

16. September 2020

Experten kommentieren aktuelle Studienergebnisse

Serie

Den Auftakt unserer neuen Serie machen zwei Studien zum duktalem Adenokarzinom des Pankreas, die auf dem diesjährigen, virtuellen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) bzw. dem ASCO-GI präsentiert wurden, SWOG S1505 (NCT02562716) und HALO 109-301 (NCT02715804). Dr. Thomas Ettrich, Oberarzt an der Klinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikums Ulm und ärztlicher Referent für gastrointestinale Onkologie am Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), kommentiert.

HALO 109-301: Therapie mit Hyaluronidase bei mPDAC nicht erfolgreich

Tempero MA et al. ASCO-GI 2020, Abstract 638.

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit pegylierter rekombinanter humaner Hyaluronidase alpha (PEGPH20) + Gemcitabin/nab-Paclitaxel (Gem/nab-P) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasierten duktalem Adenokarzinom des Pankreas (mPDAC).

Hyaluronsäure (HA) ist eine Hauptkomponente des Tumorstromas bei PDAC. In präklinischen PDAC-Modellen hat PEGPH20, eine rekombinante Hyaluronidase, Antitumoraktivität und eine erhöhte Abgabe von antikanzerogenen Substanzen in das Tumormikroumfeld gezeigt. Eine randomisierte Phase-II-Studie zeigte vielversprechende Ergebnisse für PEGPH20 + Gem/nab-P (PAG) bei mPDAC mit hohem Hyaluronsäure-gehalt (HA-high) im Tumorstroma. Die Phase-III-Studie HALO 109-301 untersuchte den Einfluss von PEGPH20 + Gem/nab-P bei -HA-high mPDAC-Patienten.

Methoden

- Design: 494 Patienten ab dem Alter von 18 Jahren mit unbehandeltem HA-high mPDAC; 492 Teilnehmer (327 für PAG und 165 für Gem/nab-P) wurden in die ITT-Analyse eingeschlossen.
- Medikation: i.v.-Gabe in 4-Wochen-Zyklen (3 Wochen an, 1 Woche aus) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse:
 - PEGPH20 3,0 µg/kg 2x wöchentlich für Zyklus 1 und 1x wöchentlich danach,
 - nab-Paclitaxel 125 mg/m² 1x wöchentlich und Gemcitabin 1.000 mg/m² 1x wöchentlich
- Primärer Endpunkt: OS
- Sekundäre Endpunkte: PFS, ORR, -Sicherheit

Ergebnisse

- mOS: 11,2 vs. 11,5 Monate (PAG vs. Gem/nab-P; HR=1,00; 95%-KI: 0,80-1,27; p=0,97)
- mPFS: 7,1 vs. 7,1 Monate (HR=0,97; 95%-KI: 0,75-1,26)
- Bestätigte ORR: 34% vs. 27%
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3 (PAG vs. Gem/nab-P): Neutropenie (44% vs. 47%), Thrombozytopenie (21% vs. 16%) und Müdigkeit (16% vs. 10%); die Nebenwirkungsraten Grad 3 betragen 6% vs. 7%.

Fazit

Die PAG verbesserte die klinischen Ergebnisse gegenüber Gem/nab-P nicht. Das Sicherheitsprofil von PAG entsprach dem früherer Studien.

Dr. Thomas Ettrich, Ulm, kommentiert:

Was ist das Besondere an dieser Studie?

Es handelt sich hier um eine der ersten großen Phase-III-Studien mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel als Chemotherapie-Backbone. Leider konnten die vielversprechenden Phase-II-Ergebnisse, wie so oft beim Pankreaskarzinom, nicht in ein verbessertes OS in der Phase III übersetzt werden.

Welchen Einfluss hat das Studienergebnis auf weitere Untersuchungen zur Stroma-modifizierenden Therapie?

Das Tumorstroma als wichtiger, auch regulatorischer, Bestandteil des an sich tumorzellarmen Pankreaskarzinoms bleibt auch weiterhin ein interessantes Feld für Therapieansätze, auch wenn diese negative Studie sicherlich hier einen Rückschlag bedeutet.

Welche Erkenntnisse für die klinische Praxis liefert die Studie im Hinblick auf eine zielgerichtete Therapie?

Wieder einmal hat sich hier gezeigt, dass Subgruppen im Bereich des Pankreaskarzinoms im klinischen Alltag aktuell leider nur eine untergeordnete Rolle bei der Therapieauswahl spielen. Trotzdem gibt es „Lichtlein“ am Ende des Tunnels wie z.B. PARP-Inhibitoren bei Keimbahn-BRCA1/2-mutierten mPDAC-Patienten.

