CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt November | 2018

ESMO 2018

19. bis 23. Oktober, München

Pankreaskarzinom 2018 – Highlights vom ESMO-Kongress
Dr. med. Benedikt Westphalen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universität München – Campus Großhadern

Aktuelle Studien zum metastasierten Mammakarzinom stimmen positiv
Prof. Dr. med. Sherko Kümmel, Kliniken Essen-Mitte

NSCLC: Tyrosinkinaseinhibitoren und Checkpointinhibitoren geben Hoffnung
Dr. med. Amanda Tufman, LMU Klinikum der Universität München, München

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist der wichtigste europäische Kongress im Bereich der Onkologie. Mit circa 28.000 Teilnehmern aus 138 Ländern war der Kongress in diesem Jahr so gut besucht wie nie zuvor. In 195 Sessions konnten 578 Invited Speakers ihre neuesten Daten präsentieren. Auch der diesjährigen Tagung, die vom 19. bis 23. Oktober in München stattfand, wurde wieder mit großer Spannung entgegengesehen, da bahnbrechende Studienergebnisse zu erwarten waren.

Wir präsentieren Ihnen in unseren Berichten die wichtigsten neuen Erkenntnisse zu den Themen **Pankreaskarzinom, Mammakarzinom und nichtkleinzelliges Lungenkarzinom**. Auch in diesem Jahr lag der Fokus dabei auf den neuen Immuntherapien, die zunehmend bei den unterschiedlichsten Tumorentitäten zum Einsatz kommen. Erstmals konnten auch beim fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom durch eine Immuntherapie mit einem Checkpointinhibitor Erfolge im Hinblick auf das Überleben gezeigt werden. Wir wünschen Ihnen eine informative und spannende Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Sherko Kümmel, Kliniken Essen-Mitte

Dr. med. Amanda Tufman, LMU Klinikum der Universität München, München

Dr. med. Benedikt Westphalen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universität München – Campus Großhadern

Pankreaskarzinom 2018 – Highlights vom ESMO-Kongress

Dr. med. Benedikt Westphalen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universität München – Campus Großhadern

Die Prognose des Pankreaskarzinoms bleibt über alle Krankheitsstadien hinweg schlecht. Nach den in den vergangenen Jahren erfolgreich abgeschlossenen Studien zur Intensivierung der palliativen Erstlinientherapie befinden wir uns aktuell in einer Phase der Beobachtung, der Therapieoptimierung und der besseren Patientenselektion.

Während sich die therapeutischen Möglichkeiten bei vielen malignen Erkrankungen, beispielsweise beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), mit teils atemberaubender Geschwindigkeit verbessern, ist diese Entwicklung in der Behandlung des Pankreaskarzinoms noch nicht abzusehen. Dennoch stehen nach dem erfolgreichen Abschluss der französischen **PRODIGE-4/ACCORD-11-Studie** (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) [1, 2] und der **MPACT-Studie** (Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel vs. Gemcitabin) [3, 4] sowie der NAPOLI-1-Studie (nanoliposomales Irinotecan vs. 5-Fluorouracil+Folinsäure vs. nanoliposomales Irinotecan+5-Fluorouracil+Folinsäure) [5] in der Zweitlinientherapie nun mehrere wirkungsvolle therapeutische Konzepte zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zur Verfügung. Konsequenterweise erfolgt nun der Einsatz dieser Schemata in der adjuvanten Situation. Die Ergebnisse der französischen **PRODIGE-24/CCTG-PA.6-Studie** [6] zur Intensivierung der adjuvanten Therapie mittels modifiziertem FOLFIRINOX sind als bahnbrechend einzustufen. Die Ergebnisse der beiden anderen aktuellen Adjuvansstudien stehen noch aus, sollten uns allerdings ebenfalls weitere, vielversprechende Therapieoptionen aufzeigen: die internationale **APACT-Studie** mit Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel vs. Gemcitabin sowie eine italienische Multicenterstudie, in der die Wirksamkeit von FOLFOXIRI (5-Fluorouracil+Folinsäure+-Oxaliplatin+Irinotecan) mit der von Gemcitabin verglichen wird. Auf dem diesjährigen ESMO-Kongress hielt sich die Vorstellung gänzlich neuer (erfolgreicher) Konzepte in Grenzen. Der Fokus der Präsentationen lag eindeutig auf der Abbildung der klinischen Realität sowie der Integration neuer technischer und wissenschaftlicher Aspekte in die Diagnostik und Behandlung des Pankreaskarzinoms.

❖ Adjuvante Therapie des resektablen Pankreaskarzinoms

Im Rahmen einer Posterdiskussion wurden die Ergebnisse einer Studie der Taiwan Cooperative Oncology Group (**TCOG)** vorgestellt [7]. In dieser randomisierten Phase-III-Studie wurde die adjuvante Gabe von Gemcitabin mit einer gemcitabinbasierten Radiochemotherapie bei kurativ resezierten, duktalen Adenokarzinomen des Pankreas (PDAC) verglichen (Abb. 1).

© hematooncology.com

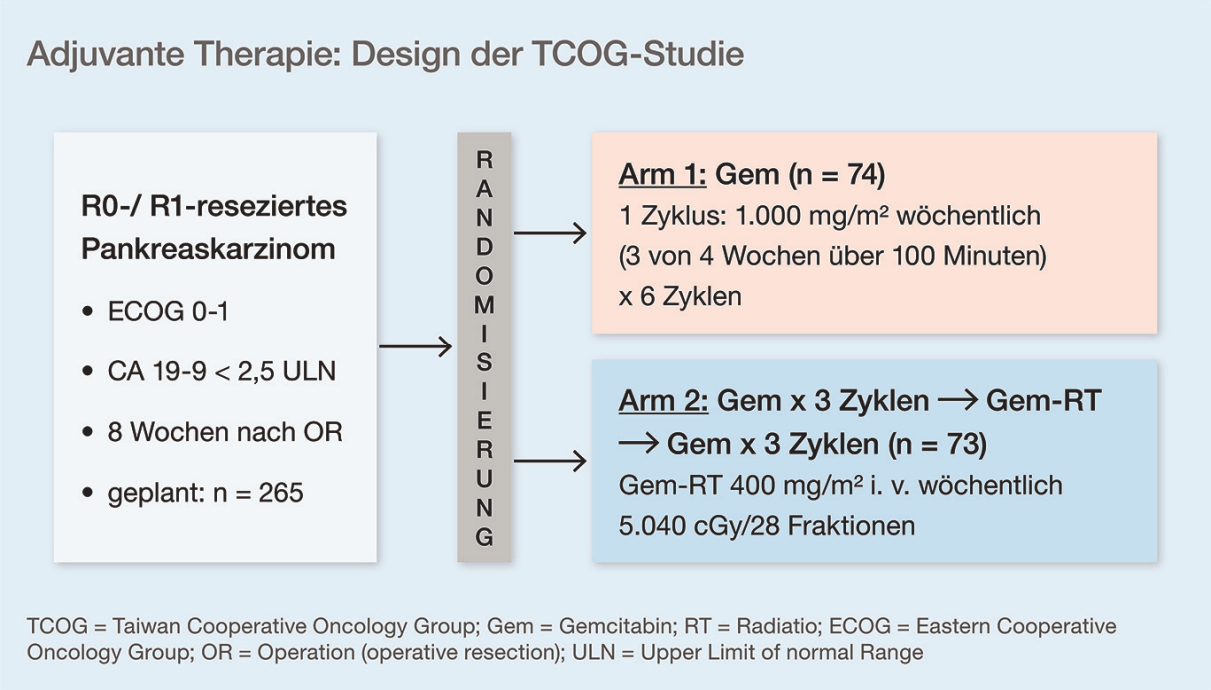
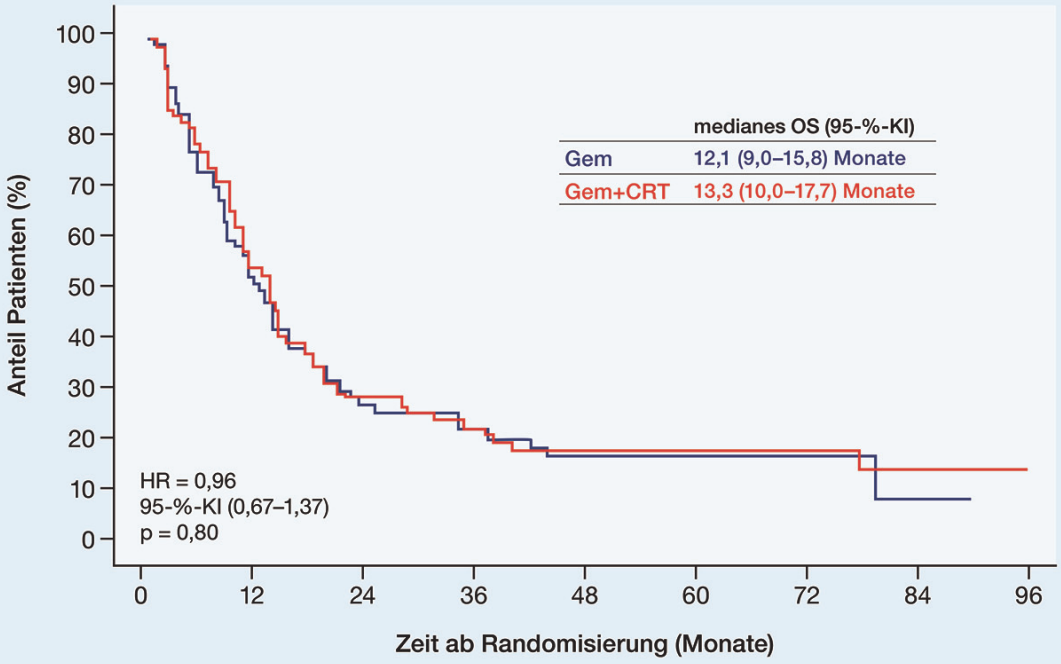


Abb.1: Studiendesign der TCOG-Studie zur adjuvanten Therapie mit Gemcitabin versus gemcitabinbasierte Radiochemotherapie bei resektablem Pankreaskarzinom (modifiziert nach [7])

Die Studie wurde aufgrund schlechter Rekrutierungsleistung vorzeitig beendet. Der primäre Endpunkt der Studie – das progressionsfreie Überleben (PFS) – konnte nicht erreicht werden. Einzig ein Trend zur Verbesserung der Lokalrezidivrate konnte beobachtet werden (Abb. 2, Abb. 3).

TCOG-Studie: rezidivfreies Überleben (RFS) unter Therapie mit Gemcitabin (Gem) vs. Gemcitabin+Radiochemotherapie (Gem+CRT)



HR = Hazard Ratio; 95-%-KI = 95-%-Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; RFS = rezidivfreies Überleben

Abb. 2: TCOG-Studie: rezidivfreies Überleben unter adjuvanter Therapie mit Gemcitabin (Gem) oder gemcitabinbasierter Radiochemotherapie (Gem+CRT) nach Resektion bei Pankreaskarzinom (modifiziert nach [7])

Ergebnisse der TCOG-Studie

	Gem (n = 74)	Gem+Gem-RT (n = 73)	HR; p-Wert
R0/R1	85%/15%	86%/14%	–
RFS (95-%-KI)	12,1 Mo (9–15,8)	13,3 Mo (10–17,1)	0,96; p = 0,8
Lokalrezidiv	56,8%	41,1%	p = 0,056
Grad-3-4-Toxizität	66%	73%	p = 0,34
OS (95-%-KI)	23,5 Mo (18,1–30,8)	21,5 Mo (16,7–28,1)	1,07; p = 0,73

Gem = Gemcitabin; RT = Radiatio; HR= Hazard Ratio; 95-%-KI = 95-%-Konfidenzintervall; RFS = rezidivfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; Mo = Monate

Abb. 3: Ergebnisse der TCOG-Studie zur adjuvanten Therapie mit Gemcitabin (Gem) versus gemcitabinbasierte Radiochemotherapie (Gem+Gem-RT) bei resektablem Pankreaskarzinom (modifiziert nach [7])

© hematooncology.com

"Die Ergebnisse der TCOG-Studie können aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine Antwort auf die Frage nach der Rolle der adjuvanten Radiochemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms geben. Es bleibt zu hoffen, dass die amerikanische Studie zu diesem Thema definitive Antworten erbringen wird (NCT01013649)." *Dr. Benedikt Westphalen*

❖ Therapieansätze beim lokal fortgeschrittenen und nichtresektablen Pankreaskarzinom

Im Rahmen der **SCALOP-2-Studie** [8] wurden parallel mehrere Therapiekonzepte bei Patienten (n = 27) mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in einem Protokoll getestet. Nach einer Induktionschemotherapie mit Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel über 3 Zyklen erfolgte das erste Zwischenstaging. Patienten, die eine Krankheitsstabilisierung zeigten, erhielten einen weiteren Zyklus dieser Chemotherapie. Im Anschluss wurde eine capecitabinbasierte Radiochemotherapie durchgeführt. Diese wurde zudem mit verschiedenen Dosierungen des Virostatikums Nelfinavir kombiniert, welches als Radiosensitizer dienen sollte. Es zeigte sich, dass die Kombination aus capecitabinbasierter Radiochemotherapie und 1.250 mg Nelfinavir keinen signifikanten Zuwachs an Toxizität erbrachte. In der Nelfinavir-Gruppe (n = 18) konnte ein medianes PFS von 11,9 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 16,8 Monaten beobachtet werden. Vor dem Hintergrund dieser Daten wird nun die Kombination aus capecitabinbasierter Radiochemotherapie +/- 1.250 mg Nelfinavir in der zweiten Stufe der Studie im randomisierten Setting getestet.

"Die Kombination aus systemischen und lokaltherapeutischen Ansätzen sowie die Erweiterung bestehender Radiochemotherapieprotokolle ist kreativ und durchaus interessant. Es bleibt jedoch abzuwarten, wie sich diese Therapiesequenz im randomisierten Setting in Bezug auf sekundäre Resektionsraten, PFS und OS bewähren wird." *Dr. Benedikt Westphalen*

Eine italienische Arbeitsgruppe untersuchte die Kombination aus Gemcitabin+Oxaliplatin (GemOX), gefolgt von einer hypofraktionierten Radiotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nichtresektablem Pankreaskarzinom [9]. Ziel der Studie war es, die Umsetzbarkeit und Sicherheit des Konzeptes zu evaluieren und zudem eventuelle Signale in Bezug auf sekundäre Resektabilität zu generieren. Von 40 auswertbaren eingeschlossenen Patienten konnten 28 Patienten (70%) die Sequenztherapie protokollgerecht erhalten. Davon konnten wiederum 8 einer Operation zugeführt werden, die R0-Resektionsrate lag bei 12,5%. Bei einer medianen Follow-up-Zeit von 50 Monaten lag das mediane PFS bei 9,3 Monaten (95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]: 6,2–14,9) und das OS bei 15,8 Monaten (95-%-KI: 8,2–23,4).

"Während neue neoadjuvante Therapiekonzepte bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchaus klinische Relevanz haben werden, bleibt der Wert nichtrandomisierter Single-Center-Studien in diesem hochkomplexen und heterogenen Patientenkollektiv fraglich." *Dr. Benedikt Westphalen*

Im Rahmen einer Metaanalyse untersuchten Zhang und Kollegen [10] die Wirksamkeit von Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nichtresektablem Pankreaskarzinom, wobei auch Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in die Analyse einflossen. Insgesamt wurden 890 Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen. Interessanterweise berichten die Autoren von 53 Patienten mit nichtmetastasierter Erkrankung. In dieser Population konnten > 90% der Patienten einer potenziell kurativen Resektion zugeführt werden und bei > 80% der Patienten konnte eine R0-Resektion erreicht werden.

"Trotz aller Vorsicht bei der Bewertung kleiner Subgruppen aus Metaanalysen erscheinen die Daten zu Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom vielversprechend. In den kommenden Jahren werden die Ergebnisse prospektiver, neoadjuvanter und perioperativer Studien erwartet, welche diese Beobachtung im randomisierten Setting bestätigen oder widerlegen können." *Dr. Benedikt Westphalen*

Fazit

- Der Stellenwert der adjuvanten Radiochemotherapie in den Therapiekonzepten zur Behandlung des Pankreaskarzinoms bleibt weiterhin ungeklärt.
- Neue Sequenzkonzepte insbesondere beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom werden zurzeit in klinischen Studien geprüft.
- Wirksamere Systemtherapien finden zunehmend Einzug in das perioperative Setting. Deren Nutzen muss jedoch durch noch laufende prospektive randomisierte Studien bestätigt werden.

❖ Metastasiertes Pankreaskarzinom – klinische Studien zum IGF-1R/HER3-Inhibitor Istiratumab

Mit großer Spannung wurden die Daten der **CARRIE-Studie** [11] erwartet, die im placebokontrollierten randomisierten Phase-II-Setting die Kombination von Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel mit oder ohne Istiratumab untersuchte (Abb. 4).

