diese nicht randomisierte populationsbasierte Studie zeigt, dass *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin und modifiziertes FOLFIRINOX bei Patienten mit irresektablem Pankreaskarzinom unabhängig von Alter und Bilirubinspiegel zu einer Prognoseverbesserung führt. Jedoch ist zu bemerken, dass in der FOLFIRINOX-Gruppe nur 37% 65 Jahre oder älter waren und in der Gemcitabin-Monotherapiegruppe 78% (Tab. 3). Insgesamt waren Patienten mit modifiziertem FOLFIRINOX und *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin signifikant jünger, in besserem Performance-Status und hatten weniger Metastasen, sodass (insbesondere für FOLFIRINOX) von einer Selektion der Patienten auszugehen ist – zugunsten der fitteren für ein intensiveres Regime. Die beiden intensiven Regime scheinen sich nicht wesentlich hinsichtlich des Behandlungsergebnisses zu unterscheiden.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

	FOLFIRINOX	*nab*-Pac+Gem	Gemcitabin	p
Alter ≥ 65	37 %	58 %	78 %	0,002
Bilirubin › 18 mg/dl	19 %	19 %	28 %	0,502
Metastasen	59 %	78 %	80 %	0,032

nab-Pac+Gem = *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin

Tab. 3. Therapieregime nach Alter, Bilirubinspiegel und Krankheitsausdehnung (modifiziert nach [12]).

© hematooncology.com

Fazit

- Bei der chemotherapeutischen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom geht die Tendenz hin zu intensiveren Regimen wie *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin oder FOLFIRINOX.
- Eine Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms mit intensiveren Regimen wie *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin oder FOLFIRINOX geht unabhängig von Alter, Bilirubinspiegel oder Krankheitsausdehnung mit einer besseren Prognose einher, kommt aber vor allem bei signifikant jüngeren Patienten mit besserem Allgemeinzustand und weniger Metastasen zum Einsatz.

❖ Neue Ansätze zu Behandlungsalgorithmen beim metastasierten Pankreaskarzinom

Vantictumab

Es wurden die Ergebnisse einer Phase-Ib-Studie mit Vantictumab (VAN), einem humanen monoklonalen Antikörper mit Inhibitorfunktion im WNT-Signalweg, vorgestellt [13]. VAN, das bereits an Pankreaskarzinom-Xenografts eine effiziente Tumorregression zeigte, konnte bei 24 Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in Kombination mit *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin in einer relevanten Dosis appliziert werden – unter Vermeidung von Knochentoxizitäten, wie sie in einer vorherigen Phase-Ia-Studie beobachtet worden waren. Allerdings wurde bei 17 der 24 Patienten eine knochenprotektive Medikation verabreicht. Es zeigte sich bei 21 auswertbaren Patienten eine nicht bestätigte Ansprechrate (komplettes und partielles Ansprechen; CR + PR) von 48%. Es scheint hierbei prädiktive Biomarker aus 3 Genen zu geben (*TGFB3*, *IGF2* und *SMO*), die mit einem besonders hohen Ansprechen verbunden sind.

Ipafricept

Mit Ipafricept (IPA; erster Vertreter dieser Substanzklasse) wurde ein weiterer Inhibitor des WNT-Signalweges vorgestellt [14]. IPA, kombiniert mit *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin zeigte ebenfalls an Pankreaskarzinom-Xenografts eine Tumorregression und wurde in einer Phase-Ia-Studie gut toleriert. Basierend auf den Daten zu initialen ossären Problemen unter der zuvor beschriebenen Substanz Vantictumab (VAN, zweiter Vertreter dieser Substanzklasse) wurde in das IPA-Studienprotokoll die unterstützende Gabe von Zoledronsäure (ZA) implementiert. 19 Patienten wurden behandelt. *nab*-Paclitaxel (125 mg/m²)+Gemcitabin (1.000 mg/m²) wurde an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus appliziert. IPA wurde initial an einer Kohorte mit fünf Patienten in einer Dosis von 3,5 mg/kg alle zwei Wochen und dann an zwei Kohorten mit insgesamt 14 Patienten in einer Dosis von 3 bzw. 5 mg/kg alle vier Wochen appliziert. Bei 43% der Patienten wurde zusätzlich ZA gegeben. Es wurden keine Frakturen beobachtet. In 29% der Fälle zeige sich eine PR und in 50% eine stabile Erkrankung (SD; stable disease) bei einem medianen PFS von 3,9 Monaten.

