

# ASCO – vom amerikanischen Krebskongress 2018

**Annette Junker**

**Der Onkologe**

ISSN 0947-8965

Onkologe

DOI 10.1007/s00761-018-0434-8



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

Onkologe

<https://doi.org/10.1007/s00761-018-0434-8>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



CrossMark

**„Delivering Discoveries: Expanding the Reach of Precision Medicine“ hieß das Motto des 54. Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vom 1. bis 5. Juni in Chicago: Die individualisierte Krebsmedizin muss allen Krebspatienten zugänglich sein.**

### Genomische Veränderungen als Krebsursache und als Hilfe bei Diagnostik und Therapie verstehen

#### IMPACT-Studie: Auf genetische Veränderungen im Tumor abgestimmte Therapie ist lebensverlängernd

Die IMPACT-(Initiative-for-Molecular-Profilng-and-Advanced-Cancer-Therapy-)Studie startete 2007. Das Tumorgewebe von insgesamt 3743 intensiv vorbehandelten, in Phase-I-Studien rekrutierten Patienten mit unterschiedlichen fortgeschrittenen Krebserkrankungen wurde auf therapeutisch nutzbare („actionable“) Genveränderungen getestet. Bei 1307 Patienten fand sich mindestens eine genetische Veränderung. Von diesen erhielten 711 eine auf die individuelle Tumorbiologie angepasste zielgerichtete Therapie, 596 nicht. Im Vergleich zu dieser Kontrollgruppe waren das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei den zielgerichtet behandelten Patienten signifikant verlängert ( $p < 0,001$ ). Die Überlebensraten betragen nach 3 Jahren 15 % vs. 7 %. In der Kaplan-Meyer-Kurve für das Gesamtüberleben in der Gruppe mit zielgerichteter Therapie zeigt sich nach knapp über 3 Jahren eine Plateaubildung (Abb. 1). Das Überleben nach 10 Jah-

Annette Junker

Fachapothekerin für klinische und onkologische Pharmazie, Wermelskirchen, Deutschland

## ASCO – vom amerikanischen Krebskongress 2018

ren wird auf 11 % geschätzt. Die besten Ergebnisse wurden erreicht, wenn die MEK/RAF- und RET-Signalwege therapeutisches Ziel waren [1].

### Lynch-Syndrom viel häufiger als bislang vermutet

Das Lynch-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Veranlagung, Krebs zu entwickeln. Es kommt zustande durch Keimbahnmutationen in den DNA-Reparaturgenen („mismatch repair“, MMR) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und EP-CAM. Bekannt ist die Assoziation mit nichtpolypösem Darmkrebs und Endometriumkarzinomen. Als ein Kennzeichen für das Lynch-Syndrom ist Mikrosatelliteninstabilität beschrieben, ein genomischer Marker, der auf eine hohe Anzahl von Mutationen im Tumor hinweist.

Eine Untersuchung von mehr als 15.000 Tumorproben zeigte, dass bei ausgeprägter Mikrosatelliteninstabilität (MSI) die Wahrscheinlichkeit eines Lynch-Syndroms hoch ist, und dies keineswegs nur bei kolorektalen und Endometriumkarzinomen [2]. Die Proben umfassten mehr als 50 Krebsentitäten. Die Testung erfolgte mit einem NGS-Panel, das Genveränderungen und Varianten in Mikrosatellitenregionen erfasst. Anhand der resultierenden Score-Werte ließen sich die Tumorproben in drei Gruppen einteilen:

- „MSI-stabil entspricht MSS“ (ohne MSI),
- „MSI-I“ mit einem intermediären Level an MSI und
- „MSI-H“ mit hoher MSI – letztere zusammen knapp 7 %.

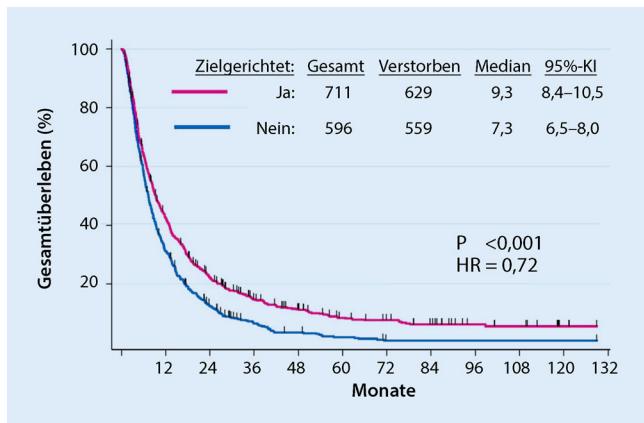
Vererbte Mutationen, die das Lynch-Syndrom charakterisieren, lagen in 16 %