© hematooncology.com

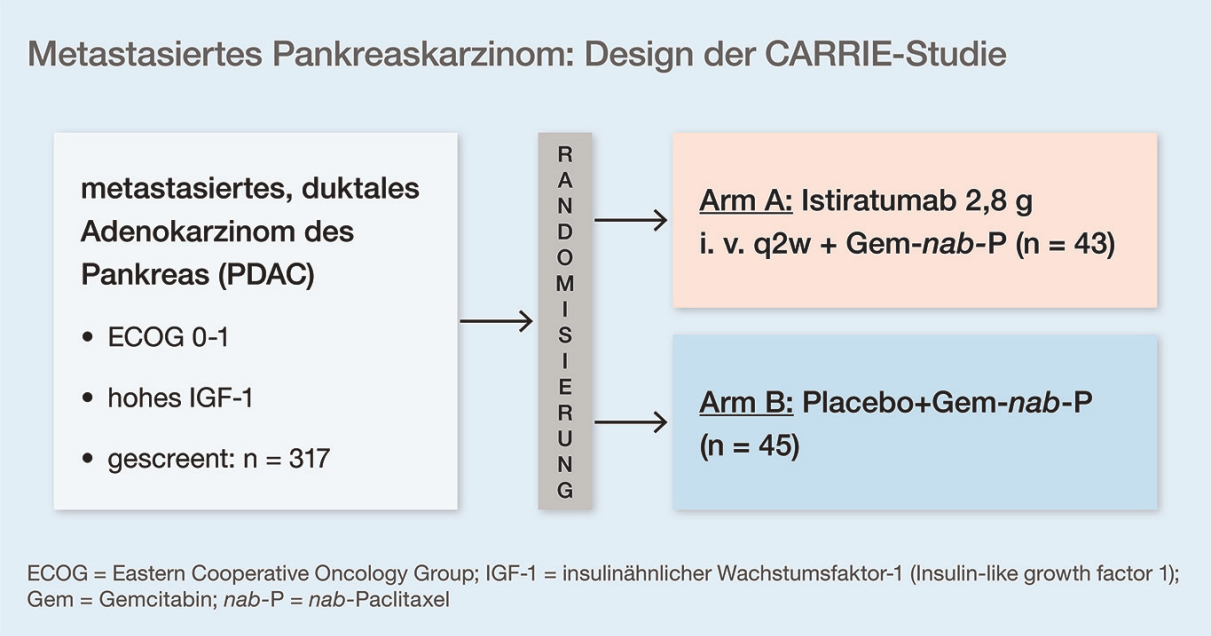


Abb. 4: Studiendesign der CARRIE-Studie zur Therapie des metastasierten duktalen Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) (modifiziert nach [11])

In dieser biomarkerstratifizierten Studie wurden Patienten (n = 88) mit metastasiertem Pankreaskarzinom eingeschlossen, welche hohe Spiegel von insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) im Serum aufwiesen und zudem eine Expression von Heregulin, einem Liganden des EGFR (EGFR = epidermal growth factor receptor) im Tumor zeigten. Die Patienten erhielten entweder Istiratumab+Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel (experimenteller Arm A) oder Placebo+Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel (Kontrollarm B). Istiratumab ist ein monoklonaler, bispezifischer Antikörper, der auf IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor) und ErbB3 (aus der ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie) abzielt. Die Rationale für die Studie beruhte auf historischen Daten, die einen negativen Einfluss hoher IGF-Level bei Patienten mit Pankreaskarzinom zeigten. Dementsprechend überraschte das Studienergebnis, da es zu einem negativen Effekt der Kombinationstherapie im experimentellen Arm A kam (PFS: 3,6 Monate Arm A vs. 7,3 Monate in Arm B; p = 0,027). Insgesamt zeigte sich die Kombinationstherapie in allen molekularen Subgruppen unterlegen – wenn auch statistisch nicht signifikant (Abb. 5).

Ergebnisse der CARRIE-Studie

	Arm A (n = 43)	Arm B (n = 45)	HR; p-Wert
PFS (IGF-1)	3,6 Mo	7,3 Mo	1,88; p = 0,03
PFS (IGF-1+Heregulin)	4,1 Mo	7,3 Mo	1,39; p = 0,41
OS (IGF-1)	8,9 Mo	11,7 Mo	1,36; p = 0,21
OS (IGF-1+Heregulin)	9,1 Mo	10,8 Mo	1,01; p = 0,97
OS	8,9 Mo	11,7 Mo	1,36; p = 0,22

Arm A = Istiratumab+Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel; Arm B = Placebo+Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel; IGF-1 = insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1; HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben

Abb. 5: Ergebnisse der CARRIE-Studie: Es zeigte sich ein signifikant verbessertes PFS im Kontrollarm (modifiziert nach [11]).

Tyrosinkinaseinhibitor Afatinib

Im Rahmen der placebokontrollierten randomisierten Phase-II-**ACCEPT-Studie** [12] wurde untersucht, ob die Kombination aus Gemcitabin und dem Blocker der ErbB-Rezeptorfamilie Afatinib einen positiven Einfluss auf OS (primärer Studienendpunkt) und PFS bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom hat. Insgesamt wurden 119 Patienten 2:1 in den experimentellen Arm mit Gemcitabin+Afatinib und den Kontrollarm mit Gemcitabin randomisiert. Das mediane PFS lag im experimentellen Arm bei 3,9 Monaten versus 3,8 Monate unter der Gemcitabin-Monotherapie. Auch beim medianen OS zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Armen (7,3 vs. 7,4 Monate).

"Wieder zeigt sich, dass Studien mit zielgerichteten Substanzen, trotz guter präklinischer und früher klinischer Daten sowie solider biologischer Rationale, (noch) keinen Stellenwert bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms haben. Diese informativen und klug konzipierten Studien reihen sich nahtlos in die zahlreichen bedauerlicherweise gescheiterten Konzepte ein."
Dr. Benedikt Westphalen

Immunmodulator Pegilodecakin

Während die Immunonkologie bei vielen Tumorerkrankungen bereits klinischer Standard ist, blieben immuntherapeutische Ansätze bei Patienten mit Pankreaskarzinom bisher hinter den Erwartungen zurück. Hecht und Kollegen [13] berichteten von einer Phase-I-Studie (NCT02009449), in welche insgesamt 21 Patienten mit vorbehandeltem, metastasiertem Pankreaskarzinom eingeschlossen wurden. Zusätzlich zu einer systemischen Therapie mit FOLFOX (Folinsäure+5-Fluorouracil+Oxaliplatin) wurden die Patienten mit Pegilodecakin (AM0010) behandelt. Bei Pegilodecakin handelt es sich um pegyliertes humanes Interleukin-10 (IL-10). IL-10 soll in diesem Konzept 2 Funktionen erfüllen: Erstens werden IL-10 immunmodulatorische Eigenschaften zugeschrieben, die eine antitumorale Immunantwort begünstigen sollen. Des Weiteren soll die Entstehung einer platininduzierten Polyneuropathie

© hematooncology.com

durch die Modulation lokaler Entzündungsprozesse abgeschwächt werden. Die Patienten in dieser Studie wiesen im Mittel 2 vorangegangene Therapielinien auf. Vor diesem Hintergrund erscheint das mediane PFS von 2,6 Monaten realistisch. Interessanterweise fanden sich durchaus ansprechende 1- beziehungsweise 2-Jahresüberlebensraten von 42,9% und 28,6%. Bei Patienten mit einem Überleben von > 8 Monaten konnte eine deutliche Zunahme der intratumoralen und zirkulierenden T-Zellen festgestellt werden. Darüber hinaus berichten die Autoren von einer niedrigeren Rate an platininduzierter Polyneuropathie (Grad 1/2: 16%, keine Grad 3/4), wobei die vergleichsweise kurze Behandlungsdauer und die fehlende Kontrollgruppe diese Beobachtung rein deskriptiv erscheinen lassen.

„Die Hinzunahme von pegyliertem IL-10 stellt ein interessantes therapeutisches Konzept dar. Insbesondere die 2 propagierten Wirkkomponenten (Immunmodulation und Polyneuropathieprophylaxe) des Medikaments scheinen sich ideal zu ergänzen. Es bleibt zu hoffen, dass sich die Wirksamkeit des Medikamentes im randomisierten Setting in früheren Therapielinien bestätigen lässt.“ *Dr. Benedikt Westphalen*

Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab

Die Daten zu Immuncheckpointinhibitoren (ICI) in der Behandlung des Pankreaskarzinoms blieben bis dato enttäuschend. Einzig Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität zeigen in Analogie zu anderen Entitäten vielversprechende Therapieverläufe [14].

Im Rahmen einer Phase-IIA-Studie [15] wurde die Kombination aus dem ICI Pembrolizumab und dem CXCR4(CXC-Motiv-Chemokinrezeptor-4)-Antagonisten BL-8040 getestet. Von 37 eingeschlossenen Patienten lagen Effektivitätsdaten zu 29 Patienten vor. Davon hatten 17 Patienten bereits eine vorangegangene Therapielinie erhalten. Insgesamt zeigte sich bei 10 Patienten (34,5%) eine kontrollierte Erkrankungssituation. Während sich das OS in der Kohorte mit 3,4 Monaten eher unterdurchschnittlich darstellte, erlebten Patienten, die bereits eine Systemtherapie erhalten hatten, mit 7,5 Monaten OS einen durchaus positiven Effekt unter der experimentellen Therapie.

„Finale Aussagen zur Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Kombination von Pembrolizumab und BL-8040 lassen sich vor dem Hintergrund der kleinen Patientengruppen und des heterogenen Patientenkollektivs nicht treffen. Allerdings stimmen die Daten aus der Zweitlinienkohorte durchaus positiv. Es bleibt zu hoffen, dass die Wirksamkeit dieses kombinierten Therapie-ansatzes auch in größeren Kollektiven erhalten und bestätigt werden kann.“
Dr. Benedikt Westphalen

Fazit

- Zielgerichtete Therapien spielen beim metastasierten Pankreaskarzinom weiter keine Rolle.
- Die Kombination von pegyliertem IL-10 und FOLFOX stellt ein interessantes therapeutisches Konzept dar.

- Gegebenenfalls lassen sich Immuncheckpointinhibitoren in kombinierte Behandlungsansätze des Pankreaskarzinoms integrieren.

❖ „Real-World-Daten“

Auch auf dem diesjährigen ESMO-Kongress wurde wieder eine Reihe von Fallserien beziehungsweise Beobachtungsstudien präsentiert, die bei der Einordnung der verschiedenen Therapiekonzepte in die ärztliche Praxis dienlich sein können.

Eine koreanische Arbeitsgruppe berichtete von einer Fallserie von 308 Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie entweder Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel (n = 149) oder FOLFIRINOX (Folinsäure+5-Fluorouracil+Irinotecan+Oxaliplatin) (n = 159) erhielten [16]. Während keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden und es beim PFS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab (6,8 vs. 5,1 Monate; p = 0,19), konnte in der Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel-Kohorte ein deutlich längeres OS (11,4 vs. 9,6 Monate; p = 0,002) festgestellt werden. Die Autoren argumentierten, dass die Zweitlinientherapieoptionen nach einer FOLFIRINOX-Therapie begrenzt seien und dass dies der Grund für diese Beobachtung sein könnte. Interessanterweise fanden sich in der Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel-Kohorte signifikant mehr Patienten mit pulmonalen Metastasen. Es ist bekannt, dass diese Subgruppe eine deutlich bessere Prognose aufweist. Gleichzeitig finden sich in dieser Kohorte auch ältere Patienten mit mehr Vorerkrankungen, sodass sich schwer abschätzen lässt, wie die scheinbare Überlegenheit von Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel in diesem Kollektiv zustande kommt.

„Auch diese zugegebenermaßen große retrospektive Kohorte wird die Frage nach der optimalen Erstlinientherapie beim Pankreaskarzinom nicht beantworten. Die naturgemäß ungleiche Verteilung von prognostisch relevanten Parametern im nichtrandomisierten Setting erschwert die Einordnung dieser Ergebnisse.“ *Dr. Benedikt Westphalen*

Chiorean und Kollegen [17] nahmen sich der Frage an, ob eine Metaanalyse aller Real-World-Daten zur Erstlinientherapie mit Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel oder FOLFIRINOX neue Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit erbringen könnte. Insgesamt wurden 25 Studien analysiert, > 5.464 Patienten flossen in die Metaanalyse ein. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Effektivität zwischen beiden Regimen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass andere Parameter wie Alter, Performancestatus, Begleiterkrankungen und Toxizitätsprofile bei der Therapiewahl bedacht werden sollten.

„Die Frage zur Wahl der Erstlinientherapie beschäftigt die Wissenschaft weiterhin. Grundsätzlich lässt sich wahrscheinlich festhalten, dass man bei guter Patientenselektion und umsichtiger Therapieplanung weder mit FOLFIRINOX noch mit der Kombination aus Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel einen schweren Fehler in der Erstlinientherapie begeht.“ *Dr. Benedikt Westphalen*

Vor dem Hintergrund der hohen Symptomlast bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollten Einschätzungen von Nebenwirkungen und von deren Auswirkungen auf die Lebensqualität mit in

© hematooncology.com

die Therapieplanung einfließen. Überraschenderweise zeigte sich in der **ACCORD-11-Studie** (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) eine bessere Lebensqualität im FOLFIRINOX-Arm, obwohl die Nebenwirkungen im experimentellen Arm ausgeprägter ausfielen [2]. Aus der MPACT-Studie existieren keine Daten zur Lebensqualität [3, 4].

In der belgischen **QOLINPAC-Studie** [18] wurde im Rahmen eines randomisierten Cross-over-Designs getestet, wie sich die Lebensqualität unter der Therapie mit Gemcitabin beziehungsweise Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel verändert. Dazu wurden 146 Patienten (Gemcitabin: n = 74; Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel: n = 72) randomisiert. Insgesamt kam es bei 37 Patienten im Gemcitabin-Arm zum Cross-over nach einer Krankheitsprogression. Es konnte gezeigt werden, dass es unter Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel (Median 12,8 Monate) und erstaunlicherweise auch nach dem Cross-over (Median 12,3 Monate) deutlich länger dauerte, bis es zu einer Verschlechterung kam, als unter einer Gemcitabin-Monotherapie (Median 8,9 Monate). Die Überlebensraten zeigten sich in dieser Studie vergleichsweise günstig, wobei interessanterweise insbesondere die Cross-over-Gruppe ein besonders günstiges Gesamtüberleben (13 Monate) zeigte.

„Auch wenn es sich um eine vergleichbar kleine Studie handelt, muss man die Entscheidung der Autoren begrüßen, sich der Frage nach der Lebensqualität unter einer Therapie mit Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel in einem randomisierten Setting zu nähern, da diese Daten bis dato nicht existierten. Auch unter Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel zeigte sich, dass eine Therapie-intensivierung nicht notwendigerweise zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt, sondern im Gegenteil die Lebensqualität länger erhält.“ *Dr. Benedikt Westphalen*

Fazit

- Real-World-Daten können unterstützende Informationen liefern.
- Eine Therapieintensivierung mit Gemcitabin+*nab*-Paclitaxel führt zu längerem Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie.

❖ Biomarker und translationale Forschung

Auf dem Gebiet der Biomarker sind insbesondere Entwicklungen im Bereich der Liquid Biopsies an der Grenze zwischen translationaler Forschung und dem Einzug in die klinische Versorgung angekommen [19]. Dieser Trend spiegelte sich auch auf dem diesjährigen ESMO-Kongress wider, auf dem über alle Entitäten hinweg Arbeiten zu diesem Thema präsentiert wurden.

Kruger und Kollegen [20] konnten in einer Gruppe von 54 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom demonstrieren, dass sich Liquid Biopsies zum (frühen) Therapiemonitoring bei Pankreaskarzinompatienten eignen könnten. Die Autoren führten dies mittels serieller Blutentnahmen unter einer Chemotherapie durch und setzten dabei einen patientenspezifischen Nachweis von KRAS-Mutationen ein. Kommt es im KRAS-kodierenden Gen zu Mutationen, folgt häufig ein Kontrollverlust des betreffenden Proteins, was sich in der Proliferation von malignen

Zellen widerspiegelt. In diesem Setting konnte gezeigt werden, dass der Verlauf des ctDNA(circulating tumor DNA)-Levels (Abfall oder Anstieg unter Therapie) als wertvolles Werkzeug dienen könnte, mit dem sowohl das Ansprechen auf die Therapie als auch der bevorstehende Progress vorhergesagt werden könnte.

