Malignes Melanom und gynäkologische Tumoren

Highlights von der virtuellen ESMO-Jahrestagung

Während sich die klinische Forschung beim malignen Melanom hauptsächlich im Bereich der immunonkologischen Therapie bewegt, wird bei den gynäkologischen Tumoren vermehrt auf zielgerichtete Therapien gesetzt. Im Folgenden ein Überblick über wichtige Studien von der virtuellen Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO).

Melanom

4-Jahres-Daten mit adjuvantem Nivolumab im Stadium IIIB-C/IV

Bei Melanompatienten in den Stadien IIIB-C und IV ist die adjuvante Therapie mit Nivolumab effektiv, wie in der Phase-III-Studie CheckMate 238 mit dem aktiven Komparator Ipilimumab als Kontrolle, nun im 4-Jahres-Update, bestätigt wurde (1). In der plazebokontrollierten CheckMate-238-Studie erhielten insgesamt 906 Hochrisikopatienten mit Melanom nach kompletter Resektion randomisiert Nivolumab plus Ipilimumab-Plazebo oder Ipilimumab plus Nivolumab-Plazebo für eine maximale Dauer von einem Jahr.

Mit minimal 4 Jahren Nachbeobachtungszeit betrug das mediane rezidivfreie Überleben (RFS) 52,4 Monate unter Nivolumab versus 24,1 Monate unter Ipilimumab (Hazard Ratio [HR]: 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,60–0,86; p = 0,0003). Nach 36 Monaten waren 58 versus 44% und nach 48 Monaten 52 versus 41% der Patienten unter Nivolumab versus Ipilimumab ohne Rezidiv. Im Nivolumab-Arm betrug das mediane RFS für Stadium IIIB-C 52,4 Monate und für Stadium IV 47,4 Monate. Patienten mit In-Transit-Metastasen ohne Lymphknotenbefall erreichten mit der adjuvanten Nivolumab-Therapie ein medianes RFS von 46,8 Monaten. Bei Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren war der Median noch nicht erreicht, bei BRAF-Wildtyp betrug das mediane RFS 46,8 Monate. Als explorativer Endpunkt wurde das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) von Patienten im Stadium IIIB-C untersucht und eine 21%ige Risikoreduktion bei Behandlung mit Nivolumab gegenüber Ipilimumab festgestellt (HR: 0,79; 95%-KI: 0,63–0,99). Das Gesamtüberleben (OS) war mit 4-Jahres-OS-Raten von 78 versus 77% vergleichbar. Es wurden in der Langzeitbeobachtung keine neuen Sicherheitssignale erkannt.

Pembrolizumab in der Adjuvanz bei Tumorstadium IIIA-C

Für die adjuvante Monotherapie mit Pembrolizumab bei Melanompatienten im Stadium III wurden die finalen Ergebnisse des DMFS mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,5 Jahren präsentiert (2). Die doppelblinde Phase-III-Studie EORTC1325-MG/KEYNOTE 054 prüfte Pembrolizumab versus Plazebo für die Dauer von einem Jahr bei 1019 Hochrisikopatienten mit reseziertem Melanom. Nach einem Jahr wurde die Studie entblindet und Patienten konnten bei Krankheitsrückfall aus dem Plazebo-Arm in den Verum-Arm wechseln oder bei Rezidiv > 6 Monate nach Beendigung der Pembrolizumab-Therapie erneut Pembrolizumab erhalten. Durch die Pembrolizumab-Gabe konnte das Risiko für Fernmetastasen um 40% reduziert werden (HR: 0,60; 95%-KI: 0,49–0,73; p < 0,001). Die 42-Monats-DMFS-Rate betrug 65,3% unter Pembrolizumab versus 49,4% im Plazebo-Arm. Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit einer BRAF-Mutation wurde eine Risikoreduktion um 47% beobachtet (HR: 0,53), was mit dem Erfolg der zielgerichteten Therapien in der COMBI-AD-Studie vergleichbar war (HR: 0,55).

Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei fortgeschrittener Erkrankung

Die Kombination von Checkpoint- und VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) soll die positiven Eigenschaften beider Therapiestrategien vereinen. In der einarmigen Phase-II-Studie LEAP-004 wurde Pembrolizumab plus Lenvatinib bei Melanompatienten mit bestätigtem Progress unter oder innerhalb von 12 Wochen nach einer Anti-PD-(L)1-haltigen (Kombinations-)Therapie geprüft (3). Die Kombinationstherapie wurde bis zum Progress oder bis zu inakzeptablen Nebenwirkungen gegeben. Eingeschlossen wurden 103 Patienten im medianen Alter von 63 Jahren. Die Studienteilnehmer wiesen bei Einschluss eine insgesamt schlechte Prognose auf. 55,3% der Patienten hatten einen erhöhten LDH-Wert, bei 20,4% betrug der LDH-Wert mehr als das doppelte der Norm. Bei 14,6% der Patienten lagen Hirnmetastasen vor. 61,2% der Patienten hatten bereits ≥ 2 Therapien und 19,5% ≥ 4 Therapielinien erhalten. Eine BRAFV600-Mutation lag bei 36,9% der Patienten vor, und 64,1% der Tumoren war PD-L1-positiv.

Im Ergebnis wurde bei 21,4% der Patienten ein Ansprechen (primärer Endpunkt) beobachtet, 65,0% der Patienten zeigten eine Krankheitskontrolle. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten betrug die Dauer des Ansprechens median 6,3 Monate. Nach 6 Monaten waren noch 72,6% der Patienten mit Ansprechen in anhaltender Remission. Patienten, die im Vorfeld der Studie eine kombinierte Anti-CTLA4/Anti-PD-(L)1-Therapie erhalten hatten, zeigten in 31,0% der Fälle ein Ansprechen und in 62,1% der Fälle eine Krankheitskontrolle. Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug median 4,2 Monate mit einer 6-Monats-Rate von 41,7% und einer 9-Monats-Rate von 26,2%. Bezüglich des OS wurde ein Median von 13,9 Monaten beobachtet, mit 6- und 9-Monats-OS-Raten von 77,3 bzw. 65,4%. Die Kombination wurde gut vertragen. Klinisch relevante Nebenwirkungen wurden bei 18,4% der Patienten gesehen. Nur 7,8% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Mammakarzinom

Lebensqualität unter Tucatinib bei HER2-positivem Mammakarzinom

Mit der Kombination von HER2-gerichteten Antikörpern und TKI könnte die Resistenz gegen eine Anti-HER2-Therapie bei

Brustkrebspatientinnen aufgehoben werden. Die HER2CLIMB-Studie untersuchte zu dieser Fragestellung den HER2-TKI Tucatinib versus Plazebo, im Verhältnis 2:1 randomisiert, jeweils in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit und ohne Hirnmetastasen (4). Insgesamt wurden 612 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die vor Studieneinschluss bereits mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 behandelt worden waren. Bei 48% der Patientinnen waren zu Studienbeginn Hirnmetastasen nachgewiesen worden. Das OS konnte durch die Zugabe von Tucatinib zu Trastuzumab und Capecitabin von median 17,4 auf 21,9 Monate verlängert werden. Nach 2 Jahren waren 45 versus 27% der Patientinnen am Leben (HR: 0,66; 95%-KI: 0,50–0,88; p = 0,005). Im Median wurden die Patientinnen 7,3 Monate im Tucatinib-Arm versus 4,4 Monate im Plazebo-Arm behandelt. Die Lebensqualität wurde bei Therapiebeginn, nach 3, 5, 7 und 9 Zyklen sowie 30 Tage nach Therapieende erhoben. 53% der Patientinnen im Tucatinib-Arm und 56% im Plazebo-Arm konnten bezüglich der Lebensqualität ausgewertet werden. Die Lebensqualität wurde über die Therapiedauer erhalten und unterschied sich in den beiden Studienarmen nicht voneinander; es wurde ein Trend für eine längere Zeit bis zur relevanten Verschlechterung der Lebensqualität unter Tucatinib beobachtet (HR: 0,81; 95%-KI: 0,55–1,18). Einzelne Lebensqualitätsbereiche, wie Mobilität, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen, Ängstlichkeit/Depressionen und Selbstständigkeit änderten sich im Therapieverlauf nicht. Auch die nebenwirkungsbezogene Hospitalisationsrate zwischen den beiden Studienarmen unterschied sich nicht.