„Im Rahmen der zunehmenden Entschlüsselung der Mutationen und Transduktionswege beim Pankreaskarzinom [3] sind VAN und IPA interessante Medikamente. Der WNT-Signalweg ist ein Signaltransduktionsweg, der beim Pankreaskarzinom in vielen Fällen beeinträchtigt ist [15, 16]. Ein limitierendes Problem könnte aber die Knochentoxizität sein, da Eingriffe in den WNT-Signalweg pathophysiologisch zu einer Osteoporose führen können. Welchen Stellenwert die Blockade dieses Signalweges unter Inkaufnahme welcher Toxizitäten zusätzlich zur Chemotherapie einnehmen kann, bleibt mit Spannung abzuwarten.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Palbociclib

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist mit einer hohen Rate an Treibermutationen assoziiert (*KRAS* 95%, *TP53* 75%, *SMAD4* 55%, *CDKN2A* [ca. 95% mutiert und ca. 5% epigenetisch stillgelegt]) [18], was in der Challenge-Your-Expert (CYE)-Session von M. Hidalgo nochmals angesprochen wurde. Hidalgo stellte diesbezüglich eine geplante Phase-Ib-Studie mit Palbociclib+*nab*-Paclitaxel beim Pankreaskarzinom vor. Palbociclib ist ein erster Vertreter der relativ neuen Wirkstoffgruppe von CDK4/6-Inhibitoren. Die Enzyme CDK4 und 6 (für cyclin-dependent kinases 4 and 6) veranlassen in den Zellen den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase im Zellzyklus und schaffen damit die Voraussetzungen für eine Zellteilung.

Demcizumab

Hidalgo beleuchtete auch kurz den Notch-Signalweg mit den Liganden DLL (delta-like ligands) und JAG (jagged-like ligands). Es sind hier an nicht klinischen Xenografts bereits Anti-DLL4-Inhibitoren+Gem bzw. +*nab*-P/Gem getestet worden. Auf dieser Basis wurde die dreiarmige Yosemite-Studie aufgesetzt, in der 207 Patienten in der Erstlinie mit *nab*-P+Gem mit oder ohne Demcizumab (anti-DLL4, OMP-21M18) behandelt werden. Es handelt sich hierbei um eine Phase-II-Studie, deren erste Ergebnisse 2017 erwartet werden.

Vorbereitung des Tumorstromas mit Hyaluronidase

Bezüglich eines enzymatischen Targetings des Tumorstromas sprach Hidalgo die Substanz PEG PH20 (PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20) an. PEG PH20 ist eine Hyaluronidase und degradiert Hyaluronsäure (HA) im Tumorstroma. Die Substanz wird aktuell im Rahmen einer Phase-III-Studie in Kombination mit *nab*-P+Gem (PAG) im Vergleich zu *nab*-P+Gem allein (AG) an „HA-high“-Patienten untersucht. Ergebnisse aus der randomisierten Phase-II-Studie HALO-109-202 zeigte bei „HA-high“-Tumoren im Vergleich PAG vs. AG ein medianes PFS von 9,2 vs. 6,0 Monaten (HR 0,46; 95-%-K 0,15–1,40) und eine ORR von 50% vs. 33% [19].

Vergleichend wurde von Hildalgo im Rahmen der CYE-Session nochmals gezeigt, dass eine Stromadepletion bzw. -aufweichung auch zu einem aggressiveren Tumorverhalten führen kann, wie bei der Inhibition des Hedgehog-Signalweges mit einem Sonic-Hedgehog-Inhibitor (aktivierender Ligand von Smoothened [SMO]) [20].

© hematooncology.com

Modifiziertes *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin-Therapieregime

Eine Arbeitsgruppe des Irish National Pancreatic Surgery Center stellte ein 21-Tage-Regime mit *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin vor [21]. Es handelte sich um eine retrospektive Auswertung mit Daten von 64 Erstlinienpatienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom und einem Performance-Status von 1–2. Im Fokus der Evaluation standen die Aktivität und die Toxizität des modifizierten *nab*-P+Gem-Regimes. Es erfolgte die Applikation von *nab*-Paclitaxel 125 mg/m² und Gemcitabin 1.000 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität. Im Median konnten 6 Zyklen appliziert werden. Es zeigte sich mit dem 21-Tage-Regime eine vergleichbare Wirksamkeit wie mit dem klassischen 28-Tage-Regime (Applikation an den Tagen 1, 8, 15) – bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil und weniger Verzögerungen und Zyklusverschiebungen.