Ähnliche Ergebnisse berichteten König und Kollegen [21]. Sie konnte bei 26 Patienten mit fortgeschrittenem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) unter einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX zeigen, dass – basierend auf einem sehr eleganten Liquid-Biopsy-Ansatz – Aussagen zum Therapieansprechen bereits nach einem Zyklus der Systemtherapie möglich sind.

„Ein adäquates und personalisiertes Therapiemonitoring bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms wäre ein großer Schritt vorwärts. Damit könnte man die Therapie von Patienten optimal steuern und diese gegebenenfalls früh modifizieren.“ *Dr. Benedikt Westphalen*

Auch heute ist es teilweise noch immer eine diagnostische Herausforderung, ein nichtmetastasiertes Pankreaskarzinom zu diagnostizieren. Blutbasierte Techniken eignen sich idealerweise dazu, diese diagnostische Lücke zu schließen.

Die Arbeitsgruppe um Professor Seufferlein [22] konnte anhand von Proben aus der **NEONAX-Studie** [23] zeigen, dass der Nachweis sowohl von Thrombospondin-2 im Plasma als auch von CA19-9 im Serum sowie eine Analyse von zirkulierender Tumor-DNA auf KRAS-Mutation ein höchst effektives Mittel war, um Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas korrekt zu identifizieren, ohne dass eine Gewebsentnahme notwendig war. Die Autoren betonten aber, dass eine Bestätigung dieser Ergebnisse in größeren prospektiven Studien wünschenswert sei.

„Diese studienbasierten Ergebnisse sind hoch interessant, da sie einen Blick in die Zukunft geben und demonstrieren, dass mit vergleichsweise wenig technischem Aufwand sehr gute Ergebnisse in der gewebsfreien Diagnostik des Pankreaskarzinoms erreicht werden können.“
Dr. Benedikt Westphalen

Fazit

- Liquid Biopsies können in Zukunft als wichtiges diagnostisches, prognostisches und prädiktives Werkzeug bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms dienen.

❖ Quellen

1. Conroy T et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
2. Gourgou-Bourgade S et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 2013; 31: 23-29.
3. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.
4. Von Hoff DD et al. Results of a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas with PET and CA19-9 correlates. Journal of Clinical Oncology 2013; 31: 4005-4005.
5. Wang-Gillam A et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 545-557.

© hematooncology.com

6. Conroy T et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: LBA4001-LBA4001.
7. Chang H et al. Randomized, Phase III Trial Comparing Adjuvant Gemcitabine (Gem) versus Gem plus Chemoradiation (CCRT) in Curatively Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) – A Taiwan Cooperative Oncology Group Study. Poster Discussion session -Gastrointestinal, non-colorectal, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 626PD.
8. Mukherjee S et al. SCALOP-2: A multi-centre randomised trial of induction chemotherapy followed by capecitabine +/-nelfinavir with high or standard dose radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): results of Stage 1 - the non-randomised dose-finding component. Presented at Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 720P.
9. Passardi A et al. GEMOX plus hypofractionated radiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer: Results from a phase II study. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 732P.
10. Zhang Y et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer: A pooled meta-analysis. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 728P.
11. Ko AH et al. CARRIE: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Istiratumab (MM-141) plus Nab-Paclitaxel and Gemcitabine versus Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Front-line Metastatic Pancreatic Cancer. Poster Discussion session -Gastrointestinal, non-colorectal, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA29.
12. Haas M et al. Gemcitabine plus afatinib versus gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: an explorative randomized AIO phase II trial (ACCEPT). Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 719P.
13. Hecht JR et al. Responses and durability of clinical benefit in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients treated with pegilodecakin (AM0010) in combination with 5-FU/LV and oxaliplatin (FOLFOX). Poster display session: Biomarkers, Gynaecological cancers, Haematological malignancies, Immunotherapy of cancer, New diagnostic tools, NSCLC - early stage, locally advanced & metastatic, SCLC, Thoracic malignancies, Translational research, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 1143P.
14. Sahin IH et al. Immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: an emerging entity? Ann Oncol 2017; 28: 2950-2961.
15. Hidalgo M et al. A Phase 2a Trial to Assess the Safety and Efficacy of BL-8040 and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (PDAC). Poster discussion session - Immunotherapy of cancer 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 1133PD.
16. Lee KH et al. Efficacy and safety of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (AG) vs. FOLFIRINOX (FFX) as first line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer (mPC): Retrospective analysis. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 725P.
17. Chiorean EG et al. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs FOLFIRINOX (FFX) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (aPC). Presented at Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 724P.
18. Chiritescu G et al. Final results of a phase II quality of life (QOL) randomized, cross-over (CO) study with gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (n-P) in locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): QOLINPAC. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 740P.
19. Wan JCM et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer 2017; 17: 223-238.
20. Kruger S et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements in patients with advanced pancreatic cancer patients: Kinetics, response prediction and therapy monitoring in comparison to protein-based tumor markers. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 714P.
21. Payr S et al. Cell free tumor-DNA can predict treatment outcome in advanced PDAC. Poster display session: Basic science, Endocrine tumours, Gastrointestinal tumours - colorectal & non-colorectal, Head and neck cancer (excluding thyroid), Melanoma

and other skin tumours, Neuroendocrine tumours, Thyroid cancer, Tumour biology & pathology, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 716P.
22. Berger AW et al. A composite liquid biomarker for non-invasive diagnosis of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. Poster display session: Biomarkers, Gynaecological cancers, Haematological malignancies, Immunotherapy of cancer, New diagnostic tools, NSCLC - early stage, locally advanced & metastatic, SCLC, Thoracic malignancies, Translational research, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 1874P.
23. Ettrich TJ et al. NEONAX: Neoadjuvant plus adjuvant or only adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine for resectable pancreatic cancer—A phase II study of the AIO Pancreatic Cancer Group. Journal of Clinical Oncology 2014; 32: TPS4158-TPS4158.

- Bildnachweis: „Famous ancient Marienplatz in Munich,Germany": © Pabkov/Fotolia; "Cathedral Frauenkirche in Munich": © Sergii Figurnyi/Fotolia

© hematooncology.com

Aktuelle Studien zum metastasierten Mammakarzinom stimmen positiv

Prof. Dr. med. Sherko Kümmel, Kliniken Essen-Mitte

Auf dem diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) wurden im Rahmen eines Presidential Symposiums wegweisende Studienergebnisse zum fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom präsentiert, welche die behandelnden Ärzte durchaus zuversichtlich stimmen dürften. Nach einer Dekade ohne relevante Verbesserung des Überlebens konnten nun mehrere Studien erstmals eine Verbesserung erzielen.

Die Forcierung der „targeted therapy“ scheint wesentlich zu den verbesserten Therapieergebnissen beim Mammakarzinom beizutragen. Besonders hervorzuheben ist die **IMpassion-130-Studie**, welche durch die Erweiterung der Chemotherapie um Atezolizumab, einen PD-L1-Inhibitor, bei tripelnegativen High-Risk-Patientinnen erstmals ein verbessertes Gesamtüberleben bei gleichzeitiger PD-L1-Expression erreichen konnte. In der **PALOMA-3-**Studie wurde durch den Einsatz von Palbociclib, einem CDK4/6-Inhibitor, das Gesamtüberleben bei endokrin sensitiven Patientinnen verlängert. Ein weiteres Highlight war die Präsentation der **SOLAR-1**-Studienergebnisse. Beim HR+ und HER2-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinom zeigte sich in der Kohorte der Patientinnen mit PIK3CA-Mutation unter der Anwendung des spezifischen Rezeptorinhibitors Alpelisib ein signifikanter Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben. Der ESMO-Kongress gewinnt durch die Präsentation qualitativ hochwertiger Studien und richtungsweisender Resultate weiter an Relevanz, was die weltweiten Kongresse im Bereich Onkologie angeht.

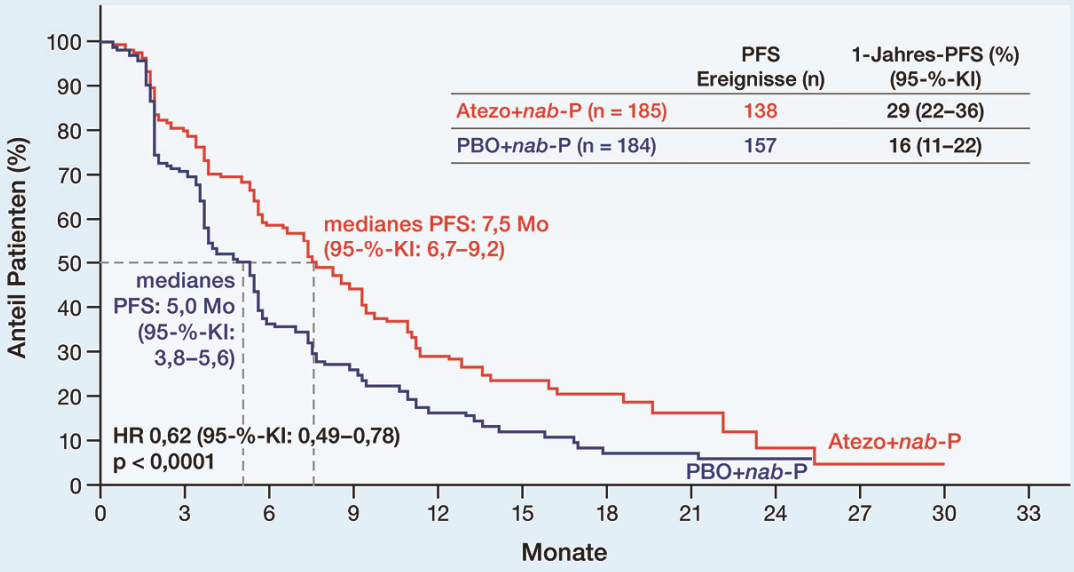
❖ Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Mammakarzinom

IMpassion-130: PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab

Die ersten Ergebnisse der **IMpassion-130-Studie** [1, 2] waren eines der Highlights auf dem diesjährigen ESMO-Kongress. Sie wurden von Peter Schmid vom Barts Cancer Institute in London im Rahmen eines Presidential Symposiums vorgestellt. Dabei konnten erstmals positive Daten hinsichtlich der Erweiterung der Chemotherapie mit Atezolizumab, einem Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor, in der chronischen Behandlungssituation bei tripelnegativen High-Risk-Patientinnen gezeigt werden. Die insgesamt 902 Patientinnen mit inoperabel fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurden in die folgenden Studienarme randomisiert: in den experimentellen Arm (n = 451) mit Atezolizumab 840 mg i. v. in Kombination mit *nab*-Paclitaxel 100 mg/m² (Atezo+*nab*-P) oder in den placebokontrollierten Standardchemotherapiearm mit *nab*-Paclitaxel (Placebo [PBO]+*nab*-P) (n = 451). Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dabei verbesserte sich bei den PD-L1-positiven (> 1% PD-L1-Expression) Patientinnen das mediane PFS signifikant von 5,0 auf 7,5 Monate (Hazard Ratio [HR] = 0,62; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI]: 0,49–0,78; p < 0,0001)

(Abb. 1). Mit Spannung wurde die Auswirkung auf das Gesamtüberleben (OS) erwartet. Bei den PD-L1-positiven Patientinnen war das OS im Vergleich zum Kontrollarm (PBO+*nab*-P) mit einem Unterschied von 9,5 Monaten zugunsten des experimentellen Arms (Atezo+*nab*-P) verlängert (medianes OS: 25 Monate vs. 15,5 Monate; HR = 0,62 [noch nicht formal getestet]; 95-%-KI: 0,45–0,86) (Abb.2). In der Interimsanalyse verbesserte sich das 2-Jahres-OS im experimentellen Arm auf 54% (Kontrollarm: 37%). Im Rahmen der Subgruppenanalyse hatten – bezogen auf das PFS – zum Beispiel eine taxanhaltige Vortherapie oder das Vorliegen von Hirn- oder Lungenmetastasen keinen negativen Einfluss auf die erhöhte Effektivität von Atezolizumab. Insgesamt waren 37% der Patientinnen zuvor unbehandelt und damit chemotherapienaiv. Die PD-L1-Expression war bei 41% des Gesamtkollektivs nachweisbar. Patientinnen, die in der adjuvanten Situation eine neoadjuvante Therapie erhielten, mussten ein therapiefreies Intervall von mindestens
12 Monaten aufzeigen. Sollte sich die Zulassung an diesen Einschlusskriterien orientieren, würden Patientinnen mit einem Fast-Rezidiv und einer damit verbundenen besonders hohen Risikosituation vom möglichen Nutzen einer zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab zunächst ausgeschlossen werden. Diese besondere Situation wird derzeit in der IMpassion-132-Studie [3] untersucht, bei der Patientinnen mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate eingeschlossen werden konnten.

IMpassion-130-Studie: progressionsfreies Überleben (PFS) der PD-L1+-Gruppe unter Kombinationstherapie mit Atezolizumab+*nab*-Paclitaxel vs. Placebo+*nab*-Paclitaxel



HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; Mo = Monate; PFS = progressionsfreies Überleben; PD-L1+ = Programmed-Cell-Death-Ligand-1-positiv; Atezo = Atezolizumab; *nab*-P = *nab*-Paclitaxel; PBO = Placebo

Abb. 1: IMpassion-130-Studie: primärer Studienendpunkt progressionsfreies Überleben in der PD-L1-positiven Studienpopulation unter Kombinationstherapie mit Atezolizumab+*nab*-Paclitaxel vs. Placebo+*nab*-Paclitaxel beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (modifiziert nach [1])

© hematooncology.com

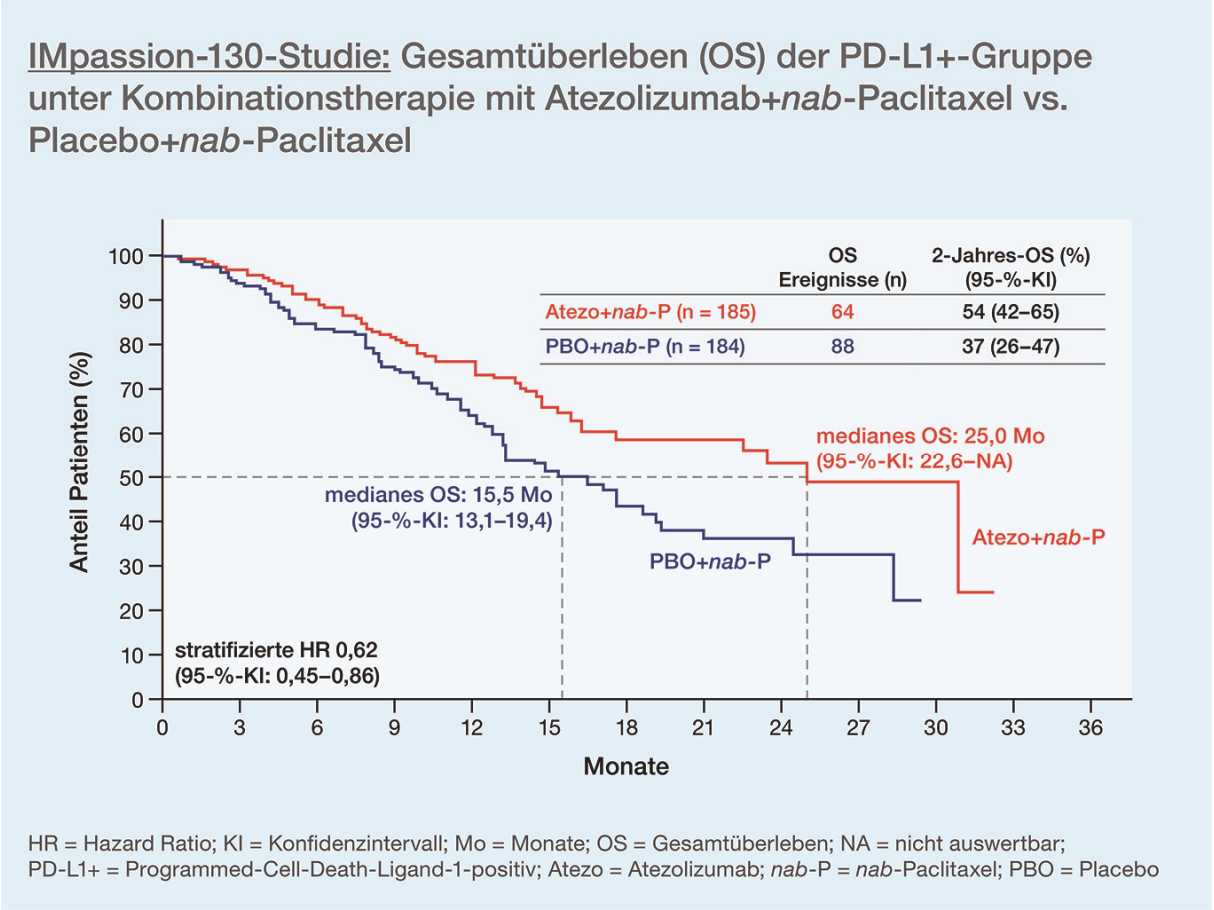


Abb. 2: IMpassion-130-Studie: Gesamtüberleben in der PD-L1-positiven Studienpopulation unter Kombinationstherapie mit Atezolizumab+*nab*-Paclitaxel vs. Placebo+*nab*-Paclitaxel beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (modifiziert nach [1])

