

22. Juli 2019

Adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms – Neues vom ASCO und ESMO-GI 2019

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom haben nach wie vor eine schlechte Prognose. In den letzten Jahren gab es jedoch Hoffnung durch die Integration adjuvanter systemischer Therapien nach der Operation. Die adjuvante Therapie mit einer Gemcitabin-Monotherapie hatte in der CONKO-001-Studie im Vergleich zu Watch-and-Wait zu einer Verbesserung des medianen krankheitsfreien Überlebens (DFS) von 13,4 Monaten vs. 6,7 Monate geführt. Dies resultierte in einer Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 10,4% auf 20,7%, und es war der erste Schritt zur Etablierung einer adjuvanten Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (1).

Studien mit adjuvanten Kombinationschemotherapien

Die ESPAC-4-Studie mit der adjuvanten Gabe von Gemcitabin + Capecitabin vs. Gemcitabin Monotherapie ergab eine Risikoreduktion von 18% (HR 0,82) hinsichtlich des primären Endpunkts Gesamtüberleben (OS) zugunsten der adjuvanten Kombinationstherapie (2).

In der PRODIGE-24-Studie mit modifiziertem FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) vs. Gemcitabin war der Effekt der Risikoreduktion auf das durch die Prüfarzte beurteilte krankheitsfreie Überleben (DFS-LI) noch ausgeprägter (21,6 Monate vs. 12,8 Monate; HR=0,58) und dies übertrug sich auch signifikant auf das Gesamtüberleben (OS) (HR=0,64) (3). Das Outcome der adjuvanten Therapien in beiden Studien wurde auch in Abhängigkeit von der Qualität der Operation analysiert. In der ESPAC-4-Studie verminderte die adjuvante Kombinationstherapie bei R1-resezierten Patienten das Risiko zu versterben nicht (HR = 0,9), während in der PRODIGE 24-Studie die HR auch bei R1-resezierten Patienten 0,52 betrug und somit das Sterberisiko signifikant vermindert war. Erwartungsgemäß war in der PRODIGE-24-Studie allerdings die Rate an Grad 3/4 Nebenwirkungen unter FOLFIRINOX mit 75,9% sehr hoch. Ebenso wie in der metastasierten Situation lässt dies darauf schließen, dass auch adjuvant nur sehr fitte Patienten mFOLFIRINOX erhalten können.

Neues Studienkonzept: die APACT-Studie

Ein weiteres Therapiekonzept für die adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ist die Kombination aus nab-Paclitaxel (nP) und Gemcitabin (Gem), die in der MPACT-Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie gezeigt hatte, bei relativ guter Verträglichkeit (4). Daher lag es nahe, die Effektivität der Kombination nP/Gem auch in der adjuvanten Situation zu untersuchen. Dies wurde in der APACT-Studie geprüft.

Beim ASCO wurden nun die Daten vorgestellt. In der Studie erhielten die Patienten adjuvant nach der Operation entweder die Kombinationstherapie nP/Gem (Tag 1, 8, 15, q 28d) für 6 Zyklen oder eine Gemcitabin-Monotherapie (nP 125 mg/m² + Gem 1.000 mg/m² oder Gem 1.000 mg/m²) (5). Primärer Studienendpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS-IR), das durch ein unabhängiges radiologisches Reviewboard (IR) und nur sekundär durch die lokalen Prüfarzte (LI) beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das OS, die Sicherheit und das DFS-LI. Eingeschlossen wurden systemisch therapienaive Patienten mit ECOG 0-1 und CA19-9 < 100 U/ postoperativ. Die Patienten wurden nach Qualität der Resektion (R0/R1 gemäß UICC-Kriterien), Lymphknotenstatus (LN+/-) sowie der geographischen Region stratifiziert. Die Chemotherapie sollte wie in der

PRODIGE-24- und der ESPAC-4-Studien zeitnah zur Operation (≤ 12 Wochen) begonnen werden. Nach dem Screening konnten 866 Patienten randomisiert werden (medianes Alter 64 Jahre, ECOG 0 60%, pN+ 72%, R0-Resektion 76%). Die Dauer der adjuvanten Therapie betrug in beiden Armen im Median 6 Monate. Rund 70% der Patienten konnten alle 6 geplanten adjuvanten Zyklen (nP/Gem in 66%; Gem in 71%) erhalten. Das mediane Follow-up für das OS lag bei 38,5 Monaten.