„Die Untersuchung zeigte ein medianes OS von 8,5 Monaten, was den MPACT-Originaldaten nach dem klassischen Schema entspricht. Es gibt zusätzlich retrospektive Daten aus dem US Oncology Network, die ein OS von 10,2 Monaten zeigen [22]. Ähnlich wie modifiziertes FOLFIRINOX sind Modifikationen auch bei *nab*-P+Gem interessant und sollten weiter evaluiert werden. “ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Alternative Therapiesequenz

Um eine primäre Therapieresistenz zu verhindern und damit eine verzögerte Tumorprogression zu erreichen, wurde eine alternierende Gabe von *nab*-P+Gem (AG) und FOLFIRINOX (FFX) in einer Phase-I-II-Studie mit 31 metastasierten Pankreaskarzinompatienten auf verschiedenen Dosisleveln untersucht [23]. Die Gabe von AG und FFX erfolgte gemäß der Autoren sequentiell (Abb. 1). Im Rahmen dieser sogenannten Gabrinox-Studie wurde eine akzeptable Toxizität und eine vielversprechende Wirksamkeit für diese Therapiesequenz bei 12 Patienten auf dem höchsten Dosislevel beobachtet (Level 3: *nab*-Paclitaxel 125 mg/m²; Gemcitabin 1.000 mg/m²; Oxaliplatin 85 mg/m²; Irinotecan 180 mg/m²; Leucovorin 200 mg/m²; 5-FU-Bolus 400 mg/m²; 5-FU-Infusion 2.400 mg/m²). Im Median (Level 3) wurden drei dieser sequentiellen 2-Monats-Zyklen appliziert. Die Wirksamkeit bezogen auf das Ansprechen (RECIST und CA-19-9-Spiegel) zeigt Abb. 2.