der Proben mit MSI-H vor, verglichen mit 1,9 % bei den MSI-I und 0,3 % bei MSS. Wie erwartet waren 25 % der 1025 MSI-H- und MSH-I-Tumoren kolorektale und Endometriumkarzinome, bei denen ein Lynch-Syndrom am häufigsten festgestellt wird. Aber bei immerhin der Hälfte der Fälle von identifiziertem Lynch-Syndrom lagen Krebsentitäten vor, die man bislang weniger oder nicht damit in Verbindung gebracht hatte. 57 MSI-I- und MSI-H-Proben wurden auf Genveränderungen im DNA-Reparatursystem untersucht – in 56 Fällen wurden hier Defekte gefunden (MMR-D). Für die Autoren legen diese Ergebnisse nahe, bei Nachweis von MSI-H oder MMR-D eine genetische Testung auf die Lynch-Syndrom-typischen Mutationen durchzuführen, und dies auch bei den Familienangehörigen des Patienten. Im Fall der Diagnose eines Lynch-Syndroms sollten ein regelmäßiges Screening und ggf. auch präventive chirurgische Maßnahmen erfolgen, etwa Entfernung des Uterus und der Ovarien bei gynäkologischen Tumoren.

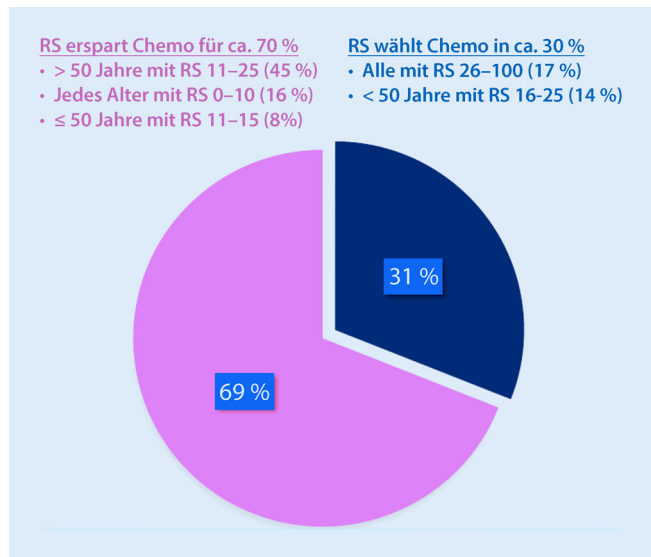
### Brustkrebs

#### Kürzere Trastuzumab-Behandlung bei frühem HER2-positivem Brustkrebs ausreichend bei weniger Nebenwirkungen

Trastuzumab wurde aufgrund von drei großen Studien im Jahr 2005 für die adjuvante Therapie von Frauen mit frühem HER2-positivem Brustkrebs zugelassen. Da die Daten auf einer Therapiedauer von 12 Monaten basieren, ist dies der etablierte Standard. In der Persephone-Studie wurde seit 2007 untersucht, ob eine kürzere Behandlung gleichwer-



**Abb. 1** ▲ Das Gesamtüberleben war in der IMPACT-Studie für die zielgerichtet behandelten Patienten signifikant länger (Nach Tsimberidou et al. [1], Abstr. LBA2553; n = 1037)



**Abb. 2** ▲ TAILORx-Studie: Einteilung nach individuellem Risiko-Score erspart 69% der Patientinnen mit frühem Brustkrebs eine Chemotherapie (Nach Sparano et al. [4], Abstract LBA1)

