

05. Juni 2018

Dauerhafte Tumorkontrolle und vielversprechende Überlebensdaten bei Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom durch Pembrolizumab in der Erstlinie

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aber sehr aggressiver Tumor der Haut, bei dessen Entstehung häufig die Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) eine Rolle spielt. Bis vor kurzem war eine Chemotherapie die einzige Behandlungsoption für betroffene Patienten, wie Dr. Paul Nghiem, Seattle/WA, USA, bei einer Oral Abstract Session im Rahmen der 54. ASCO-Jahrestagung in Chicago/IL, USA, berichtete. Inzwischen haben Inhibitoren der PD-1-Achse, die ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu historischen Chemotherapie-Daten zeigen, die Chemotherapie als empfohlene Erstlinienbehandlung abgelöst, doch gibt es kaum Daten zur Dauer des Ansprechens und zum Gesamtüberleben (OS). Nghiem stellte die Daten einer erweiterten Phase-II-Studie vor, die den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) als Erstlinien-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom untersuchte (1, 2). Es zeigten sich erstaunlich hohe objektive Ansprechraten unabhängig vom Virusstatus. Für Responder zeichnet sich ein Langzeitüberleben ab.

In der Phase-II-Studie Cancer Immunotherapy Trials Network-09 erhielten die Patienten, die für ihre metastasierte Erkrankung noch keine systemische Therapie erhalten hatten, 2 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen für bis zu zwei Jahre. Es erfolgte eine zentrale Beurteilung des Ansprechens (primärer Endpunkt Gesamtansprechraten (ORR)) durch ein CT gemäß RECIST v1.1 nach 12 Wochen und danach alle 9 Wochen. Nachdem bereits vorläufige Ergebnisse der ersten 26 Patienten im New England Journal of Medicine publiziert worden waren (3), wurden auf dem ASCO 2018 nun zusätzlich die Daten aus einer Expansionskohorte mit 24 Patienten vorgestellt.

Insgesamt 50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 43 von ihnen befanden sich im Stadium IV, 7 im Stadium IIIb mit unresektablen Tumoren. 80% der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt (mittleres Alter 70 Jahre). 64% der Patienten hatten einen positiven Virusstatus. Nach einem mittleren Follow-Up von 14,9 Monaten (Datenschnitt 6. Februar 2018) lag die objektive Ansprechraten (ORR) bei 56%; 24% hatten eine komplette und 32% eine partielle Remission. Bei den Patienten, bei denen MCPyV-Onkoprotein nachgewiesen wurde (MCPyV (+)), lag die ORR bei 59%, bei den MCPyV(-)-Patienten bei 53%.

Das mediane PFS lag bei 16,8 Monaten. Das mediane OS war noch nicht erreicht. Diese Ergebnisse sind im Vergleich mit historischen durch eine Erstlinien-Chemotherapie erzielten Wirksamkeitsdaten, die ein medianes OS von nur 9 bis 10 Monaten zeigen (4,5), sehr vielversprechend. Bei den 28 Patienten mit einem bestätigten Ansprechen auf die Anti-PD-1-Therapie wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht. „Das Ansprechen dieser Patienten ist dauerhaft“, erklärte Nghiem beim ASCO.

Nebenwirkungen jeglichen Grades traten bei 96% der Patienten auf, bei 28% waren die Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher. Es kam zu einem therapiebedingten Todesfall. 14% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nghiem betonte, dass es sich bei diesen Studienergebnissen um die derzeit längsten Nachbeobachtungsdaten von Patienten mit Merkelzellkarzinom handelt, die in der Erstlinie mit einem PD-

1-Inhibitor behandelt wurden. Sie zeigen bei generell guter Verträglichkeit eine dauerhafte Tumorkontrolle, die unabhängig vom Virusstatus ist, sowie im Vergleich zu historischen Daten vielversprechende OS-Ergebnisse. In weiteren derzeit laufenden Studien geht es laut Nghiem darum, Biomarker und mögliche zusätzliche therapeutische Targets zu identifizieren, um die Behandlungsoptionen für Patienten mit Merkelzellkarzinom noch weiter zu verbessern.

red

Quelle: ASCO 2018

Literatur:

(1) Nghiem P et al. Durable tumor regression and overall survival (OS) in patients with advanced Merkel cell carcinoma (aMCC) receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9506)

(2) Nghiem P Vortrag im Rahmen der Oral Abstract Session „Melanoma/Skin Cancers“, ASCO 2018, 04. Juni 2018

(3) Nghiem P et al. *N Engl J Med* 2016;374:2542-52

(4) Iyer JG et al. *Cancer Med* 2016;5:2294-301

(5) Cowey CL et al. *Future Oncol* 2017;13:1699-1710