PALOMA-3: CDK4/6-Inhibition mit Palbociclib

In der gleichen Sitzung wurden die Gesamtüberlebensdaten der **PALOMA-3-Studie** bei HR-positiven und HER2-negativen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom präsentiert [4, 5]. Die PALOMA-3-Studie untersuchte, ob sich durch die Hinzunahme des Inhibitors der cyclinabhängigen Kinase 4/6 (CDK4/6) Palbociclib die Überlebensraten verbessern lassen. Hierzu wurden Patientinnen mit Progress oder Rezidiv nach vorangegangener endokriner Therapie in die folgenden Studienarme randomisiert: in den experimentellen Arm mit Palbociclib 125 mg und Fulvestrant 500 mg (n = 347) und in den Kontrollarm mit Placebo und Fulvestrant (n = 147). Der primäre Endpunkt der prospektiven placebokontrollierten Studie war das PFS. Unter der Kombinationstherapie mit Palbociclib+Fulvestrant war das mediane PFS im Vergleich zum Kontrollarm hochsignifikant verlängert (11,2 Monate vs. 4,6 Monate; HR = 0,50; 95-%-KI: 0,40–0,62; einseitig getesteter p-Wert: p < 0,000001) [6]. Nun wurde das mit Spannung erwartete Ergebnis bezüglich des OS (bis zu einer medianen Follow-up-Zeit von 44,8 Monaten) präsentiert. Bei der Anwendung des CDK4/6-Inhibitors zeigte sich ein positiver Trend in der stratifizierten Intention-to-treat(ITT)-Population für das OS (HR = 0,81; 95-%-KI: 0,64–1,03; einseitig getesteter p-Wert: p = 0,043). Der absolute Vorteil des PFS von 6,6 Monaten für die Kombination Palbociclib+Fulvestrant zeigte sich auch auf das OS übertragen stabil mit einem absoluten Vorteil von 6,9 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Subgruppenanalyse ergab sich für

endokrin sensitive Patientinnen (n = 410) des experimentellen Arms sogar ein Gesamtüberlebensvorteil von 10 Monaten (HR = 0,72; 95-%-KI: 0,55–0,94; einseitig getesteter p-Wert: p = 0,008) (Abb. 3). Die endokrine Sensitivität wurde dabei als das Vorliegen eines klinischen Nutzens (Komplettremission [CR], Teilremission [PR] oder stabile Erkrankung [SD] 24 Wochen) in der metastasierten Situation oder einer Rezidivfreiheit von mindestens 24 Monaten unter einer adjuvanten endokrinen Therapie definiert.

Besonders hervorzuheben ist die Analyse der Daten nach einer Krankheitsprogression, die wegweisende Informationen für die tägliche Routine liefern. So konnte zum Beispiel die Zeit bis zur Anwendung einer Chemotherapie im experimentellen Arm (Palbociclib+Fulvestrant) deutlich verzögert werden (17,6 Monate vs. 8,8 Monaten im Placeboarm).

Warum hier bei stabiler Effektivität vom PFS zum OS kein Signifikanzniveau in der ITT-Population erreicht wurde, ist eventuell auf die vorher geplanten Interimsanalysen zurückzuführen, die den Grenzbereich des zu erreichenden einseitig getesteten p-Wertes auf p = 0,024 gesenkt haben und damit in der finalen ITT-Analyse des OS das dadurch vorgegebene Signifikanzniveau verfehlten (nichtstratifizierte HR = 0,79; 95-%-KI: 0,63–1,00; einseitig getesteter p-Wert: p = 0,025).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Studie bezüglich des Endpunktes OS statistisch nicht gepowert war

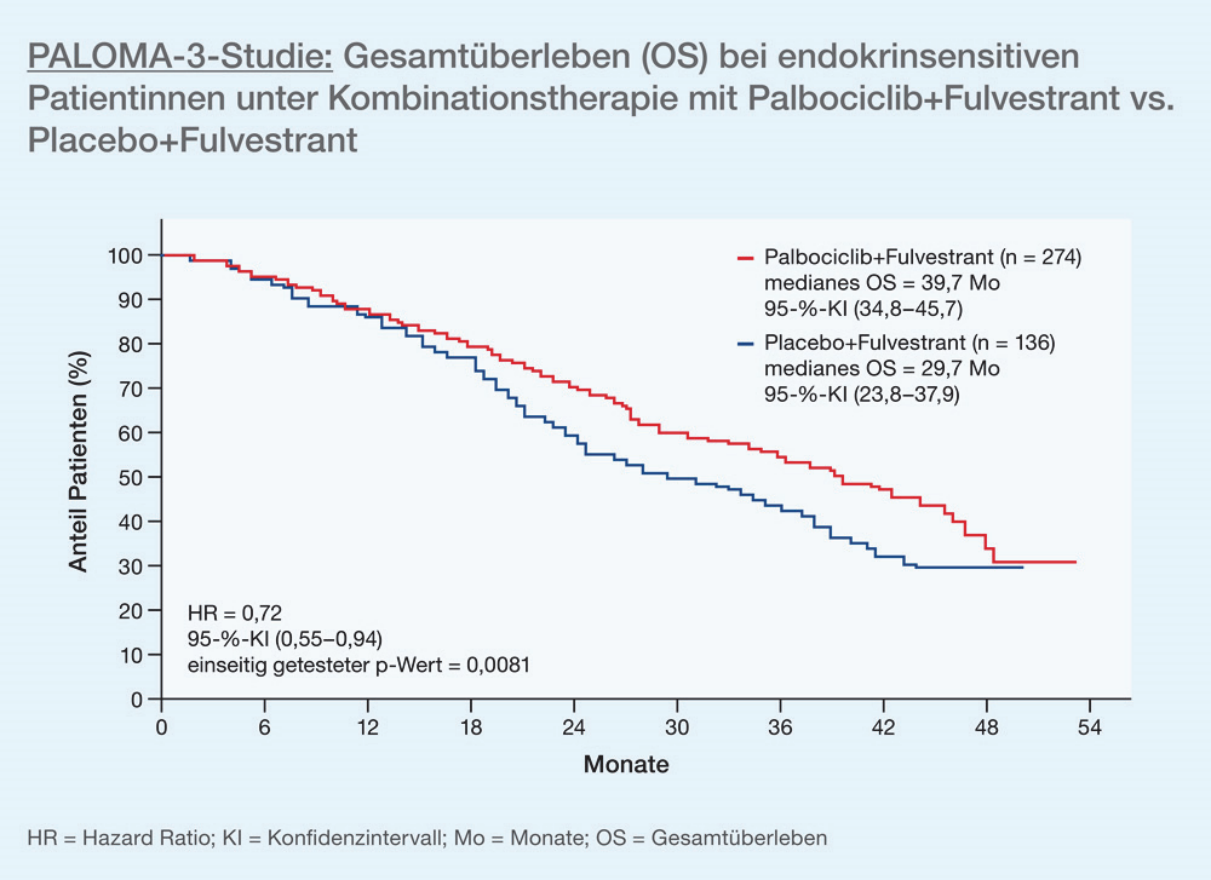


Abb. 3: PALOMA-3-Studie: Gesamtüberleben bei endokrinsensitiven Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant beim fortgeschrittenen Mammakarzinom (modifiziert nach [4])

© hematooncology.com

MONALEESA-3: Lebensqualität unter dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib

Gerade nach der Bekräftigung der First-Line-Therapie bei Patientinnen mit einem hormonabhängigen und humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)/neu-negativen Mammakarzinom sind Analysen der Lebensqualität (QoL), insbesondere der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), essenziell sowohl für die Aufklärung der Patientinnen als auch für die sequenzielle Therapieplanung. Dazu wurden auf dem diesjährigen ESMO-Kongress unter anderem Ergebnisse der **MONALEESA-3-Studie** vorgestellt [7]. In der placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde ebenfalls die Kombination des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib mit Fulvestrant untersucht. Die bisherigen Auswertungen zum PFS als primärer Endpunkt zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS unter der Kombination von Ribociclib+Fulvestrant im Vergleich zur Placebogruppe (medianes PFS: 20,5 Monate vs. 12,8 Monate). So konnte auch das Risiko einer Progression um 41% gesenkt werden (HR = 0,59; 95-%-KI: 0,48–0,73; p < 0,001) [8]. Obwohl die Therapie durch die Hinzunahme von Ribociclib toxischer war – was sich in einer Zunahme der unerwünschten Ereignisse (AE) widerspiegelte – zeigte sich sogar eine numerische Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen. Die verzögerte Progression ist unter anderem auch mit dem Erhalt von Lebensqualität in einer chronischen Krankheitssituation verbunden. Die Kombinationstherapie von Ribociclib+Fulvestrant verlängert also nicht nur signifikant das PFS, sondern sie trägt auch zur Erhaltung der Lebensqualität von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bei.

MONALEESA-7: Lebensqualität unter Ribociclib bei prämenopausalen Patientinnen

Eine weitere Studie, die sich mit der HRQoL beim fortgeschrittenen Mammakarzinom beschäftigt, wurde ebenfalls vorgestellt: die **MONALEESA-7-Studie** [9]. Es handelt sich dabei um die einzige placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der ausschließlich prämenopausale Patientinnen in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation berücksichtigt wurden. Die Patientinnen wurden in 2 Behandlungsarme randomisiert: in den experimentellen Arm mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib (RIB; 600 mg/Tag) und Tamoxifen (TAM; 20 mg/Tag) oder mit dem nichtsteroidalen Aromataseinhibitor (NSAI; Anastrozol [1 mg/Tag] oder Letrozol [2,5 mg/Tag]) und Goserelin (GOS; 3,6 mg alle 28 Tage). Im Kontrollarm erfolgte die Gabe von Placebo (PBO) und Tamoxifen oder eines nichtsteroidalen Aromataseinhibitors (NSAI; Anastrozol oder Letrozol) und Goserelin in jeweils der gleichen Dosierung wie im experimentellen Arm. Die Kombination RIB+TAM/NSAI+GOS konnte im Vergleich zu PBO+TAM/NSAI+GOS das PFS bei hormonrezeptorpositiven (HR+) und HER2-negativen (HER2-) prämenopausalen Patientinnen signifikant verlängern (medianes PFS: 23,8 Monate im Ribociclib-Arm vs. 13,0 Monate im Placeboarm; HR = 0,55; 95-%-KI: 0,44–0,69; p < 0,0001) [10]. In der aktuell vorgestellten Analyse zeigte sich, dass die Lebensqualität durch die Erweiterung der Therapie um Ribociclib verbessert wird oder erhalten bleibt – insbesondere in Bezug auf die Reduktion von Schmerzen oder Fatigue. Das etwas häufigere Auftreten von Diarrhoe und Übelkeit unter der Therapie mit Ribociclib hatte in der Gesamtanalyse keinen negativen Einfluss auf den Erhalt der Lebensqualität. Das Aktivitätslevel der Patientinnen war in beiden Armen vergleichbar.

SOLAR-1: PI3K-Inhibition mit Alpelisib

Ein weiteres Highlight wurde im Rahmen des Presidential Symposiums von Fabrice André vom Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy in Villejuif, Frankreich vorgestellt [11]. In der placebokontrollierten Phase-III-**SOLAR-1-Studie** wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib, einem α-spezifischen Inhibitor gegen die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), bei HR+ und HER2-negativen Patientinnen mit hormonabhängigem fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht. Die Randomisierung erfolgte in den experimentellen Arm mit Alpelisib (ALP; 300 mg/d) und Fulvestrant (FUL; 500 mg) oder in den Kontrollarm mit Placebo (PBO) und FUL. Ein weiteres Einschlusskriterium war der Progress unter oder nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer. Eingeschlossen waren auch Patientinnen nach einer Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Damit waren circa 80% der untersuchten Gesamtpopulation als primär oder sekundär endokrin resistent zu bewerten. Patientinnen, die nach 12 Monaten unter endokriner adjuvanter Therapie ein Rezidiv erlitten, wurden von der Studienteilnahme laut Protokollamendment ausgeschlossen. Als primäres Zielkriterium wurde das PFS bei den Patientinnen mit PI3K-Mutation gewählt (Abb. 4).

Das PFS in der PI3KCA-mutierten Kohorte (n = 341) der **SOLAR-1-Studie** war unter der Kombination ALP+FUL im Vergleich zur Placebopopulation (PBO+FUL) signifikant verlängert (medianes PFS: 11,0 Monate vs. 5,7 Monate; HR = 0,65; 95-%-KI: 0,50–0,85; p = 0,00065). Die mediane Follow-up-Zeit für ALP+FUL war 20,0 Monate. Die geringe Verbesserung des medianen PFS in der nichtmutierten Population unter der Kombination von ALP+FUL (7,4 Monate vs. 5,6 Monate unter PBO+FUL) war hingegen statistisch nicht signifikant (HR = 0,85; 95-%-KI: 0,58–1,25). In der durchgeführten Subgruppenanalyse konnten keine weiteren prädiktiven Faktoren evaluiert werden, da alle Populationen mit PI3KCA-Mutation von der Therapie profitierten. Die wesentlichen Nebenwirkungen waren bei der Hinzunahme von ALP mit denen aus den bisherigen PI3K-Inhibitorstudien vergleichbar (v. a. Hyperglykämien [Grad 3: 32,7%] und Ausschlag [Grad 3: 9,9%]).

© hematooncology.com

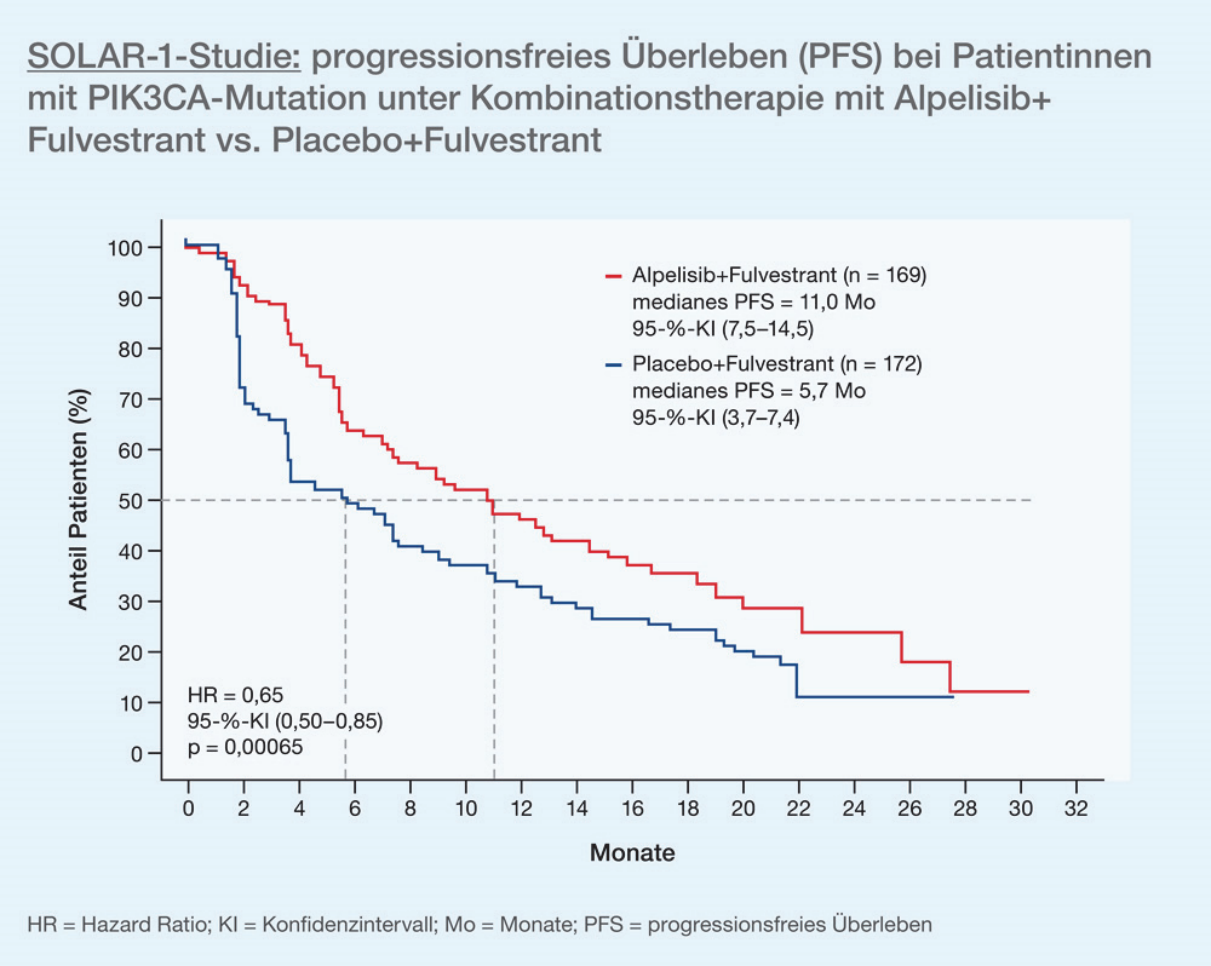


Abb. 4: SOLAR-1-Studie: progressionsfreies Überleben unter einer Kombinationstherapie von Alpelisib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant bei Vorliegen einer PIK3CA-Mutation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (modifiziert nach [11])