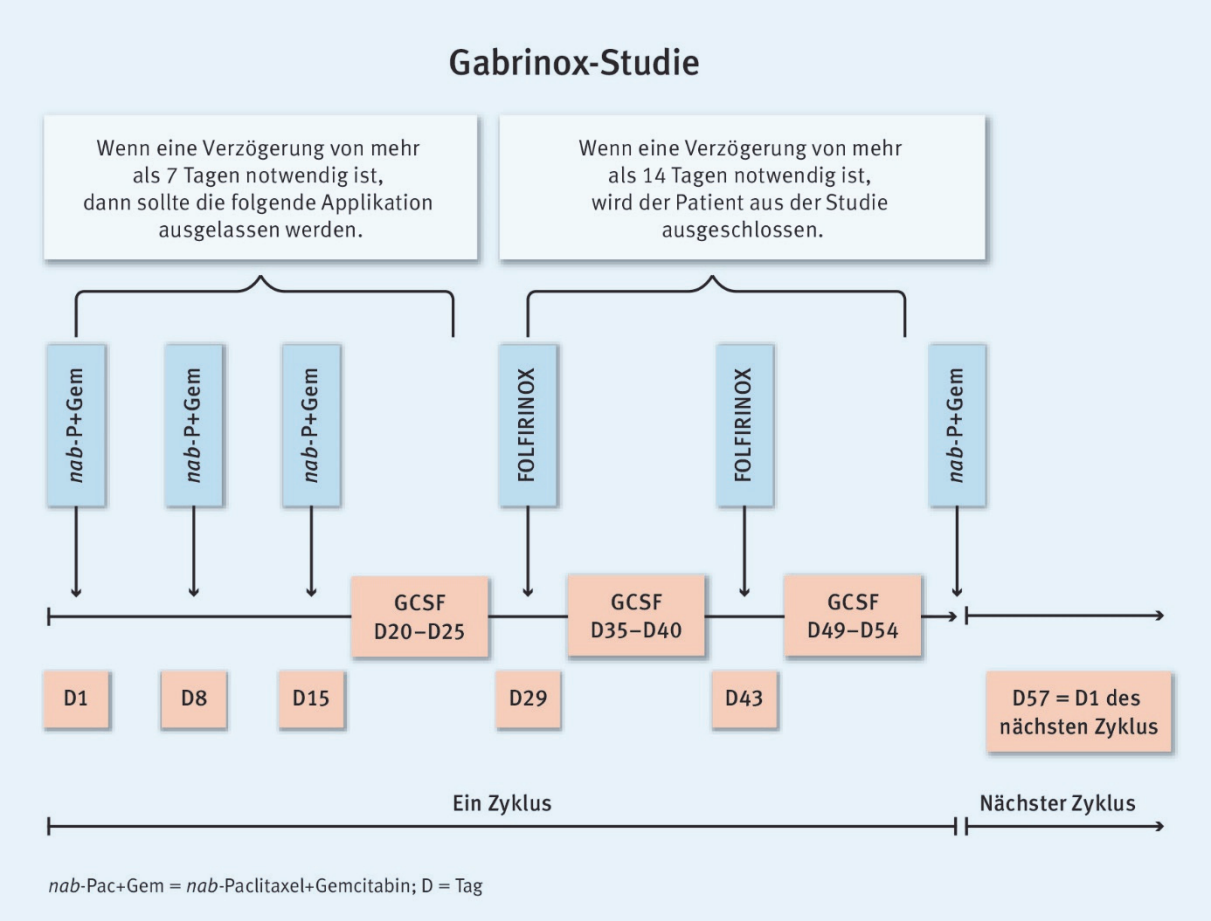


Abb. 1: Zyklenapplikationsdiagramm der Gabrinox-Studie (modifiziert nach [23]).

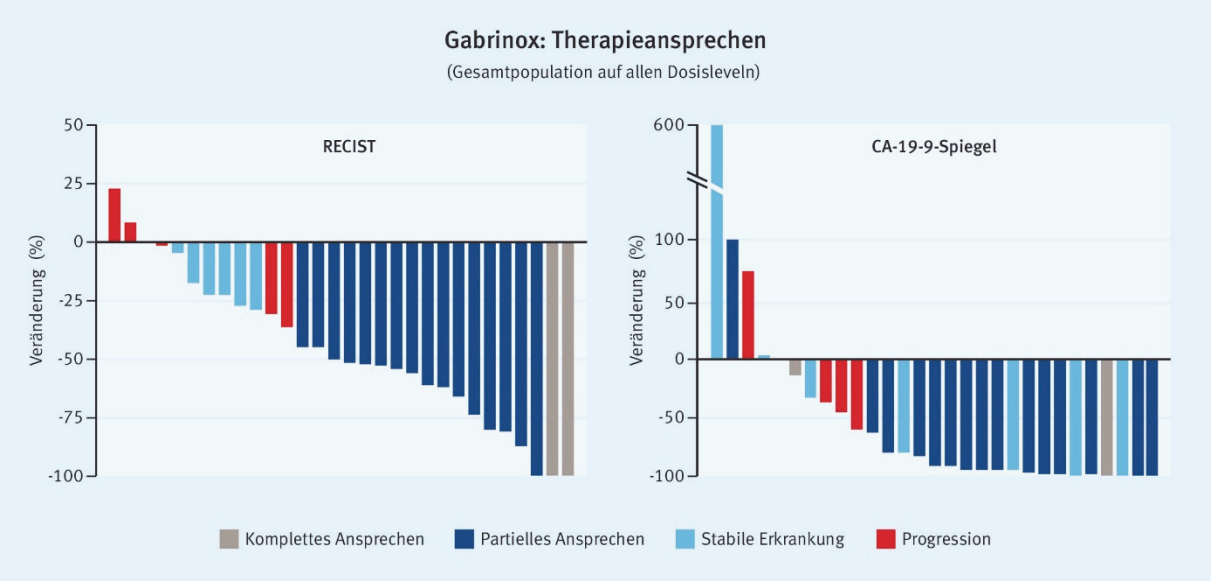


Abb. 2: Ansprechen (RECIST und CA-19-9-Spiegel) mit dem Gabrinox-Therapieregime (modifiziert nach [23]).

© hematooncology.com

„Eine auf dem ASCO 2015 von Picozzi gezeigte Phase-II-Studie mit 27 Patienten zum alternierenden Einsatz von *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin und FOLFIRI schien keinen Vorteil zu bringen [24]. Die Studie zur Wirksamkeit des Gabrinox-Regime kann aktuell nur bezogen auf das Ansprechen bewertet werden. Die Phase-II-Daten bleiben abzuwarten. Sollte sich das Regime als vorteilhaft erweisen, sind Fragen nach dem optimalen Einsatz zu klären: Soll das Regime eher beim lokal fortgeschrittenen oder beim metastasierten Pankreaskarzinom zum Einsatz kommen? Wo wird ein schnelles Ansprechen für ein mögliches operatives Priming benötigt? Welches Repertoire an Substanzen stehen gerade bei mPC noch für eine Zweitlinientherapie nach einer solch intensiven Vorbehandlung zur Verfügung?“ Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze

CPI-613 und modifiziertes FOLFIRINOX

Einen anderen Weg, um die Therapie wirksamer zu gestalten, ging die Arbeitsgruppe aus Winston-Salem, North Carolina, um A. Alistar [25]. Phase-I-Daten dieser Studie mit CPI-613 und modifiziertem FOLFIRINOX bei metastasiertem Pankreaskarzinom zeigen einen möglichen Weg auf, um die Responserate (RR) zu beeinflussen. CPI-613 ist ein für Tumorzellen selektiver alpha-Ketoglutatrat-Dehydrogenase-, sowie Pyruvat-Dehydrogenase-Inhibitor und greift in den mitochondrialen Stoffwechsel ein. Der Liponsäureabkömmling ist der erste Vertreter dieser Substanzklasse. Die maximal tolerable Dosis (MTD) war 1.000 mg/m². Es wurden 18 Patienten eingeschlossen, bei drei kam es zu einer CR, bei neun zu einer PR, bei zwei zu einer SD und bei vier zu einer Progression.