Erste Ergebnisse der AFACT-Studie

Beim primären Studienendpunkt, dem extern radiologisch beurteilten DFS-IR, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Das mediane DFS-IR betrug 19,4 Monate bei nP/Gem und 18,8 Monate unter Gem-Mono (HR=0,88; 95%-KI: 0,729-1,063; p=0,1824).

Bei der Auswertung des z.B. in der ESPAC-4-Studie gewählten primären Endpunkts des Prüfarzt-beurteilten DFS (DFS-LI) ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied von 16,6 Monaten zugunsten von nP/Gem vs. 13,7 Monate unter Gem-Mono (HR= 0,82; 95%-KI: 0,694-0,965; p=0,0168). Auch das OS war im nP/Gem Arm mit 40,5 Monaten signifikant länger als im Gem-Arm mit 36,2 Monaten (HR=0,82; 95%-KI: 0,680-0,996; p=0,045). In einer der Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit R1-Resektion und positivem Lymphknotenstatus von der Kombinationstherapie nP/Gem profitierten. Im Kombinationsarm traten häufiger schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 auf (10% Fatigue, 15% Anämie, 15% periphere Neuropathie, 5% febrile Neutropenie), jedoch insgesamt seltener als in der PRODIGE-24-Studie. Eine beim WCGC in Barcelona vorgestellte Analyse der Health-Related Quality of Life (HRQoL) zeigte, dass diese zu Beginn der Therapie im Kombinationsarm abnahm, sich jedoch im Verlauf der Zeit in beiden Armen anglich (6).

Kommentar

In der Präsentation der Daten beim ASCO-Kongress sagte Erstautorin Margaret Tempero, dass noch keine finalen Schlussfolgerungen gezogen werden könnten. Man müsse für die finale Beurteilung die 5-Jahres-Überlebensdaten abwarten. Die bisherigen Signale aus den OS-Daten würden allerdings für die Kombination sprechen. Sie wies darauf hin, dass man durch die unabhängige Beurteilung im Vergleich zur klinischen Beurteilung möglicherweise wertvolle Zeit verlieren könnte, um bei Progression eine weitere Therapie einzuleiten.

Wie auch in der metastasierten Situation rät die Expertin, mit den operierten Patienten die Möglichkeiten einer adjuvante Chemotherapie zu besprechen. Dabei käme für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eine Monotherapie mit Gemcitabin in Betracht, während bei gutem Allgemeinzustand Kombinationstherapien diskutiert werden sollten. Dabei sind vor allem die therapieassoziierten Toxizitäten von FOLFIRINOX und nab-Paclitaxel/Gemcitabin gegen die Wirksamkeit abzuwägen. Wie sich der künftige Therapiealgorithmus in der adjuvanten Therapie darstelle, sei noch in der Diskussion.

Quelle: red.

Literatur:

1. Oettle H et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-1481.
2. Neoptolemos JP et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011-1024.
3. Conroy T. et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406
4. Von Hoff DD et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
5. Tempero MA et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 4000). Presented at Oral Abstract Session: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer, ASCO 2019, Chicago
6. Reni M et al. An international, randomized, open label phase III trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/Gem) vs gemcitabine (Gem) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma (AFACT): Primary analysis and quality of life outcomes. Presented

at: the ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer; July 3-6, 2019; Barcelona, Spain. Abstract P-001.