HDAC-Inhibition mit Chidamid

Die Histonmodulation durch die Histondeacetylasen (HDACs) ist ein entscheidender Mechanismus der enzymatischen epigenetischen Regulation (Repression) und damit der funktionellen Transkription genetischer Informationen. Sie beeinflusst somit nicht nur die Kontrolle des Zellzyklus und die Apoptose, sondern auch die Immunmodulation und die Resistenzentwicklung [12, 13, 14]. Das im Rahmen einer placebokontrollierten Phase-III-Studie untersuchte Medikament Chidamid (CS 055/Tucidinostat) ist ein oraler subtypselektiver HDAC-Inhibitor [13]. In die Studie von Jiang et al. eingeschlossen wurden insgesamt 365 postmenopausale HR+ und HER2-negative Patientinnen in fortgeschrittenem Tumorstadium nach einem endokrinen Progress. Die Randomisierung erfolgte in folgende 2 Arme: in den experimentellen Arm mit der Kombination von Chidamid+Exemestan sowie in den Kontrollarm mit Placebo+Exemestan. In der ITT-Population zeigte sich bei der Analyse des primären Studienendpunktes, des PFS, ein signifikanter Vorteil durch die Hinzunahme von Chidamid zu Exemestan (medianes PFS: 7,4 Monate vs. 3,8 Monate im Kontrollarm; HR = 0,76; 95-%-KI: 0,58–0,98; p = 0,034) (Abb. 5). Auch die objektive Ansprechrate (ORR) und die klinische Benefitrate (CBR) waren signifikant verbessert. An Nebenwirkungen in der Chidamidgruppe ist

vor allem die hämatologische Toxizität zu nennen, die jedoch meist symptomlos verlief (Grad-4-Neutropenie von 9,0% ohne febrile Komplikationen). Zu beachten bleibt aber die relativ hohe Zahl an Dosisunterbrechungen (48,4%) oder Dosisreduktionen (33,2%) bei der Hinzunahme von Chidamid.

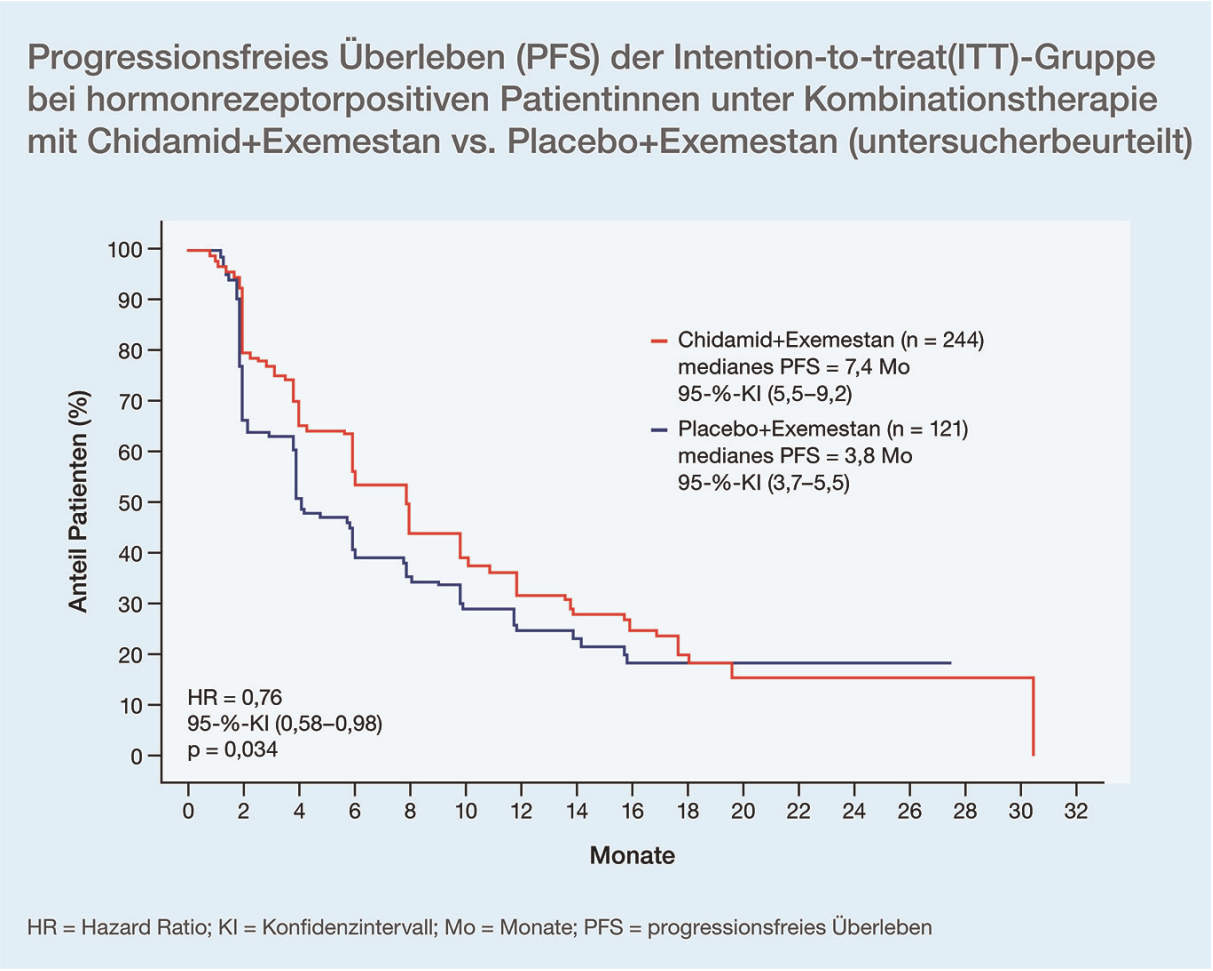


Abb. 5: Progressionsfreies Überleben bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Chidamid+Exemestan vs. Placebo+Exemestan (modifiziert nach [13])

Fazit

- Die **IMpassion-130-Studie** bringt die Behandlungsstrategie beim fortgeschrittenen tripelnegativen Mammakarzinom in der Ära der Immunonkologie voran. Diese verbesserte Behandlungsstrategie ist als neuer Standard für PD-L1-positive Patientinnen anzusehen.
- Mit den Daten zum Gesamtüberleben aus der **PALOMA-3-Studie** wurden die Vorteile der derzeit gültigen Standardtherapie bei einem Progress oder einem Rezidiv nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Applikation bekräftigt.
- Die Auswertung zur Lebensqualität u. a. in der **MONALEESA-7-Studie** konnte zeigen, dass durch die zusätzliche Gabe von CDK4/6-Inhibitoren die Lebensqualität trotz der damit verbundenen additiven Toxizität im Vergleich zur Placebosituation stabilisiert oder sogar

© hematooncology.com

verbessert werden kann. Dies ist auf die verzögerte Krankheitsprogression und die höhere Ansprechrate zurückzuführen.

- In der **SOLAR-1-Studie** konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einer PI3KCA-Mutation bei einem HR+ und HER2/neu-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom, die einen Progress nach vorheriger endokriner Therapie (mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor) erleiden, die Kombination aus Alpelisib+Fulvestrant als neue mögliche Therapieoption geeignet sein könnte. Aktuell können Patientinnen im Rahmen der BYLIEVE-Studie nach einem Progress unter einem CDK4/6-Inhibitor randomisiert mit Alpelisib behandelt werden.
- Nach der **ENCORE-301-Studie** mit Entinostat [15] ist die Untersuchung von Jiang et al. bereits die zweite Studie, die einen zusätzlichen Vorteil durch eine HDAC-Inhibition in Kombination mit einer endokrinen Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom gezeigt hat.

"Mit den gezeigten Daten ist die Tür zu einer „targeted therapy" auch in der HER2-negativen Behandlungssituation beim metastasierten Mammakarzinom aufgestoßen worden." *Prof. Dr. Sherko Kümmel*

❖ Frühes Mammakarzinom

Neoadjuvante endokrine Therapie bei HR-positivem Mammakarzinom

In der vorgestellten Phase-III-**NEOS-Studie** [16] aus Japan wurden HR-positive Patientinnen im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes 24–28 Wochen lang mit Letrozol behandelt und bei einem stabilen Erkrankungsverlauf (Stable Disease, SD) oder bei einer Remission nach der operativen Therapie in 2 Behandlungsarme randomisiert: in Arm L (n = 336) mit einer Fortsetzung der endokrinen Therapie mit Letrozol über insgesamt 5 Jahre oder in Arm CL (n = 335) mit einer adjuvanten Chemotherapie und einer nachfolgenden endokrinen Therapie über eine Gesamtdauer von 5 Jahren. Der primäre Endpunkt der Studie, das erkrankungsfreie Überleben (DFS, disease free survival), ist im Vergleich zur endokrinen Therapie mit einer Chemotherapie noch nicht erreicht. Gezeigt wurde das DFS und das fernmetastasenfreie Überleben (DDFS, distant disease free survival) in Abhängigkeit vom endokrinen Ansprechen. Lediglich 5% der Patientinnen hatten unter den monatlichen Kontrollen einen Progress unter einer rein endokrinen Therapie. Prädiktoren für ein schlechtes Ansprechen waren in der multivariaten Analyse ein negativer Progesteronrezeptorstatus und ein Ki-67 ≥ 20%. Das DDFS der 43 von 883 behandelten Patientinnen, die einen Progress unter einer endokrinen Therapie erlitten hatten, war mit einer HR von 4,83 fast um das 5-Fache höher als in der Respondergruppe.

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

In das **CANTO**-Studienprojekt wurden insgesamt 12.000 Patientinnen aus 26 Krebszentren eingeschlossen, um Fragestellungen zu krebsspezifischen Toxizitäten zu untersuchen. In der nun vorgestellten prädefinierten Substudie CANTO-COMPLETE wurde die Therapieadhärenz von prämenopausalen Patientinnen (n = 1.177) aus der CANTO-Kohorte untersucht. Hierzu wurden

die Patientinnen nach einem Jahr anhand eines Fragebogens zur Einnahme von Tamoxifen befragt und die Ergebnisse mit dem Serumspiegel von Tamoxifen korreliert [17]. Das Serumlevel wurde nach entsprechenden Voranalysen (> 3 Monate ohne Tamoxifen: > 71 ng/ml) auf 60 ng/ml als Cutoff für eine Non-Adhärenz festgelegt. 55% der Patientinnen, die eine Compliance im Fragebogen hinsichtlich der Tamoxifen-Einnahme angaben, waren nach der Serumanalyse non-adhärent. In der multivariaten Analyse war der Zustand nach einer Chemotherapie (Odds Ratio 1,84; p = 0,018) der maßgebliche Faktor für das Absetzen von Tamoxifen. Das Fehlen von muskuloskelettalen Symptomen (Odds Ratio 0,654; p = 0,039) war der Hauptgrund für eine Einnahme von Tamoxifen.

Fazit

- In der frühen HR+-Erkrankungssituation ist die endokrine Therapie ein entscheidender Bestandteil in der Behandlung der Patientinnen. Die Effektivität des endokrinen Ansprechens zur Prognosebeurteilung wurde bereits in der IMPACT-Studie [18, 19] und nachfolgend in der POETIC-Studie [20, 21] anhand des Ki-67-Abfalls hinreichend bewiesen.
- Die Serum-Tamoxifen-Analyse ist die verlässlichere Methode bei der Evaluierung der Tamoxifen-Adhärenz.

❖ High-Risk-Mammakarzinom

Neoadjuvante Deeskalationsstrategie beim tripelnegativen Mammakarzinom

Im Rahmen einer Posterdiskussion wurden von Oleg Gluz die ersten Überlebensdaten der Phase-II-**ADAPT-TN-Studie** vorgestellt. Deren Ziel ist es, eine neoadjuvante Deeskalationsstrategie auch beim tripelnegativen Mammakarzinom zu verfolgen – und zwar bei einer in dieser Situation bislang immer noch unklaren optimalen Chemotherapie [22]. Insgesamt wurden 336 Patientinnen mit zentral bestätigtem tripelnegativem Mammakarzinom entweder mit der Kombination *nab*-Paclitaxel (125 mg/m²) und Gemcitabin (1.000 mg/m²) (Arm A) oder mit *nab*-Paclitaxel (125 mg/m²) und Carboplatin (AUC2) (Arm B) über 12 Wochen behandelt. Die bereits publizierten Ergebnisse zeigten eine höhere pathologisch bestätigte komplette Remission (pCR, pathological complete remission) und eine bessere Verträglichkeit für den *nab*-Paclitaxel+Carboplatin-Arm (pCR: 46% vs. 29%) [23]. In der aktuellen Analyse hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (EFS, event free survival) konnte wie in verschiedenen vergleichbaren Studien zuvor gezeigt werden, dass die pCR ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben ist (3-Jahres-EFS bei positiver pCR vs. negativer pCR: 92% vs. 71%; p< 0,001). Das 3-Jahresgesamtüberleben lag bei 99% versus 82% (p < 0,001). Trotz der signifikant höheren pCR-Rate unter der Therapie mit *nab*-Paclitaxel+Carboplatin war das EFS in beiden Armen vergleichbar (Arm A vs. Arm B: 77,6% vs. 80,8%; p = 0,48).

Auf dem diesjährigen ESMO-Kongress wurden die Daten zur Dosisreduktion von *nab*-Paclitaxel im Rahmen der bereits mehrfach publizierten **GeparSepto-Studie** [24] vorgestellt. Aus dieser Phase-III-Studie mit dem primären Ziel des Effektivitätsvergleichs der beiden Taxane (*nab*-Paclitaxel und Paclitaxel) wurden die wichtigsten Daten nach der Dosisreduktion von

© hematooncology.com

nab-Paclitaxel von 150 mg/m² auf 125 mg/m² analysiert und diskutiert [25]. Insgesamt konnten 1.206 Patientinnen in die verschiedenen Arme randomisiert werden: in *nab*-Paclitaxel (150 mg/m^2 bzw. 125 mg/m² wöchentlich nach der Dosisreduktion) über 12 Wochen oder in Paclitaxel (80 mg/m^2) über 12 Wochen, gefolgt von Epirubicin (90 mg/m^2) plus Cyclophosphamid (600 mg/m^2) q3w über 4 Zyklen. Hervé Bonnefoi von der Universität Bordeaux ging als Invited Discussant auch auf die Subtypen (TN 23%, Lum [HER2-negativ] 44%, HER2-positiv 33%) ein. Erfreulicherweise zeigte die Dosisreduktion von *nab*-Paclitaxel keinen Effektivitätsverlust im Vergleich zum Paclitaxel-Arm bei schnellerer Erholung hinsichtlich der peripheren sensorischen Neuropathie (Grad 2–4).

Fazit

- Die zusätzliche Gabe von 4 Zyklen Epirubicin+Cyclophosphamid nach der Operation kann hier, insbesondere bei Non-pCR-Patientinnen, gegebenenfalls den prognostischen Unterschied durch die pCR ausgeglichen haben. In einer sehr umfangreichen translationalen Analyse war lediglich die PD-1-Expression mit dem EFS bei tripelnegativen Mammakarzinompatientinnen assoziiert.
- Die allgemein verwendete wöchentliche Dosierung von 125 mg/m² *nab*-Paclitaxel zeigte im Rahmen der neoadjuvanten Behandlung keine Effektivitätsnachteile gegenüber der höheren Dosisintensität von 150 mg/m².