„Die Ergebnisse dieser Studie (mit allerdings nur 18 Patienten) sind hochinteressant, da die Ansprechrate von 67% doppelt so hoch ist wie mit 32% bei reinem FOLFIRINOX. Die geplanten Phase-II/III-Studien hierzu sind mit Spannung zu erwarten.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Neoadjuvantes FOLFIRINOX bei borderline-resektablem Pankreas-Adenokarzinom

Das Asan Medical Center untersuchte retrospektiv 18 borderline-resektable Adenokarzinom-Patienten (Definition gemäß der NCCN-Leitlinien), die mit neoadjuvantem FOLFIRINOX behandelt wurden und stellte diese Daten einer eigenen Phase-II-Studie mit neoadjuvantem Gemcitabin/Capecitabin mit ebenfalls 18 Patienten gegenüber, die ebenfalls die Kriterien für eine Borderline-Resektabilität erfüllten [26]. Mit Ausnahme der Anzahl der Chemotherapiezyklen (median 6 vs. 3; p = 0,02) unterschieden sich die Patienten bezüglich der Baselinecharakteristika nicht signifikant. Eine Operation wurde bei 12 Patienten des FFX- (67%) und bei 11 des Gem/Cap-Kollektivs (61%) durchgeführt. Das PFS war signifikant besser in der FFX-Gruppe (16,8 vs. 6,5 Monate; p = 0,04) und es zeigte sich ein deutlicher Trend für ein besseres OS in der FFX-Gruppe (21,2 vs. 13,6 Monate; p = 0,12). Dieser Trend für ein besseres OS in der FFX-Gruppe zeigte sich unabhängig von einer durchgeführten chirurgischen Resektion. FFX war somit mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert, bei jedoch nicht unerheblicher Toxizität, und sollte gemäß den Autoren in randomisierten Studien bei borderline-resektablen Pankreaskarzinomen weiter untersucht werden.

Hidalgo zitierte in der Challenge-Your-Expert (CYE)-Session eine Metaanalyse, die 180 Patienten aus zehn Studien im Borderline-Setting analysierte. Sieben der Studien beinhalteten

Radiotherapie und drei eine alleinige Chemotherapie. 69% wurden operiert, 80% davon wurden reseziert, 83% davon R0. Hierbei ist anzumerken, dass die R(+)-Raten beim Pankreaskarzinom generell zwischen 17 und 47% angegeben werden [27, 28]. Das mediane Überleben betrug in der Metaanalyse 22 Monate.

In der Boderline-Situation werden neoadjuvante Therapien durch die ESMO- und NCCN-Leitlinie empfohlen, was auf dem ESMO-Kongress von Prof. M. Ducreux (Erstautor der ESMO-Leitlinie) unterstrichen wurde. Zum neoadjuvanten Einsatz beim resektablen Patienten äußerte er sich kritisch.

„Die Studie des Asan Medical Center zeigt eine hohe Wirksamkeit des FOLFIRINOX-Regimes. Es verwundert aber nicht, dass 6 Zyklen FOLFIRINOX vs. 3 Zyklen Gemcitabin/Capecitabin besser abschneiden. FOLFIRINOX hat eine hohe klinische Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom und wird gegenwärtig in Studien, beispielsweise der deutschen NEPAFOX-Studie, im neoadjuvanten Einsatz bei borderline- aber auch primär resektablen Pankreaskarzinomen evaluiert. Auch die NEONAX-Studie mit neoadjuvantem beziehungsweise perioperativem *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin oder die SWOG-S1505-Studie mit neoadjuvantem mFOLFIRINOX vs. *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin – jeweils bei primär resektablem Karzinom – bleiben hier abzuwarten, um den Stellenwert von perioperativen Therapien evaluieren zu können.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Fazit