Abemaciclib reduziert Rezidivrisiko bei Hochrisikopatientinnen mit frühem Brustkrebs

Etwa 20% der Patientinnen mit frühem Hormonrezeptor-positivem (HR+), HER2-negativem Brustkrebs haben einen Krankheitsrückfall innerhalb der ersten 10 Jahre unter endokriner Standardtherapie. Zur Verbesserung der Prognose prüfte die monarchE-Studie den CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung des HR+, HER2-negativen, Lymphknoten-positiven (N+) Hochrisiko-Mammakarzinoms in frühen Stadien (5). Das Hochrisiko war definiert als ≥ 4 positive Lymphknoten oder 1 bis 3 positive Lymphknoten plus Tumorgrösse ≥ 5 cm und/oder histologischer Grad 3 und/oder Ki67 ≥ 20%. Insgesamt 5637 Patientinnen erhielten Abemaciclib bis zu 2 Jahre plus eine endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes für 5 bis 10 Jahre oder nur die endokrine Standardtherapie. Stratifiziert wurde nach vorangegangener Chemotherapie, Menopausenstatus und der Region. Primärer Studienendpunkt war das invasiv-erkrankungsfreie Überleben (IDFS).

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von zirka 15,5 Monaten in beiden Studienarmen hatten 12,5% der Studienteilnehmerinnen die 2-Jahres-Therapie mit Abemaciclib komplettiert, und mehr als 70% befanden sich noch unter Abemaciclib-Therapie. Im Ergebnis wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bezüglich des IDFS mit einer Reduktion des Risikos für eine invasive Erkrankung um 25,3% durch die zusätzliche Abemaciclib-Gabe gesehen (HR: 0,747; 95%-KI: 0,598–0,932; p = 0,0096). Nach 2 Jahren lebten 92,2 versus 88,7% der Patientinnen ohne invasive Erkrankung. Die meisten der präspezifizierten Subgruppen profitierten von Abemaciclib, so zum Beispiel Patientinnen mit neoadjuvanter (HR: 0,693) und adjuvanter Therapie (HR: 0,768) sowie prämenopausale (HR: 0,633) und postmenopausale Patientinnen (HR: 0,817). Das Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen wurde um 28,3% reduziert (HR: 0,717; 95%-KI: 0,559–0,920; p = 0,0085). Nach 2 Jahren lebten 93,6 versus 90,3% der Patientinnen ohne Fernmetastasen.

Tripelnegatives Mammakarzinom

Atezolizumab verbessert Erfolg der Chemotherapie im neoadjuvanten Setting

Etwa 10 bis 20% der neu diagnostizierten Mammakarzinomfälle im Stadium I-III sind tripelnegative Tumoren (TNBC). Da Atezolizumab plus Chemotherapie im Stadium IV klinisch relevante Effektivität gezeigt hat, wurde das Regime auch in frühen Stadien geprüft (6). In der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studie IMpassion031 erhielten Patientinnen im experimentellen Studienarm neoadjuvant 12 Wochen Atezolizumab plus nab-Paclitaxel gefolgt von 8 Wochen Atezolizumab plus Doxorubicin und Cyclophosphamid sowie adjuvant 11 Dosen Atezolizumab. Im Kontrollarm wurde in der neoadjuvanten Phase Plazebo anstelle von Atezolizumab gegeben und nach der Resektion nur beobachtet. Eingeschlossen wurden 333 therapienaive Patientinnen mit einem Primärtumor > 2 cm im Stadium cT2-cT4 cN0-cN3 cM0. Primärer Endpunkt war das pathologisch komplette Ansprechen der ITT-Population sowie der PD-L1-positiven (IC ≥ 1%) Subpopulation.