tig ist, zumal sie die Nebenwirkungen und auch Kosten verringert („non inferiority design“) [3]. Primärer Studienendpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). An 152 Zentren in Großbritannien wurden bis Juli 2015 4089 Frauen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom in die Studie rekrutiert und für 6 oder 12 Monate Trastuzumab randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte entsprechend Art und Ablauf der adjuvanten Chemotherapie. Eine Zwischenanalyse nach median knapp 5 Jahren Follow-up ergab für beide Arme ein 4-Jahres-DFS von 89%. Die HR betrug 1,05 (95%CI 0,88–1,25), geringer als der HR-Grenzwert 1,29 und somit ein klarer Hinweis auf Nichtunterlegenheit ( $p = 0,01$ ). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben waren ebenfalls in beiden Armen gleich. Kardiale Nebenwirkungen traten bei 12-monatiger Therapie häufiger auf. Auswertungen zur Lebensqualität stehen noch aus, ebenso die Analysen der zuvor stratifizierten Subgruppen. Letztere könnten evtl. Hinweise geben, ob bestimmte Patientinnen doch mehr von einer 12-monatigen Trastuzumab – Therapie profitieren. Aber für den Großteil der Frauen scheint nach diesen Ergebnissen die verkürzte Behandlung ausreichend.

### Hormonrezeptorpositiver Brustkrebs – auch bei mittlerem Risiko adjuvante Chemotherapie häufig verzichtbar

Der 21-Gen-Expressionstests Oncotype DX erlaubt bei ER+, HER- und lymphknotennegativem Tumor eine gute Abschätzung der Rückfallwahrscheinlichkeit, die als Risikoscore (RS) von 0–100 ausgedrückt wird. Bei niedrigem Score (0–10) ist eine CT verzichtbar, bei hohem Score (26–100) ist sie sinnvoll. Weniger sicher über die Therapieentscheidung ist man bislang bei den Frauen mit mittlerem Score (11–25), der größten Gruppe. Die TAILORx-Studie teilte 10.273 Patientinnen entsprechend dem Ergebnis von OncotypeDX in Gruppen mit niedrigem ( $n = 1629$ ), mittlerem ( $n = 6711$ ) und hohem Risiko ( $n = 1389$ ) ein [4]. Patientinnen mit geringem Risiko (Arm A) erhielten nur endokrine Therapie (ET), diejenigen mit hohem Risiko (Arm D) endokrine plus Chemotherapie. In der Gruppe mit mittlerem Risiko (RS 11–25) wurde für alleinige endokrine Therapie ( $n = 3399$ , Arm B) oder endokrine plus Chemotherapie randomisiert ( $n = 3312$ , Arm C). Primärer Endpunkt war das Überleben ohne Zeichen von invasivem Brustkrebs (iDFS) in Arm B und C, das Studienziel der Nachweis von Nichtunterlegenheit alleiniger ET. In

der finalen Analyse nach einem medianen Follow-Up von 90 Monaten schnitt ET insgesamt nicht schlechter ab als ET + C. Die HR für iDFS betrug 1,08 (95% CI: 0,94–1,24;  $p = 0,28$ ). Auch im Hinblick auf die sekundären Endpunkte „distant recurrence free survival“ (HR: 1,03) und Gesamtüberleben (93,9% vs. 93,8%; HR: 0,97) waren die Ergebnisse vergleichbar. Unterschiede zeigten sich allerdings in Abhängigkeit von RS und Alter der Patientinnen: Mindestens ein Teil der Frauen unter 50 Jahren mit RS 16–25 hatte offensichtlich doch von der Chemotherapie profitiert. Insofern empfahlen die Autoren, innerhalb der mittleren Risikogruppe (11–25) nochmals zu differenzieren und bei RS 16–25 zusätzlich zur ET doch eine CT anzubieten (■ Abb. 2).

### Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

#### Verzicht auf zytoreduktive Chirurgie möglich

Beim synchron metastasierten Nierenzellkarzinom ist der CARMENA-Studie zufolge Primärtherapie mit Sunitinib unabhängig vom Risiko nicht schlechter als zytoreduktive Nephrektomie gefolgt von Sunitinib-Therapie, was dem derzeitigen Therapiestandard bei mRCC entspricht

**Tab. 1** In allen PD-L1-Expressions-Gruppen war das Überleben für die Patienten im Pembrolizumab-Arm statistisch signifikant länger. (Nach Lopes et al. [7], Abstract LBA4)

	PD-L1 TPS					
	≥50 %		≥20 %		≥1 %	
	Pembro n = 299	Chemo n = 300	Pembro n = 413	Chemo n = 405	Pembro n = 637	Chemo n = 637
OS						
HR (95 % CI)	0,69 (0,56–0,85)		0,77 (0,64–0,92)		0,81 (0,71–0,93)	
p	0,0003		0,0020		0,0018	
Median (95 % CI), mo	20,0 (15,4–24,9)	12,2 (10,4–14,2)	17,7 (15,3–22,1)	13,0 (11,6–15,3)	16,7 (13,9–19,7)	12,1 (11,3–13,3)