- Erste Daten zu den Substanzen, die in den WNT-Signalweg eingreifen, scheinen vielversprechend zu sein. Allerdings müssen vor jeglicher Wertung weitere Daten an größeren Kollektiven abgewartet werden.
- Das vorgestellte modifizierte *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin-21-Tage-Regime zeigte im Vergleich mit dem klassischen 28-Tage-Regime ein günstigeres Toxizitätsprofil mit weniger Zyklusverschiebungen.
- Das Ansprechen von Gabrinox scheint vielversprechend, die Phase-II-Studie bleibt abzuwarten.
- Vor dem angesprochenen Hintergrund sind die vorgestellten Daten bezogen auf die Hinzunahme von CPI-613 zu FOLFIRINOX interessant, da die Phase-I-Daten mit einer Verdopplung des Ansprechens einhergehen.
- Die Studie von Kang J. aus dem Asan Medical Center zeigte anhand retrospektiver Daten die hohe klinische Wirksamkeit des FOLFIRINOX-Regimes bei der neoadjuvanten Therapie in der Borderline-Situation. Nun gilt es, Daten aus prospektiv randomisierten Studien wie der deutschen NEPAFOX-Studie – die genau dieses Setting widerspiegeln – zu gewinnen, um solche Ergebnisse mit soliden Daten zu untermauern.

© hematooncology.com

❖ Neue Kombinationen bei der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms

Es wurde eine randomisierte Phase-II-Studie mit dem sogenannten PAXG-Regime im Vergleich zu herkömmlichem *nab*-P+Gem vorgestellt [29]. Bei PAXG handelt es sich um eine Kombination aus *nab*-Paclitaxel+Cisplatin+Capecitabin+Gemcitabin. Die Studie wurde mit 54 Patienten mit borderline- und nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt. Es zeigten sich an den präliminären Daten die Machbarkeit sowie Hinweise auf eine verbesserte Krankheitskontrollrate (DCR) des Regimes, sodass PAXG gemäß den Autoren einer weiteren Evaluation unterzogen werden sollte.

„Es ist noch zu früh, um eine Wertung bezüglich des PAXG-Regimes abzugeben. Allerdings scheint auch die *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin-Doublette attraktiv für weitere zusätzliche Kombinationssubstanzen zu sein.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

nab-Paclitaxel als Ersatz für Oxaliplatin und Irinotecan im FOLFIRINOX-Regime

Daten der NabucCO-Studie zeigten die finalen Ergebnisse einer Dosisfindungsstudie (maximal tolerierte Dosis und dosislimitierende Toxizität) mit einem Regime auf *nab*-Paclitaxel-Basis in Kombination mit entweder FOLFIRI oder FOLFOX alle zwei Wochen beim metastasierten Pankreaskarzinom in der Erstlinie [30]. Es wurden insgesamt 63 Patienten behandelt, 27 im *nab*-Paclitaxel/FOLFIRI- (medianes Patientenalter 62 Jahre) und 36 im *nab*-Paclitaxel/FOLFOX-Arm (medianes Alter 60 Jahre). Die maximal tolerierte Dosis von *nab*-Paclitaxel betrug 120 mg/m² mit FOLFIRI und 160 mg/m² mit FOLFOX (Tab. 4). Die Phase-II-Studie bezüglich der Overall Response Rate läuft derzeit.

NabucCO-Studie: maximal tolerierte Dosis (MTD) und dosislimitierende Toxizität (DLT)

nab-P (mg/m²)	Anzahl Patienten	*nab*-P/FOLFIRI	Anzahl Patienten	*nab*-P/FOLFOX
90	3		3	
100	3		3	
110	6	• Lebertoxizität Grad 3 (1 Patient)	3	
120	6	MTD	3	
130	3+3	• Neutropenie Grad 4, Leukopenie Grad 3 (1 Patient) • Anämie Grad 3, Neutropenie Grad 4, Thrombozytopenie Grad 3, Mukositis (1 Patient)	3	
140	3	• Neutropenie Grad 4, Leukopenie Grad 3, Thrombozytopenie Grad 3 (1 Patient) • Fieber, Asthenie Grad 3, Hospitalisierung (1 Patient) DLT	6	• Mukositis Grad 3, Diarrhoe Grad 3, Anorexie Grad 3 (1 Patient)
150	NA		6	
160	NA		6	• Übelkeit Grad 3 (1 Patient) MTD
170	NA		3	• Sepsis (1 Patient) • Febrile Neutropenie Grad 4, Leukopenie Grad 3 (1 Patient) DLT

nab-Pac+Gem = *nab*-Paclitaxel+Gemcitabin

Tab. 4: NabucCO-Studie: maximal tolerierte Dosis (MTD) und dosislimitierende Toxizität (DLT) (modifiziert nach [30]).