Resektabel ist nicht gleich resektabel. Perioperative Chemotherapie verbessert die R0- und N0-Rate. Ergebnisse zur Verbesserung des Überlebens stehen aus. Untersuchung zur perioperativen Chemotherapie (peri-op CTx) mit mFOLFIRINOX oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel (Gem/nab-P) beim resektablen duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC).

Nach der kurativ intendierten Operation des Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) bleiben die klinischen Ergebnisse suboptimal. Was sowohl an der hohen Rate fortgeschrittener Tumoren (N+: 70-80%), der hohen Rate an R1-Resektionen (40-60%) und dem niedrigen Anteil von Patienten mit adjuvanter Systemtherapie (ca. 50%) liegt. Die vorliegende Phase-II-Studie mit nicht vergleichenden Armen im „pick-the-winner“-Design soll hier Hilfestellung geben.

Methoden

- Studiendesign: randomisierte Phase-II-Studie mit peri-op CTx (12 Wochen vor, 12 Wochen nach der Operation) entweder mit mFOLFIRINOX (Arm 1, n=55) oder Gem/nab-P (Arm 2, n=47)
- Studienteilnehmer: 102 Patienten mit resektablen PDAC nach Intergroup-Kriterien, ECOG-Performance-Status 0 oder 1
- Primärer Endpunkt: 2-Jahres-Gesamt-überlebenszeit (OS) gegenüber einer historischen Kontrolle unter Verwendung eines „pick-the-winner“-Designs
- Sekundäre Endpunkte: R0-Resektion, pathologisches Ansprechen, krankheitsfreies Überleben (DFS) nach Resektion

Ergebnisse

- Unter FOLFIRINOX-Therapie (Arm 1):
 - 2-Jahres-OS 41,6%
 - OS im Median 22,4 Monate
 - Medianes DFS (mDFS) nach Resektion 10,9 Monate
- Unter Gem/nab-P-Therapie (Arm 2):
 - 2-Jahres-OS 48,8%
 - OS im Median 23,6 Monate
 - mDFS nach Resektion 14,2 Monate
 - Die Schätzung der 2-Jahres-OS-Rate lag bei keinem der beiden Arme statistisch signifikant über dem a-priori-Schwellenwert von 40% ($p=0,42$ in Arm 1 und $p=0,12$ in Arm 2)

Verträglichkeit

Während der neoadjuvanten Chemotherapie wurden folgende Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen beobachtet: Diarrhoe bei 17% aus Arm 1 und 9% aus Arm 2, Neutropenien bei 19% aus Arm 1 bzw. 38% aus Arm 2, Periphere Neuropathie bei 9% aus Arm 1 bzw. 7% aus Arm 2.

Fazit

Beide Therapieregime konnten sicher verabreicht werden und verbesserten insbesondere die R0-Resektionsrate im Vergleich zum historischen Standard. Im OS zeigte sich hier allerdings keine Verbesserung, was an der Power der Studie gelegen haben dürfte, sowie an der Tatsache, dass 33% der Patienten im retrospektiven, zentralen Review der initialen Bildgebung als nicht-primär resektabel eingestuft wurden. Die Toxizität der beiden perioperativen Chemotherapie-Regime

waren akzeptabel.

Dr. Thomas Ettrich, Ulm, kommentiert:

Was ist das Besondere an dieser Studie?

Ich finde es bemerkenswert, dass beide Therapieregime, sowohl FOLFIRINOX als auch Gemcitabin/nab-Paclitaxel, eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der R0-Resektionsrate verglichen mit historischen Daten zeigen. Auch konnten immerhin 85% der Patienten die neoadjuvante Therapie komplettieren, was sicherlich auch einem guten supportiven Management (z.B. Stentversorgung, G-CSF) geschuldet sein dürfte. Bemerkenswert ist außerdem, dass im retrospektiven, zentralen radiologischen Review ein Drittel der eingeschlossenen Patienten als nicht in Frage kommend gewertet wurden (z.B. zwei Drittel mit Filiae, die Hälfte mit T4-Tumoren). Hier zeigt sich die dringende Notwendigkeit, das Staging zu verbessern und zu standardisieren.

Welchen Einfluss hat eine neoadjuvante Chemotherapie auf das Gesamt-überleben?

Unklar ist weiterhin, inwieweit sich eine verbesserte R0-Resektionsrate und eine erhöhte Therapieintensität im perioperativen Setting auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben auswirken wird. Hier stehen die Daten großer randomisierter Studien noch aus, sie werden jedoch in den nächsten 2 Jahren erwartet.

Welche Erkenntnisse für die zukünftige Behandlung liefert die Studie?

Aktuell ist die primäre Resektion bei primär als resektabel eingestuftem PDAC noch der Therapiestandard.