[5]. In der prospektiven Phase-3-Studie wurden 450 Patienten randomisiert für Standardtherapie (CN + S, n = 226) oder sofortige Sunitinib-Therapie (S, n = 224). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, und es sollte die Nichtunterlegenheit der primären medikamentösen Behandlung gezeigt werden. Die demographischen Basisdaten waren gut ausbalanciert. Rund 75 % der Patienten in beiden Armen waren Männer. Das mediane Alter betrug 63 in der CN + S-Gruppe und 62 Jahre in der S-Gruppe. Jeweils etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatten einen mittleren, der Rest einen schlechten MSKCC-Risiko-Score. Median lagen zwei Metastasenlokalisationen vor, betroffen waren v. a. Lunge, Skelett und Lymphknoten. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte die Nichtunterlegenheit der alleinigen Sunitinib-Therapie zeigen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50,9 Monaten betrug das Gesamtüberleben im CN-Arm 13,9 Monate und 18,4 Monate im S-Arm (HR 0,89; 95 % CI [0,71, 1,10]). Bei mittlerem MSKCC-Risiko-Score waren es 19 vs. 23,4 Monate (HR: 0,92; 95 % CI [0,60, 1,24]), bei schlechtem Score 10,2 vs. 13,3 Monate (HR: 0,86; 95 % CI [0,62, 1,17]). Die klinische Benefit-Rate, definiert als Krankheitskontrolle über mindestens 12 Wochen, war 36,6 % mit CN + S- und 47,9 % mit S. Gleichzeitig zur ASCO-Tagung wurde die Studie im *New England Journal of Medicine* publiziert [6].

### Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

#### Pembrolizumab allein bei fortgeschrittener Erkrankung nicht unterlegen

In der großen randomisierten Phase-3-Studie KEYNOTE-042 erwies sich eine First-line-Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie als effektiver im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard aus platinhaltiger Kombinationschemotherapie: Das Gesamtüberleben war signifikant länger [7]. Die eingeschlossenen 1247 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithel- oder Adeno-NSCLC wiesen alle eine PD-L1-Expression von mindestens 1 % auf, angegeben als „tumor proportion score“ (TPS). Das Vorliegen von EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen waren Ausschlusskriterien – es gab nicht die Option zielgerichteter Therapie. Die Randomisierung erfolgte für Pembrolizumab oder platinhaltige Chemotherapie mit Paclitaxel plus Carboplatin oder Pemetrexed plus Carboplatin. Stratifiziert wurde nach Performance-Status, Histologie und PD-L1-TPS (≥50 %: n = N599, ≥20 %: n = 818; ≥1 %: 1247). Jeweils gleich viele Patienten in jeder PD-L1-Expressionsgruppe erhielten Pembrolizumab bzw. Chemotherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten war das Gesamtüberleben in allen drei TPS-Gruppen mit Pembrolizumab statistisch signifikant länger als mit Chemotherapie (■ Tab. 1). Der Benefit von Pembrolizumab war bei höherem PD-L1-TPS größer. Weitere

Studien sollen nun untersuchen, ob eine Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie oder Bevacizumab bei PD-L1-Expression noch wirksamer ist und ob der PD-L1-Inhibitor als adjuvante Therapie nach Tumoroperation sinnvoll ist.