"Durch eine immer fokussiertere Therapie in der frühen Behandlungssituation sind sogenannte Deeskalationsstrategien bei den gewählten Behandlungskonzepten eines der wichtigsten Ziele in der nahen Zukunft." *Prof. Dr. Sherko Kümmel*

❖ Quellen

1. Schmid P et al. IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presented at Presidential Symposium 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA1_PR.
2. Schmid P et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2018.
3. Dent R et al. IMpassion132: A double-blind randomized phase 3 trial evaluating chemotherapy (CT) ± atezolizumab (atezo) for early progressing locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36: TPS1115-TPS1115.
4. Cristofanilli M et al. Overall survival (OS) with palbociclib plus fulvestrant in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2−) advanced breast cancer (ABC): Analyses from PALOMA-3. Presented at Presidential Symposium 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA2_PR.
5. Turner NC et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018.
6. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 425-439.
7. Fasching PA et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: Results from MONALEESA-3. Presented at Proffered paper session - Breast cancer, metastatic, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 290O.
8. Slamon DJ et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018; 36: 2465-2472.
9. Harbeck N et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 patient-reported

outcomes (PROs). Presented at Proffered paper session - Breast cancer, metastatic, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 291O.
10. Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 904-915.
11. André F et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. Presented at Presidential Symposium 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA3_PR.
12. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med 2008; 358: 1148-1159.
13. Jiang Z et al. Phase III trial of chidamide, a subtype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in combination with exemestane in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. Presented at Presidential Symposium 1, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 283O_PR.
14. Magnani L et al. Genome-wide reprogramming of the chromatin landscape underlies endocrine therapy resistance in breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: E1490-1499.
15. Yardley DA et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. J Clin Oncol 2013; 31: 2128-2135.
16. Iwata H et al. Distant disease-free survival (DDFS) according to response category in neoadjuvant endocrine therapy (NET): 6-Year analysis in phase III NEOS trial. Presented at Proffered paper session - Breast cancer, early stage, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 184O.
17. Pistilli B et al. Serum assessment of non-adherence to adjuvant endocrine therapy (ET) among premenopausal patients in the prospective multicenter CANTO cohort. Presented at Proffered paper session - Breast cancer, early stage, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 185O_PR.
18. Dowsett M et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol 2005; 23: 2477-2492.
19. Dowsett M et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. Clin Cancer Res 2005; 11: 951s-958s.
20. Dowsett M et al. Endocrine therapy, new biologicals, and new study designs for presurgical studies in breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2011; 2011: 120-123.
21. Goncalves R et al. Use of neoadjuvant data to design adjuvant endocrine therapy trials for breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 223-229.
22. Gluz O et al. Prognostic impact of anthracyclines and immune/proliferation markers in TNBC according to pCR after de-escalated neoadjuvant chemotherapy with 12 weeks of nab-paclitaxel/carboplatin or gemcitabine: Survival results of WSG-ADAPT-TN phase II trial. Poster Discussion session - Breast cancer, early stage, ESMO Congress 2018, Munich, abstract LBA13.
23. Gluz O et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. J Natl Cancer Inst 2018; 110: 628-637.
24. Untch M et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 345-356.
25. Untch M et al. Impact of nab-paclitaxel dose reduction on survival of the randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of weekly nab-paclitaxel (nP) with solvent-based paclitaxel (P) followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (BC). Poster Discussion session - Breast cancer, early stage, ESMO Congress 2018, Munich, abstract 188PD.

- Bildnachweis: „friedensengel - munich": © fottoo/Fotolia

NSCLC: Tyrosinkinaseinhibitoren und Checkpointinhibitoren geben Hoffnung

Dr. med. Amanda Tufman, LMU Klinikum der Universität München, München

Die Therapiefortschritte der letzten Jahre haben den Umgang mit dem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) grundlegend verändert. Dies gilt sowohl für NSCLC mit als auch ohne Treibermutation. Die Checkpointinhibition und die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) der nächsten Generation sind wichtige Bestandteile des klinischen Alltags geworden. Beim diesjährigen Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) haben diese Therapien ihren Stellenwert in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC weiter gefestigt. Darüber hinaus haben sie ihr Potenzial für die Therapie der früheren Stadien angekündigt. Neue Daten bestätigen den Vorteil der immunonkologischen (IO) Chemotherapiekombinationen gegenüber einer Chemotherapie ohne Immuncheckpointinhibition in der Erstlinientherapie. Die Relevanz des Alters, der Nikotinanamnese und der Lokalisation von Metastasen, insbesondere die zerebrale und hepatische Metastasierung, wurden diskutiert. Der Einsatz von Checkpointinhibitoren sowie TKIs in multimodalen adjuvanten und neoadjuvanten Therapiekonzepten in Stadium II und III ist Gegenstand von mehreren Studien. Daneben wurden weitere Daten zu der bereits kürzlich zugelassenen Konsolidierungstherapie mit Durvalumab nach einer Radiochemotherapie (RTCT) präsentiert. Bei Patienten mit einer Treibermutation bleiben die TKI-Therapien im Vordergrund. Diskutiert werden vor allem die Frage nach der optimalen Therapiesequenz und der Umgang mit Resistenzen.

„Die neuen Daten sind praxisrelevant: Wie wichtig ist die Wahl der Chemotherapie in Kombination mit der Checkpointinhibition? Wie sprechen Patienten mit Lebermetastasen an? Beeinflussen Steroide oder vielleicht auch Antibiotika den Therapieerfolg? Diese und weitere relevante Fragen wurden auf dem ESMO-Kongress diskutiert.“ *Dr. med. Amanda Tufman*

❖ NSCLC in Stadium IV

Chemotherapie und Checkpointinhibition in der Erstlinie

Pembrolizumab kann in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin beim fortgeschrittenen NSCLC ohne Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) mit einer Nichtplattenepithelhistologie eingesetzt werden. Die Zulassung der Kombination durch die European Medicines Agency (EMA) in diesem Jahr änderte eine lang feststehende Säule der Therapie. Auf dem ESMO-Kongress wurden Daten zu weiteren IO-Chemotherapiekombinationen präsentiert.

Die **IMpower-130-Studie** untersuchte Carboplatin und *nab*-Paclitaxel mit oder ohne Atezolizumab beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom mit einer Nichtplattenepithelhistologie [1]. Nach 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie erhielten die Patienten im Atezolizumabarm eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab. Im Vergleichsarm war eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich. Federico Cappuzzo stellte die Daten zum progressionsfreien Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und zu den Nebenwirkungen vor. Das mediane PFS und das OS waren im IO-Chemotherapiearm dem Chemotherapiearm überlegen (Abb. 1):

- PFS: 5,5 Monate versus 7,0 Monate, Hazard Ratio (HR) 0,64 (95-%-Konfidenzintervall [KI] 0,54–0,77; p < 0,0001)
- OS: 13,9 Monate versus 18,6 Monate, HR: 0,79 (95-%-KI 0,64–0,98, p = 0,033)

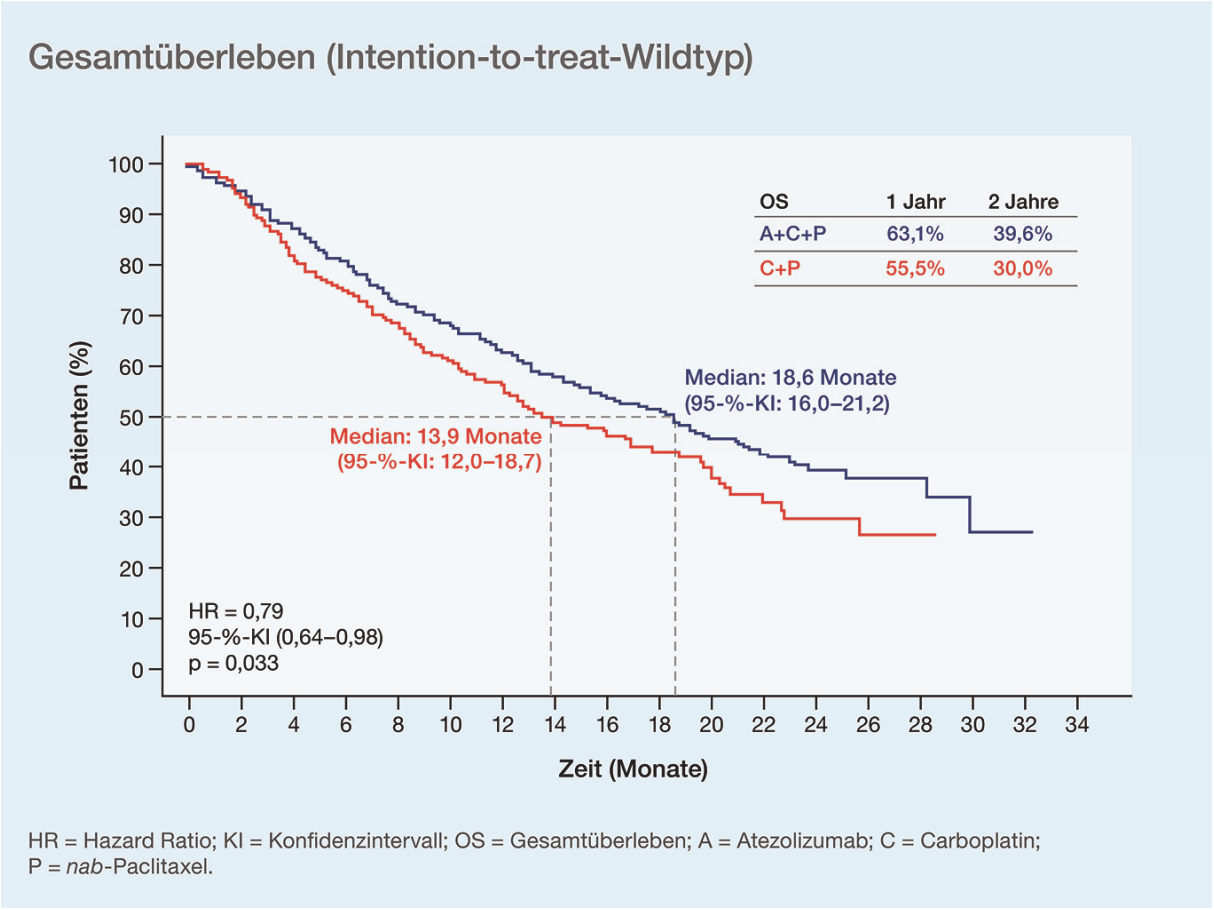


Abb. 1: Gesamtüberleben bei Therapie mit Carboplatin+*nab*-Paclitaxel mit oder ohne Atezolizumab (modifiziert nach [1])

Bezüglich des PFS war ein Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt und der Expression des programmed cell death ligand-1 (PD-L1) zu sehen, obwohl alle PD-L1-Subgruppen, inklusive der Subgruppe ohne PD-L1-Expression, von der IO-Chemotherapiekombination profitierten:

- PFS: HR bei PD-L1-high: 0,51; PD-L1-low: 0,61; PD-L1-negativ: 0,72.

Bezüglich des OS war die Korrelation mit der PD-L1-Expression nicht zu sehen:

- OS: HR bei PD-L1-high: 0,84; PD-L1-low: 0,70; PD-L1-negativ: 0,81.

© hematooncology.com

Unerwünschte Ereignisse (UEs) waren etwas häufiger unter Atezolizumab+Chemotherapie (therapiebezogene UEs in Grad 3/4: 73,2% versus 60,3%). Im Kombinationsarm traten häufiger Schilddrüsenerkrankungen und Pneumonitis auf, aber beide Nebenwirkungen erreichten nur selten Grad 3/4.

Die Kombination von Atezolizumab mit einer pemetrexedbasierten Chemotherapie bei NSCLC mit Nichtplattenepithelhistologie wurde in der **IMpower-132-Studie** untersucht [2]. Die Daten wurden bereits auf der World Conference on Lung Cancer (WCLC) präsentiert. Beim ESMO-Kongress wurden nun Subgruppenanalysen gezeigt, die die Wirksamkeit bei Rauchern versus Nichtraucher, bei älteren (> 65 Jahre) versus jüngere Patienten und bei Patienten mit versus ohne Lebermetastasen untersuchten. Die Ergebnisse zeigten eine gute Wirksamkeit von Atezolizumab+Carboplatin+Pemetrexed (A+C+P) auch bei Nichtrauchern und bei älteren Patienten. Der PFS-Vorteil bei Patienten mit Lebermetastasen war sehr klein (medianes PFS: A+C+P 4,4 versus C+P 4,0 Monate) und wahrscheinlich nicht klinisch signifikant (Abb. 2).

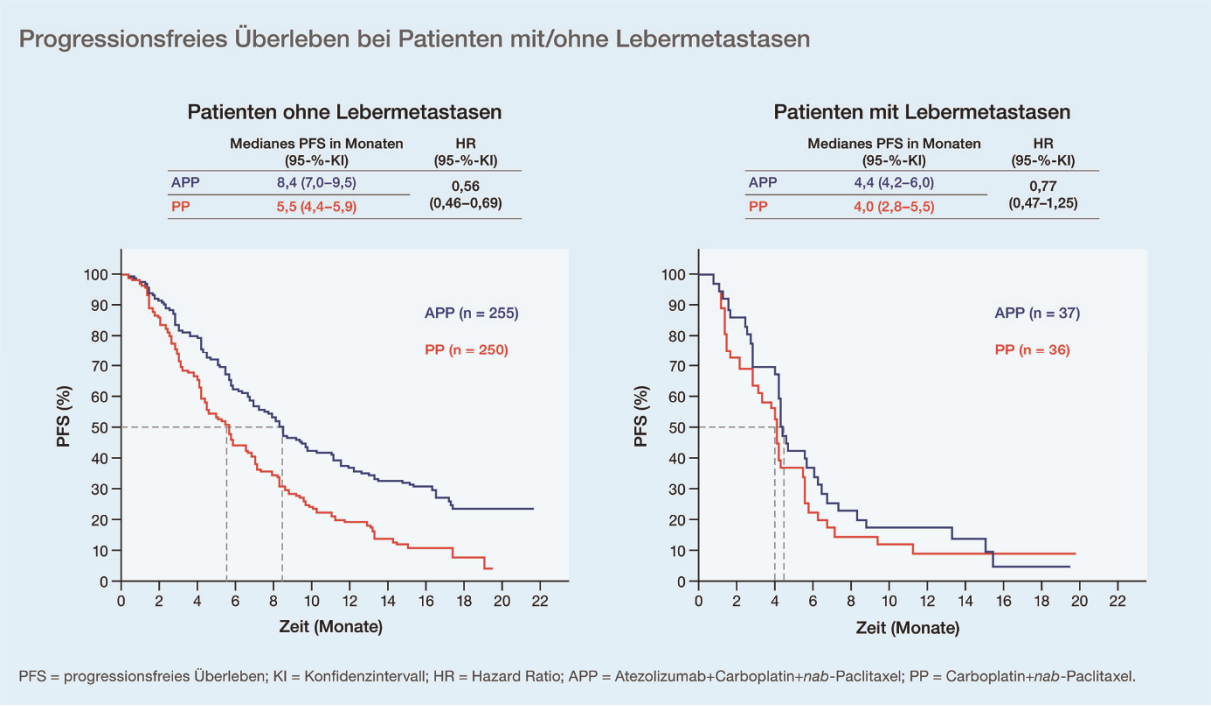


Abb. 2: Wirksamkeit einer Kombination von Atezolizumab mit pemetrexedbasierter Chemotherapie bei Patienten mit und ohne Lebermetastasen in der IMpower-132-Studie (modifiziert nach [2])

Die Frage nach der Wirksamkeit von Atezolizumab+Chemotherapie (mit Platin plus entweder Pemetrexed oder *nab*-Paclitaxel) bei Patienten mit Lebermetastasen wurde auch in der Diskussion der Studien thematisiert. Die Daten wurden mit früheren Daten einer Vierfachkombination aus Chemotherapie, Bevacizumab und Atezolizumab verglichen (**IMpower-150-Studie**, [3]). Es wurde postuliert, dass die Kombination mit Bevacizumab für die Therapie von Lebermetastasen besonders wichtig sei. Studien mit einem Fokus auf die Biologie und das Immunmilieu von Lebermetastasen im Kontext der Checkpointinhibition werden dabei helfen, diese Beobachtung zu verstehen und die Therapie zu optimieren.

Die IO-Chemotherapiekombination Atezolizumab+Carboplatin+Paclitaxel oder *nab*-Paclitaxel beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom wurde in der **IMpower-131-Studie** untersucht [4]. Die Studie bestand aus drei Armen:

- Arm A: Atezolizumab+Carboplatin+Paclitaxel
- Arm B: Atezolizumab+Carboplatin+*nab*-Paclitaxel
- Arm C: Carboplatin+*nab*-Paclitaxel

Eine zweite Zwischenanalyse wurde von Mark Socinski gezeigt und bestätigte einen PFS-Vorteil für die Kombinationstherapie (medianes PFS: Arm B 6,5 versus Arm C 5,6 Monate; HR 0,74; p = 0,0004). Ein OS-Vorteil wurde nicht gesehen (medianes OS: Arm B 14,6 versus Arm C 14,3 Monate; HR 0,92; p = 0,413). 43% der Patienten im Vergleichsarm erhielten Immuntherapien in der Zweitlinie, was als Grund für den fehlenden OS-Vorteil diskutiert wurde.