„Sowohl das PAXG-Regime als auch die NabucCO-Daten zeigen, dass auch *nab*-Paclitaxel nicht nur in der Doublette beispielsweise mit Gemcitabin oder 5-FU (AFUGEM) durchführbar ist, sondern auch für eine zusätzliche Erweiterung durch andere Substanzen (PAXG) attraktiv sein kann.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Entwicklung von Nebenwirkungen (NW) unter liposomalem Irinotecan (nal-IRI) und/oder 5-Fluorouracil+Leucovorin (5-FU/LV) im zeitlichen Verlauf

Die häufigsten NW unter nal-IRI/5-FU/LV sind Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit sowie verminderter Appetit, Fatigue, Neutropenie und Anämie. In einer Post-hoc-Analyse der NAPOLI-1-Studie erfolgte die Auswertung der NW-Daten von insgesamt 398 Patienten getrennt für nal-IRI, 5-FU/LV und nal-IRI+5Fu/LV [31]. Im nal-IRI/5-FU/LV-Arm waren Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen während der ersten 6 Wochen am häufigsten und wurden dann im zeitlichen Verlauf bezüglich Häufigkeit und Schweregrad weniger. Gleiche Entwicklungen zeigten sich jedoch auch in den nal-IRI- und 5-FU/LV-Armen.

© hematooncology.com

„Mit einer Kombination aus nal-IRI und 5-FU/LV steht eine wirksame Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in Deutschland zukünftig zur Verfügung. Die Toxizitäten scheinen im Therapieverlauf gemäß der aktuellen Daten nach 6 Wochen deutlich rückläufig zu sein.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Nivolumab

Interessant waren die Interimsergebnisse einer Phase-I-Studie von B. George aus Milwaukee bei soliden Tumoren, in der eine Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie untersucht wurde [32]. Gezeigt wurden unter anderem die Daten zur Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (PC) mit Nivolumab (nivo)+*nab*-Paclitaxel (±Gemcitabin [Gem]). In Arm A der Studie erhielten Patienten mit fortgeschrittenem PC und einer vorherigen Chemotherapie (CT) *nab*-P 125 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 + nivo 3 mg/kg an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Wenn sich Arm A als sicher erweist, wird anschließend Arm B mit einer chemonaiven Kohorte eröffnet. In Arm B erfolgt die Behandlung mit *nab*-P+Gem 1.000 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 + nivo 3 mg/kg an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. 11 Patienten wurden bisher in Arm A behandelt.

Die Zugabe von Nivolumab zu *nab*-P wurde bisher gut toleriert, ohne dosislimitierende Toxizitäten oder unerwartete Nebenwirkungen in Arm A. Von den acht auswertbaren Patienten erreichten zwei ein partielles Ansprechen.

„Gerade beim Pankreaskarzinom, wo die initialen Daten bezüglich der Immuntherapie nicht ermutigend waren, scheint sich durch eine Art Vakzinierung mittels Chemotherapie (*nab*-Paclitaxel) und Gabe eines Anti-PD-1-Inhibitors (Nivolumab) ein Therapieansprechen erreichen zu lassen. Die Chemotherapie führt zu einer Tumorlyse und konsekutiver Freisetzung neuer Tumorantigene, wodurch ein Priming-Effekt für das Immunsystem und für die Immuncheckpoint-Inhibitoren geschaffen werden soll.“ *Priv.-Doz. Dr. Thorsten O. Götze*

Fazit

- Das PAXG-Regime ist ein Beispiel dafür, dass auch die *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin-Doublette attraktiv für eine zusätzliche Kombination mit weiteren Substanzen sein kann. Weitere Daten der PAXG-Studie können mit Interesse verfolgt werden.
- *nab*-Paclitaxel/Gemcitabin ist ein idealer Backbone für die Kombination mit neuen Substanzen, aber auch mit klassischen Zytostatika.
- Die NabucCO-Studie der Oncology Group for Clinical Research (GOIRC) ist ein weiterer Anhalt dafür, dass *nab*-Paclitaxel bei der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms im klinischen Alltag nicht auf Gemcitabin festgelegt ist – weitere Ergebnisse dieser Studie bleiben abzuwarten.
- Eine Post-hoc-Analyse der Napoli-1-Studie bezüglich der Nebenwirkungen unter nal-IRI und/oder 5-FU/LV zeigt, dass die Toxizitäten im Verlauf der Therapie nach ca. sechs Wochen an Häufigkeit und Schweregrad rückläufig sind.