Die Patientinnen waren median 51 Jahre alt und wiesen in knapp der Hälfte der Fälle PD-L1-positive Tumoren auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten hatten 6,7 versus 8,9% der Patientinnen die Therapie abgebrochen. Ein pathologisch komplettes Ansprechen wurde bei 57,6 versus 41,1% der Patientinnen erreicht (p = 0,0044). PD-L1-positive Tumoren sprachen bei 68,8 versus 49,3% der Patientinnen mit einer Komplettremission an, PD-L1-negative Tumoren bei 47,7 versus 34,4% der Patientinnen. Insgesamt wurde keine Subgruppe identifiziert, die nicht von der zusätzlichen Atezolizumab-Gabe profitiert hätte. Sowohl im Atezolizumab-Arm als auch im Plazebo-Arm betrug die Dosisintensität der Chemotherapie konsistent etwa 98%, das heisst, durch die Atezolizumab-Therapie wurde die Applikation der Chemotherapie nicht negativ beeinflusst.

Sacituzumab-Govitecan ist wirksame Rezidivtherapie

Trop-2 wird in allen Mammakarzinomsubtypen exprimiert und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Sacituzumab-Govitecan (SG) ist ein Trop-2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das einen aktiven Metaboliten von Irinotecan transportiert. In der Phase-III-Studie ASCENT wurde SG bei 529 Patientinnen mit TNBC, die bereits ≥ 2 Chemotherapielinien für die fortgeschrittene Erkran-

kung erhalten hatten, mit der Therapie nach Wahl des Behandlers (Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Gemcitabin) verglichen (7). Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des PFS, mit einer HR von 0,41 (95%-KI: 0,32–0,52; p < 0,0001). Im Median lebten die Patientinnen 5,6 versus 1,7 Monate progressionsfrei. Auch das OS war im experimentellen Arm signifikant gegenüber dem Kontrollarm verlängert, mit einem medianen OS von 12,1 versus 6,7 Monate und einer Reduktion des Sterberisikos um 52% (HR: 0,48; 95%-KI: 0,38–0,59; p < 0,0001). Ein Ansprechen wurde bei 35 versus 5% der Patientinnen beobachtet, mit Komplettremissionen bei 4 versus 1% der Patientinnen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 6,3 versus 3,6 Monate (p = 0,057). An therapieassoziierten Nebenwirkungen traten unter SG am häufigsten Neutropenie (alle Grade: 63%, Grad 3: 46%, Grad 4: 17%), Anämie (34%, 8%, 0%), Diarrhö (59%, 10%, 0%), Übelkeit (57%, 2%, < 1%), Fatigue (45%, 3%, 0%) und Alopezie (46%, 0%, 0%) auf. Die Autoren resümierten, dass SG ein neuer Standard für die Therapie von vorbehandelten Patienten mit tripelnegativem Mammakarzinom sei.

Prognostischer Wert von tumorinfiltrierenden Lymphozyten

1 von 200 Frauen erkrankt in einem Alter < 40 Jahre an invasivem Brustkrebs. Etwa ein Viertel dieser Frauen weist ein TNBC auf. Um die Aggressivität des Tumors einschätzen zu können, wurde der prognostische Wert von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) im Stroma bei jungen Patientinnen mit nicht systemisch vorbehandeltem TNBC untersucht (8). Da in den Niederlanden bis zum Jahr 2000 die adjuvante systemische Therapie auf Patientinnen mit Lymphknoten-positivem (N+) Brustkrebs begrenzt war, erhielten Patientinnen mit Lymphknoten-negativer (N0) Erkrankung nur eine lokale Therapie. Retrospektiv wurden deshalb alle nicht systemisch vorbehandelten TNBC-Patientinnen < 40 Jahre mit N0-Brustkrebsdiagnose zwischen 1989 und 2000 auf stromale TIL untersucht. Es konnten 481 Patientinnen mit den entsprechenden Voraussetzungen im niederländischen Krebsregister identifiziert werden. Die Patientinnen waren im Median 35 Jahre alt und wiesen in der Hälfte der Fälle eine Erkrankung im Tumorstadium 1C auf. Bei 11,6% der Patientinnen wurde eine lymphovaskuläre Invasion festgestellt. Stromale TIL wurden in niedriger Konzentration (< 30%) bei 247 Patientinnen (51%), in mittlerer Konzentration (30 bis 75%) bei 127 Patientinnen (26%) und in hoher Konzentration (> 75%) bei 107 Patientinnen (22%) identifiziert. In einer multivariaten Analyse zeigte sich die lymphovaskuläre Invasion als negativer prognostischer Marker (HR: 2,22) und die stromalen TIL als positiver prognostischer Marker (pro 10%: HR: 0,81). Das 15-Jahres-OS betrug 93% (88 bis 98%) bei hoher TIL-Konzentration, 76% (69 bis 84%) bei mittlerer Konzentration und 59% (53 bis 65%) bei niedriger Konzentration. Auch für das DMFS und das Auftreten von Sekundärmalignomen zeigte sich die stromale TIL-Konzentration als prognostisch wertvoll. Diese Ergebnisse deuteten auf einen hohen Nutzen von stromalen TIL als Biomarker bei Chemotherapie-Deeskalationsstudien hin, schlussfolgerten die Autoren.