Martin Reck stellte die Therapiesicherheit und immunvermittelte Nebenwirkungen in der randomisierten **IMpower-150-Studie** vor [3]. Die Studie untersuchte eine Kombination aus 4 Medikamenten (Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel) versus 2 verschiedene Dreifachkombinationen (Carboplatin+Paclitaxel mit entweder Bevacizumab oder Atezolizumab). Die PFS- und OS-Daten wurden bereits vorgestellt und zeigten einen Vorteil für die Vierfachkombination versus Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab, unabhängig von der PD-L1-Expression (PFS: HR 0,59 [95-%-KI 0,52–0,70]; p < 0,0001; OS: HR 0,78 [95-%-KI 0,64–0,96]; p = 0,02; [5]). Jetzt wurden die Nebenwirkungen der Therapien detaillierter präsentiert. Insgesamt ähnelte die Verträglichkeit der Kombination aus Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin +Paclitaxel der Dreifachkombination. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten meistens innerhalb von 3 bis 4 Monaten auf und hielten circa 2 Monate an. Bevacizumab wurde im Arm mit Atezolizumab etwas häufiger abgebrochen als im Arm ohne Immuntherapie. Die zusätzliche Gabe von Atezolizumab führte aber nicht dazu, dass die Chemotherapie öfter abgebrochen werden musste.

Fazit

- Die Addition von Atezolizumab zur Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel+Carboplatin kann OS und PFS verlängern, sie führt jedoch zu mehr UEs.
- Patienten mit hoher PD-L1-Expression scheinen bezüglich des PFS stärker zu profitieren.
- Bei Patienten mit Lebermetastasen zeigte die Addition von Atezolizumab zur Chemotherapie nur einen sehr kleinen PFS-Vorteil.
- Eine Vierfachkombination aus Atezolizumab+Bevacizumab+Carboplatin+Paclitaxel scheint insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit Lebermetastasen besser wirksam und ähnlich verträglich zu sein wie eine Dreifachkombination.

Für die Checkpointinhibition sind autoimmune Komorbiditäten der Patienten im klinischen Alltag sehr relevant. Sie können eine relative Kontraindikation zur Therapie darstellen. Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sind oft mehrere Therapien kontraindiziert oder nur sehr eingeschränkt möglich. Eine Studie von Yuko Usui untersuchte die Therapie mit *nab*-Paclitaxel

© hematooncology.com

und Carboplatin bei NSCLC-Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen [6]. 88 von 92 Patienten (47 von 50 Patienten mit Muster einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie [UIP]) blieben 28 Tage nach Beginn der Chemotherapie ohne eine Exazerbation. Somit gibt uns die Studie eine gute Datenlage für die Chemotherapie mit *nab*-Paclitaxel+Carboplatin bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen.

Um die Frage, ob systemische Steroide das Ansprechen auf die Immuntherapie negativ beeinflussen, ging es in einer von Giovanni Fuca vorgestellten Analyse [7]. In der monozentrischen retrospektiven Analyse konnten 151 Patientenverläufe zusammengetragen werden. Jene Patienten, die an mindestens einem Tag innerhalb von 28 Tagen seit Beginn der Checkpointinhibition mit mehr als 10 mg Prednisolon behandelt wurden (“frühe Steroide”), wurden mit allen anderen Patienten unter Checkpointinhibition verglichen. 23% der Patienten erhielten frühe Steroide. Diese Patienten hatten einen schlechteren ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group) und auch mehr Metastasen als die Patienten, die keine frühen Steroide erhalten hatten. In einer multivariaten Analyse war das PFS unter einer Checkpointinhibition schlechter in der Gruppe mit frühen Steroiden (HR 1,88; 95-%-KI 1,08–3,28; p = 0,03). Die Autoren empfehlen daher eine strenge Indikationsstellung für Steroide unter Checkpointinhibition. Eine weitere retrospektive Analyse dokumentierte antibiotische Therapien bei 157 Patienten an einem Zentrum in Mailand, die mit einer Checkpointinhibition behandelt wurden [8]. 27 Patienten erhielten Antibiotika. Zum großen Teil war die Indikation eine Pneumonie. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen längeren Antibiotikagaben und schlechteren Ergebnissen der Immuntherapie.

Die klinisch relevante Frage, ob die Wahl des platinhaltigen Kombinationspartners für den Therapieerfolg relevant ist, wurde anhand von Daten der Keynote-189-Studie analysiert [9]. Verglichen wurden Pembrolizumab oder Placebo plus Pemetrexed mit Cisplatin beziehungsweise Carboplatin. Die Therapieentscheidung oblag den Ärzten am Studienzentrum. Delvys Rodriguez Abreu berichtete, dass 72% der Patienten mit Carboplatin und nicht mit Cisplatin behandelt wurden. OS, PFS und objektive Ansprechrate (ORR) waren bei der Kombination mit Pembrolizumab besser – und zwar unabhängig von der Wahl des Platins. Auch die Nebenwirkungen waren bei Carboplatin und Cisplatin vergleichbar. Die Autoren schlussfolgerten, dass beide Platinkombintationen mit Pemetrexed und Pembrolizumab eingesetzt werden können.

Fazit

- Das PFS unter einer Checkpointinhibition scheint schlechter zu sein, wenn Patienten früh mit Steroiden behandelt werden.
- Die Wahl des Platins scheint für den Therapieerfolg nicht wichtig zu sein.

Wahl der Therapie bei schlechtem Performance-Status oder hohem Alter

Die Wahl der Therapie bei Patienten mit Performance-Status (PS) 2 wird in großen Zulassungsstudien nicht optimal abgebildet. Gary Middleton stellte eine wichtige prospektive Erfassung der Pembrolizumab-Therapie bei Patienten mit PS 2 (PePS2-Studie) vor [10]. Das Durchschnittsalter in der Studie betrug 72 Jahre. Die Autoren konnten zeigen, dass die

Pembrolizumab-Therapie bei Patienten mit PS 2 machbar ist. Es gab keine Häufung von Therapienebenwirkungen. Die Wirksamkeit war mit der Wirksamkeit bei Patienten mit ECOG-PS 0–1 im Rahmen von bereits bekannten Studien vergleichbar.

Ebenso wird die Therapie bei älteren Patienten in vielen Studien nicht adäquat abgebildet. Einige Studien auf dem ESMO-Kongress befassten sich mit älteren Patienten. Die multizentrische nichtinterventionelle französische AVANTAGE-Studie erfasste die Kombinationschemotherapie mit einer Platindoublette und Bevacizumab bei Patienten im Alter von 65 bis 70 Jahren und > 70 Jahren [11]. Es wurden 249 Patienten untersucht. 75% der Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie aus Platin+Pemetrexed+Bevacizumab behandelt. 61% erhielten noch eine Erhaltungstherapie, davon 24% mit Bevacizumab alleine und 29% mit Pemetrexed.

Die Erhaltungstherapie im hohen Alter wurde durch die Ergebnisse der **IFCT-1201-Studie** etwas infrage gestellt. Elisabeth Quoix und Kollegen behandelten Patienten mit nicht bestrahlbarem NSCLC in Stadium III–IV im Alter zwischen 70 und 89 Jahren mit Carboplatin+Paclitaxel und randomisierten sie danach zu einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten ohne Plattenepithelkarzinom oder Gemcitabin bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom [12]. Die Vergleichsgruppe erhielt keine Erhaltungstherapie. 328 Patienten wurden randomisiert. Das mediane OS war in den beiden Armen identisch und betrug 14,1 versus 14,0 Monate. Das PFS war im Erhaltungstherapiearm etwas länger (5,7 versus 2,7 Monate). 2 Patienten starben an Komplikationen der Therapie während der Erhaltungsphase mit Pemetrexed. Die Autoren sprechen sich gegen eine “Switch”-Erhaltung bei Patienten in hohem Alter aus.

Die Duration-Studie, die sich gerade noch in der Rekrutierung befindet, wurde als Studiendesign vorgestellt [13]. Ältere Patienten (> 70 Jahre) beziehungsweise Patienten mit ECOG-PS > 1 werden in einer Induktionsphase mit 2 Zyklen *nab*-Paclitaxel+Carboplatin oder einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin behandelt und erhalten danach 2 Zyklen Durvalumab in der Dosierung 1.125 mg alle 3 Wochen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen. In dem randomisierten Kontrollarm erhalten Patienten 4 Zyklen Chemotherapie (Doublette oder Monotherapie). Die Studie rekrutiert an mehreren deutschen Zentren.

Fazit

- Eine Pembrolizumab-Therapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 ist machbar.
- Eine Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie scheint bei älteren Patienten in Bezug auf das OS keinen Vorteil gegenüber einer Nachsorge nach der Erstlinientherapie zu haben.

Prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf Checkpointinhibition

Das Ansprechen auf Checkpointinhibitoren bei NSCLC, insbesondere in der Erstlinienkombination mit Chemotherapie und in der Monotherapie in der Zweitlinie, korreliert nur bedingt mit der PD-L1-Expression in Tumorbiopsien. Weitere prädiktive Biomarker werden dringend benötigt. Edward Kim zeigte Daten von der **B-F1RST-Studie**, einer Phase-II-Studie zur Erstlinientherapie mit Atezolizumab, bei der eine blutbasierte Messung der bTMBs (blood tumor mutational burden) prospektiv getestet wurde [14]. Eine bTMB von 16 teilte die Patienten in

© hematooncology.com

bTMB-hoch (bTMB ≥ 16) und bTMB-niedrig (bTMB < 16). 152 Patienten wurden mit Atezolizumab behandelt, davon waren 91 bTMB-niedrig und 28 bTMB-hoch. Die ORR war höher in der bTMB-hoch-Gruppe (28,6% versus 4,4%). Weitere mögliche bTMB-Cutoffs (z. B. 10 oder 20) wurden analysiert. Es zeigte sich eine Steigerung der ORR mit höherer bTMB. PFS und OS waren numerisch, aber nicht statistisch signifikant höher in der Gruppe mit hoher bTMB (Abb. 3).

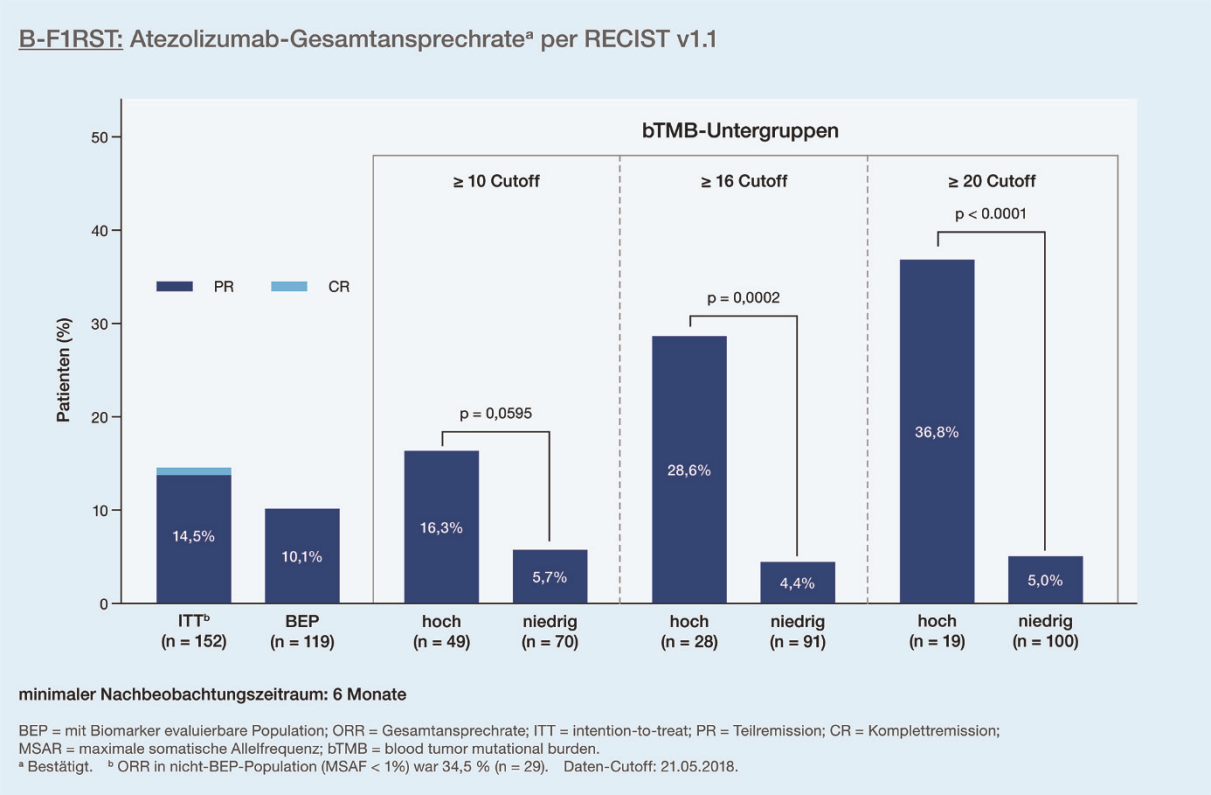


Abb. 3: Gesamtansprechrate auf eine Therapie mit Atezolizumab in Abhängigkeit der bTMB (modifiziert nach [14])

Fazit

- Die bTMB könnte als neuer prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie mit Atezolizumab dienen.

❖ NSCLC mit einer Treibermutation

Tyrosinkinaseinhibitoren sind für Patienten mit NSCLC in Stadium IV und Nachweis einer EGFR-Mutation, einer ALK- oder einer ROS1-Fusion das Mittel der ersten Wahl. Sie haben die Lebenserwartung und Lebensqualität unter einer Therapie erheblich verbessert. Insbesondere bei Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation sind unterschiedliche Mechanismen bekannt, die zu einer Therapieresistenz führen und zum Teil die Wahl der nächsten Therapielinie beeinflussen. Bei der sekundären Resistenz unter einer Therapie mit den EGFR-TKIs Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib wird häufig eine T790M-Mutation gefunden. Diese Mutation wird durch Osimertinib gehemmt und definierte auch bereits vor der Erstlinienzulassung von Osimertinib die Indikation zur Zweitlinientherapie mit Osimertinib. Bei der ALK-Translokation sind mehrere ALK-TKIs für die Resistenzsituation verfügbar (z. B. Ceritinib, Brigatinib und Alectinib). Sie sind zum

Teil auch als Erstlinientherapien zugelassen. Die Frage, ob eine Substanz der dritten Generation (z. B. bei EGFR-Mutation Osimertinib) schon in der Erstlinie gegeben werden soll, wird durch längere PFS-Zeiten, eine gute Hirngängigkeit und eine bessere Verträglichkeit der Substanz beeinflusst. Bei einer sekundären Resistenz unter Osimertinib sind die nächsten Therapieschritte bislang weniger klar. Daten der FLAURA- sowie AURA-Studien zeigten die molekularen Resistenzmechanismen unter einer Osimertinib-Therapie in der Erstilinie sowie in der Zweitlinie [15, 16].

Plasmabasierte genetische Testungen von Patientenproben vor und nach einer sekundären Resistenz während einer Erstlinientherapie mit Osimertinib in der **FLAURA-Studie** wurden vorgestellt. Ebenso wurden plasmabasierte Analysen von Proben der AURA-Studie (nach TKI-Resistenz bei T790-Mutation) vorgestellt. Resistenzmechanismen unter Osimertinib in der Erstlinie sind in Abb. 4 zusammengefasst. Für die Klinik sind solche Erkenntnisse über Resistenzmechanismen, die mit einer spezifischen Therapie behandelt werden können, besonders bedeutsam. Eine weitere Studie untersuchte Gefitinib+Tepotinib als Therapiestrategie bei Patienten mit MET-Überexpression im Rahmen der sekundären EGFR-TKI-Resistenz [17]. In einer randomisierten Studie erhielten 31 Patienten Gefitinib+Tepotinib und 24 Patienten wurden mit einer Chemotherapie behandelt. Das Ansprechen war für Patienten mit einer sehr hohen MET-Überexpression und fehlender T790M-Mutation hoch, es lag bei 68,4% versus 33,3%. Gegebenenfalls wird eine Kombinationstherapie mit EGFR-Inhibition plus MET- oder MEK-Inhibition beim Auftreten von sekundärer Resistenz für mindestens einen Teil der Patienten in dieser Situation relevant sein.