❖ Quellen

1. De Angelis R et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol 2014; 15: 23-34.
2. Rahib L 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.
3. Bailey P et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. Nature 2016; 531: 47-52.
4. Ventriglia J et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of outcome in metastatic pancreatic cancer patients (MPC) treated with nab-paclitaxel and gemcitabine. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 691P.
5. Winder T et al. An elevated fibrinogen/CRP ratio predicts a remarkable survival advantage in patients with metastatic pancreatic cancer. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 685P.
6. Verdaguer H et al. Prognostic impact of KRAS mutation in metastatic (met) pancreatic cancer patients (pts). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 688P.
7. Salem M et al. Comparative molecular analyses of pancreatic cancer (PC): Younger vs. older patients (pts). Poster Discussion session, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 620PD.
8. Hausen GZ et al. Nab-paclitaxel/gemcitabine first line therapy in patients with metastatic pancreatic carcinoma and high-bilirubin values - Data from the German QoliXane pancreatic cancer registry. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 684P.
9. Härtel N et al. A multicenter phase 4 geriatric assessment directed trial to evaluate gemcitabine +/- nab-paclitaxel in elderly pancreatic cancer patients (GrantPax). Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 714TiP.
10. Giordano G et al. Nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) as first-line chemotherapy (CT) in advanced pancreatic cancer (APDAC) elderly patients (pts): A “real-life” study. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr 424).
11. Krug S et al. Intensified chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: interim analysis of a large retrospective pan-European database and real life evaluation. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 676P.
12. Wang Y et al. Impact of age, bilirubin, and disease burden in unresectable pancreatic cancer patients receiving first-line chemotherapy: A population-based analysis. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 683P.
13. Messersmith W et al. Phase 1b study of WNT inhibitor vantictumab (VAN, human monoclonal antibody) with nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) in patients (pts) with previously untreated stage IV pancreatic cancer (PC). Presented at Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 677P.
14. Weekes C et al. Phase 1b study of WNT inhibitor ipafricept (IPA, decoy receptor for WNT ligands) with nab-paclitaxel (Nab-P) and gemcitabine (G) in patients (pts) with previously untreated stage IV pancreatic cancer (PC). Poster Discussion session, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 367PD.
15. Witkiewicz AK et al. Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets. Nat Commun 2015; 6: 6744.
16. Knudsen ES et al. Genetic Diversity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Opportunities for Precision Medicine. Gastroenterology 2016; 150: 48-63.
17. Von Hoff DD et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. New England Journal of Medicine 2013; 369: 1691-1703.
18. Alexandrov LB et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013; 500: 415-421.
19. Van Cutsem E et al. Global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating PEGylated recombinant human hyaluronidase PH20 (PEGPH20) plus nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with previously untreated, hyaluronan (HA)-high, stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. Presented at Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 715TiP
20. Rhim AD et al. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2014; 25: 735-747.
21. Osman MA et al. A modified regimen of nab-paclitaxel and gemcitabine in advanced pancreatic cancer. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 666P.
22. Cartwright TH et al. Use of first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: FOLFIRINOX versus gemcitabine-based therapy. J Clin Oncol 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 4132).
23. Assenat E et al. Gabrinox: A phase I-II of nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by folfirinox in metastatic pancreatic adenocarcinoma. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 679P.
24. Picozzi VJ et al. Phase II study of nab-paclitaxel/gemcitabine (NabP-Gem) alternating with FOLFIRI as 1st line therapy (Rx) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e15277).
25. Alistar AT et al. CPI-613 enhances FOLFIRINOX response rate in stage IV pancreatic cancer. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 675P.
26. Kang J et al. Efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 690P.

 © hematooncology.com

27. Takai S et al. Clinicopathologic evaluation after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: a retrospective, single-institution experience. Pancreas 2003; 26: 243-249.
28. Oettle H 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.
29. Reni M et al. Randomized phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine, ± capecitabine, cisplatin (PAXG regimen) in unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 681P.
30. Giommoni E et al. Nab-paclitaxel in substitution of oxaliplatin and irinotecan in folfirinox schedule as first-line therapy in patients with metastatic pancreatic cancer: results of phase I dose finding of NabucCO study by GOIRC. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 682P.
31. Hubner RA et al. Time course of selected treatment emergent adverse events (TEAEs) in NAPOLI-1: A phase 3 study of nal-IRI (MM-398) ± 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine-based therapy. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 693P.
32. George B et al. Phase I study of nivolumab (nivo) + nab-paclitaxel (nab-P) in solid tumors: results from the pancreatic cancer (PC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) cohorts. Poster Display, ESMO Congress 2016, Copenhagen, abstract 1059P.

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

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