Endometriumkarzinom

Kombination von Palbociclib und Letrozol ist überlegen

Bei Östrogenrezeptor-positivem Adenokarzinom des Endometriums wurde die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors, in diesem Fall Palbociclib, mit einem Aromatase-Inhibitor, hier Letrozol, in der randomisierten, plazebokontrollierten Phase-II-Studie NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 in einer ersten globalen Untersuchung geprüft (9). 77 Patientinnen im primärem Stadium IV oder mit rezidivierter Erkrankung erhielten randomisiert Letrozol plus entweder Palbociclib oder Plazebo. Die Patientinnen konnten ≥ 1 vorherige systemische Therapien erhalten haben, wobei eine endokrine Therapie mit Ausnahme von Medroxyprogesteronacetat (MPA) und ein CDK-Inhibitor nicht erlaubt waren. Der primäre Endpunkt der Studie war das von einem Prüfarzt ermittelte PFS.

Durch die Kombination mit Palbociclib wurde das mediane PFS von 3,0 auf 8,3 Monate verlängert (HR: 0,56; 95%-KI: 0,32–0,98; p = 0,0376). In Subgruppenanalysen profitierten Patientinnen ohne vorangegangene MPA-Therapie (HR: 0,55; 95%-KI: 0,29–1,04) sowie Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung (HR: 0,61; 95%-KI: 0,34–1,09). Zu einem Ansprechen oder einer Stabilisierung der Erkrankung kam es bei 63,6% der Patientinnen im Palbociclib- versus 37,8% der Patientinnen im Plazebo-Arm. Die Toxizität war handhabbar, sodass die meisten Patientinnen bis zur Krankheitsprogression unter der Studienmedikation bleiben konnten und kein ausgeprägter Effekt auf die Lebensqualität beobachtet wurde. Die Ergebnisse der Phase-II-Studie stützten die Durchführung einer Phase-III-Studie, resümierten die Autoren. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. *Weber J et al.: Adjuvant nivolumab (NIVO) vs ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 4-y recurrence-free and overall survival (OS) results from CheckMate 238. ESMO 2020, Abstr. #1076O.*
2. *Eggermont AM et al.: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Final results regarding distant metastasis-free survival from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. ESMO 2020, Abstr. #LBA46.*
3. *Arance Fernandez AM et al.: Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. ESMO 2020, Abstr. #LBA44.*
4. *Müller V et al.: Impact of tucatinib on health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases. ESMO 2020, Abstr. #275O.*
5. *Johnston SRD et al.: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high risk, early breast cancer (monarchE). ESMO 2020, Abstr. #LBA5.*
6. *Harbeck N et al.: IMpassion031: Results from a phase 3 study of neoadjuvant atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). ESMO 2020, Abstr. #LBA11.*
7. *Bardia A et al.: ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO 2020, Abstr. #LBA17.*
8. *de Jong V et al.: Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment. ESMO 2020, Abstr. #159O.*
9. *Mirza MR et al.: A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole in patients with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer: NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 trial. ESMO 2020, Abstr. #LBA28.*