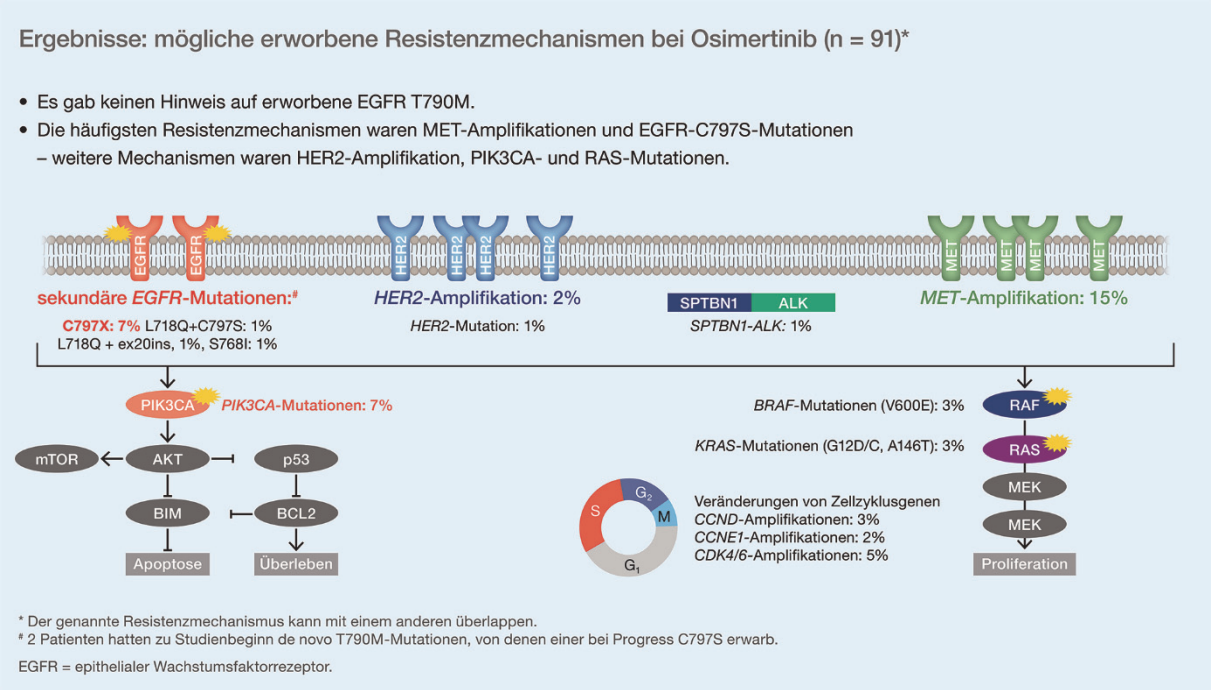


Abb. 4: Darstellung möglicher Resistenzmechanismen unter Osimertinib in der Erstlinie (modifiziert nach [15])

© hematooncology.com

„Bei der Therapieresistenz bei TKI-Therapien brauchen wir meistens Gewebe. Auch wenn eine Liquidbiopsie ergänzende Information anbieten kann, bleibt die Rebiopsie und die Analyse der Resistenzmechanismen anhand von der Histologie sowie der DNA und RNA von Gewebe im Moment die Methode der Wahl.*" Dr. med. Amanda Tufman*

Neben EGFR, ALK und ROS1 sind auch weitere Treibermutationen therapierelevant

Die Therapie des MET-positiven NSCLC mit Capmatinib (INC280) wurde in der GEOMETRY-MONO-1-Phase-II-Studie untersucht [18]. Capmatinib ist ein ZNS-gängiger MET-Inhibitor, der auch mit einem EGFR-TKI kombiniert werden kann. Die GEOMETRY-Studie hatte einige Kohorten bereits wegen negativer Zwischenergebnisse geschlossen. Nur noch in die Kohorte mit einer hohen MET-Amplifikation (GCN ≥ 10) sowie in die Kohorten mit einer MET-Exon-14-Mutation wurde weiter rekrutiert. Es wurden Daten zu sehr hohen ORR und Krankheitskontrollraten (DCR) in den Kohorten 4 (MET-Exon-14-Mutation und 1–2 vorherige Therapielinien) und 5b (MET-Exon-14-Mutation und therapienaiv) vorgestellt:

- Kohorte 4: ORR 39,1% (95-%-KI 27,6–51,6); DCR 78,3%
- Kohorte 5: ORR 72,0% (95-%-KI 50,6–87,9); DCR 96%

PFS- und OS-Daten sind noch nicht verfügbar.

George Demetri stellte Daten zu Entrectinib bei Tumoren mit NTRK-Fusion vor [19]. Die Daten wurden aus 3 Studien zusammengefasst, bei denen Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten untersucht wurden, darunter auch NSCLC. Bei den 54 Patienten zeigte sich eine ORR von 57,4% (95-%-KI 43,2–70,8). 4 Patienten (7,4%) hatten eine Komplettremission (CR). Das mediane PFS betrug 11,2 Monate (95-%-KI 8,0–14,9). Das mediane OS betrug 20,9 Monate (95-%-KI 14,9–NR [nicht erreicht]). Auch Patienten mit Metastasen des zentralen Nervensystems sprachen auf die Therapie an. NTRK-Inhibitoren könnten daher für eine kleine Subgruppe der NSCLC-Patienten eine weitere Therapiemöglichkeit darstellen.

❖ NSCLC im lokalen und lokal fortgeschrittenen Stadium

Neben ihrer mittlerweile etablierten Relevanz in Stadium IV hat die Checkpointinhibition eine neue Relevanz und auch eine europäische Zulassung in Stadium III. Die Konsolidierung mit Durvalumab nach einer Radiochemotherapie zeigt einen relevanten Überlebensvorteil für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1%.

Die **Pacific-Studie** hat Patienten nach einer Radiochemotherapie mit mindestens 2 Zyklen Chemotherapie innerhalb von 42 Tagen nach Ende der Bestrahlung zu einer Konsolidierung mit Durvalumab (10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen für 12 Monate) oder Placebo randomisiert [20]. Primäre Endpunkte waren PFS und OS. In der Gesamtkohorte war ein signifikanter Vorteil sowohl bezüglich des PFS als auch des OS zu sehen. In einer von der EMA geforderten Subgruppenanalyse der Patienten mit PD-L1-Expression < 1% war kein OS-Vorteil für Patienten mit < 1% PD-L1-Expression zu sehen (Abb. 5).

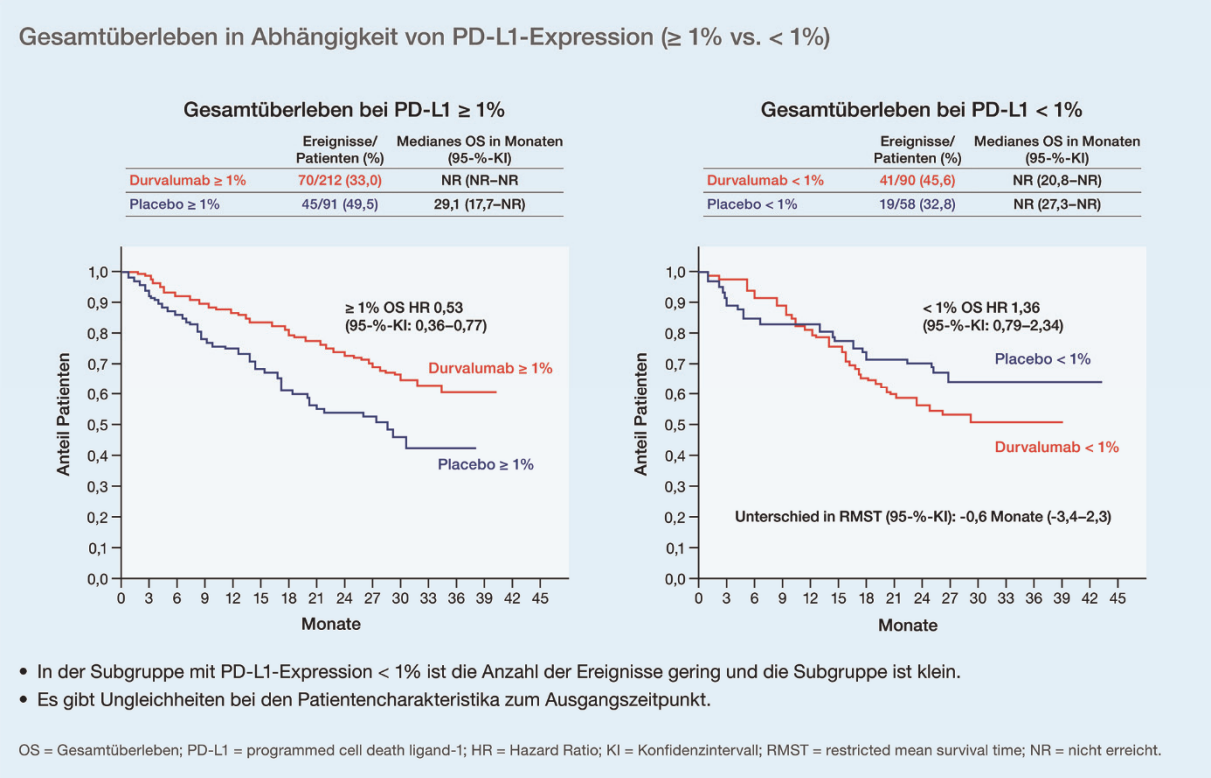


Abb. 5: Gesamtüberleben bei Konsolidierungstherapie mit Durvalumab versus Placebo in Abhängigkeit der PD-L1-Expression in der Pacific-Studie (modifiziert nach [20])

„Auch wenn die PD-L1-Expression im Moment ein wichtiger Marker ist, glaube ich nicht, dass wir uns mit PD-L1 alleine, so wie er jetzt gemessen wird, zufrieden geben dürfen. Wir verstehen noch nicht, wie und wann PD-L1 aussagekräftig ist, und brauchen zusätzliche Marker, die für das Ansprechen auf die Checkpointinhibition prädiktiv sind." *Dr. med. Amanda Tufman*

Ergebnisse zur Frage des Zeitpunktes der Durvalumab-Therapie (innerhalb von 14 Tagen nach Ende der Radiochemotherapie versus mehr als 14 Tage) wurden ebenfalls präsentiert [20]. In einer Subgruppenanalyse der **Pacific-Studie** konnte ein Vorteil für Durvalumab sowohl bei Patienten, die früh (< 14 Tage nach einer RTCT), als auch bei Patienten, die später (> 14 Tage nach RTCT) behandelt wurden, gezeigt werden. Der Vorteil war größer für diejenigen Patienten, die früher nach einer RTCT mit Durvalumab begonnen haben. Es bleibt noch unklar, warum die Subgruppe, die früher mit der Durvalumab-Therapie begonnen hat, stärker profitierte. Vielleicht stellen die ersten Wochen nach einer RTCT ein optimales Zeitfenster für die Checkpointinhibition dar. Es ist aber auch möglich, dass Unterschiede zwischen den Subgruppen, die zum Beispiel in der Gruppe > 14 Tage zu einer Verzögerung der Therapie geführt haben, auch den Verlauf unter Durvalumab beeinflussten.

Fazit

- Eine Konsolidierung mit Durvalumab nach einer Radiochemotherapie zeigt Vorteile beim PFS und beim OS.

© hematooncology.com

- Der OS-Vorteil einer Konsolidierung mit Durvalumab nach einer Radiochemotherapie scheint von der PD-L1-Expression abzuhängen, wobei Patienten mit PD-L1 < 1% nicht zu profitieren scheinen.
- Patienten, bei denen die Konsolidierung mit Durvalumab früher begonnen wird, scheinen stärker zu profitieren.

„Die Personalisierung der medikamentösen Therapie gehört nicht mehr alleine dem Stadium IV. Mit den OS-Daten der Pacific-Studie hat die Konsolidierung mit Durvalumab bei Patienten mit PD-L1-Expression > 1% die Tür ins Stadium III aufgerissen. Ich hoffe, es stehen uns für die frühen Stadien bald multimodale, personalisierte Therapiekonzepte für biomarkerdefinierte Subgruppen zur Verfügung.“ *Dr. med. Amanda Tufman*

Neoadjuvante Therapie in Stadium I bis III

Eine Interimsanalyse der Phase-II-**Neostar-Studie** bei NSCLC-Patienten in Stadium I–IIIA (single N2) zeigten Ansprechraten nach einer neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab+Ipilimumab [21]. Die Daten von 32 Patienten wurden präsentiert. Die ORR betrug 22%; es gab eine CR und 6 Teilremissionen. Es zeigten sich Unterschiede in der Immunreaktion unter Nivolumab versus Nivolumab+Ipilimumab.

Eine weitere Studie im neoadjuvanten Setting untersuchte die Therapie mit Erlotinib bei Patienten mit einer EGFR-Mutation [22]. 72 NSCLC-Patienten in Stadium IIIa N2 mit EGFR-Mutation wurden zu einer neoadjuvanten Therapie mit Cisplatin+Gemcitabin oder Erlotinib randomisiert. Das PFS war nach neoadjuvantem Erlotinib höher (21,5 Monate versus 11,9 Monate; HR 0,42; p = 0,003). Es gab einen numerischen jedoch nicht statistisch signifikanten Unterschied in der ORR (54,1% mit Erlotinib versus 34,3% mit Chemotherapie). OS-Daten wurden noch nicht präsentiert.

„Als Kliniker freue ich mich. Auf dem ESMO-Kongress wurden praxisrelevante Daten präsentiert, die einen differenzierteren Umgang sowohl mit neuen als auch mit etablierten Therapien im Alltag ermöglichen. Davon werden unsere Patienten profitieren.” *Dr. med. Amanda Tufman*

❖ Quellen

1. Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M et al. LBA53IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase III study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.065-mdy424.065
2. Barlesi F, Nishio M, Cobo M et al. LBA54IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.066-mdy424.066
3. Reck M, Wehler T, Orlandi F et al. 1386PDIMpower150: Clinical safety, tolerability and immune-related adverse events in a phase III study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous NSCLC. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.009-mdy292.009
4. Socinski MA, Rittmeyer A, Shapovalov D et al. LBA65IMpower131: Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analysis of a randomised phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel in 1L advanced squamous NSCLC. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.077-mdy424.077

5. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9002)
6. Usui Y, Kenmotsu H, Mori K et al. 1438PA multicenter single-arm phase II study of nab-paclitaxel/carboplatin for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.060-mdy292.060
7. Fucà G, Poggi M, Galli G et al. 1389PImpact of early steroids use on clinical outcomes of patients with advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.012-mdy292.012
8. Galli G, Poggi M, Fucà G et al. 1466PEffects of antibiotic use during immunotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.088-mdy292.088
9. Rodriguez Abreu D, Garassino MC, Esteban E et al. 1464PKEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed (pem) and platinum vs placebo plus pem and platinum for untreated, metastatic, nonsquamous NSCLC: Does choice of platinum affect outcomes? Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.086-mdy292.086
10. Middleton G, Brock K, Summers Y et al. 1384PDPembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the PePS2 trial. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.007-mdy292.007
11. Lionel F, Perol D, Souquet PJ et al. 1435PBevacizumab as first-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged over 65 years in France: Final results of the AVANTAGE study. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.057-mdy292.057
12. Quoix E, Audigier Valette C, Lavolé A et al. LBA56Maintenance chemotherapy versus follow-up after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): IFCT-1201 MODEL randomised phase III trial. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.068-mdy424.068
13. Kuon J, Bozorgmehr F, Schneider MA et al. 1508TiPDurvalumab in frail and elder patients with stage four NSCLC: The DURATION trial. Annals of Oncology 2018; 29: mdy292.129-mdy292.129
14. Kim ES, Velcheti V, Mekhail T et al. LBA55Primary efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.067-mdy424.067
15. Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C et al. LBA50Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.063-mdy424.063
16. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 841-849
17. Cheng Y, Zhou J, Lu S et al. 1377OPhase II study of tepotinib + gefitinib (TEP+GEF) in MET-positive (MET+)/epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant (MT) non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2018; 29: mdy292-mdy292
18. Wolf J, Seto T, Han JY et al. LBA52Results of the GEOMETRY mono-1 phase II study for evaluation of the MET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with METΔex14 mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.090-mdy424.090
19. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF et al. LBA17Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.017-mdy424.017
20. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S et al. 1363OEfficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. Annals of Oncology 2018; 29: mdy291-mdy291
21. Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. LBA49Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.059-mdy424.059
22. Zhong WZ, Wu YL, Chen KN et al. LBA48_PRCTONG 1103: Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neo-adjuvant treatment for stage IIIA-N2 EGFR-mutation non-small cell lung cancer (EMERGING): A randomised study. Annals of Oncology 2018; 29: mdy424.058-mdy424.058

- Bildnachweis: „wittelsbacherbrunnen well in munich": © fottoo/Fotolia

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

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

www.hematooncology.com

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

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

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

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