### Kosten der onkologischen Versorgung

#### Senkung durch sinnvollen Einsatz von Mitteln und Kontrolle möglich

Die ASCO muss sich keinen Vorwurf machen lassen, nicht auch auf die Kosten der onkologischen Versorgung ein Augenmerk zu haben. So sollte die Umsetzung der Ergebnisse der Studien Persephone [3] und TAILORx [4] den Erwartungen nach zu einer Senkung der Kosten führen. Außer durch weniger Therapie kann dies auch durch geeignete Diagnostik erreicht werden. Eine Studie zeigte etwa, dass es Zeit und Kosten spart, wenn schon zum Zeitpunkt der Diagnose von fortgeschrittenem NSCLC mit „next-generation sequencing“ (NGS) auf alle Genveränderungen getestet wird, die bei Lungenkrebs bekannt sind, statt nach und nach auf einzelne Mutationen zu untersuchen [8]. Verglichen wurden die Zeit bis zum Erhalt von Ergebnissen und die Gesamtkosten. Eine weitere Studie zeigte auf, wie staatliche Regulierung die Kosten beeinflusst. Hier wurden Chemotherapiekosten und Überlebensergebnisse bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die in Wisconsin (USA) bzw. in British Columbia (Kanada) behandelt worden waren, betrachtet [9]. Bei demographisch vergleichbaren Patientenpopulationen waren die Kosten in Wisconsin doppelt so hoch wie in British Columbia: 12.345 \$ vs. 6195 \$ pro Monat pro Patient. Im Hinblick auf das Überleben gab es keine Unterschiede. Die Autoren führten dies u. a. darauf zurück, dass in den USA nicht in die Preisgestaltung von Arzneimitteln eingegriffen wird.

## Versorgungsforschung

### Geriatrisches Assessment bei älteren Patienten empfohlen

Die Mehrzahl der Krebsneudiagnosen wird bei über 65-Jährigen gestellt. Der Peak der Inzidenzrate liegt etwas über dem 80. Lebensjahr. Unter Berücksichtigung des Demographiewandels werden im Jahr 2030 ungefähr 70% aller Krebsdiagnosen Menschen über 70 Jahre betreffen. Ältere Patienten mit Krebs unterscheiden sich in ihrem Gesundheitsstatus unabhängig vom Alter. Es bedarf einer umfassenden Bewertung, um adäquat Risiken und Nutzen der einen oder anderen Behandlungsoption abzuwägen. Eine Studie [10] untersuchte, inwiefern sich ein geriatrisches Assessment (GA) auf die Qualität der Behandlung beim Onkologen auswirkt und die Arzt-Patient-Kommunikation verbessern kann. Beteiligt waren 31 der Universität Rochester angeschlossene onkologische Forschungspraxen und 544 aus dem Klientel dieser Praxen rekrutierte Patienten über 70 Jahre mit fortgeschrittenen soliden oder hämatologischen Krebserkrankungen. Alle Patienten erhielten vor der Vorstellung in der Praxis andernorts ein ausführliches GA Entsprechend einer Randomisierung wurde der einen Hälfte der niedergelassenen Onkologen vor dem Patientenkontakt eine Zusammenfassung der jeweiligen GA-Ergebnisse inklusive Empfehlungen für Interventionen zu Verfügung gestellt (Interventionsgruppe), der anderen nicht (Kontrollgruppe). Bei den Onkologen, die Kenntnis von den Assessment-Ergebnissen hatten, gab es signifikant mehr Kommunikation mit dem Patienten über altersbedingte Probleme und Fragen. Ebenfalls signifikant mehr Arztvisiten wurden von den Patienten als qualitativ hochwertig beurteilt. Die Patientenkontakte führten zu mehr therapiebegleitenden Interventionen, z. B. Physiotherapie, Beratung zur Sturzprophylaxe, Medikationsumstellung bei mehr als 5 Medikamenten und Hilfestellungen bei starken kognitiven Einschränkungen. Auch war die Zufriedenheit der Patienten mit der Arztkommunikation höher. Die neuen ASCO-

Guidelines empfehlen für alle geriatrisch-onkologischen Patienten ein GA.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. A. Junker

Fachapothekerin für klinische und onkologische Pharmazie  
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen,  
Deutschland  
junker.wermelskirchen@t-online.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Junker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Tsimberidou AM et al (2018) Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period—The IMPACT study. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA2553)
2. Schwark AL et al (2018) Pan-cancer microsatellite instability to predict for presence of Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA1509)
3. Earl HM et al (2018) PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr 506)
4. Sparano JA et al (2018) TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA1)
5. Mejean A et al (2018) CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA3)
6. Mejean A et al (2018) Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *June, Bd. 3*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>
7. Lopes G et al (2018) Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq$  1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA4)
8. Pennell NA et al (2018) Economic impact of next generation sequencing vs sequential single-gene testing modalities to detect genomic alterations in metastatic non-small cell lung cancer using a decision analytic model. *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr 9031)
9. Yezefski T et al (2018) Comparison of chemotherapy use, cost, and survival in patients with metastatic colorectal cancer in Western Washing-
10. Mohile SG et al (2018) Improving communication with older patients with cancer using geriatric assessment (GA): A University of Rochester NCI Community Oncology Research Program (NCORP) cluster randomized controlled trial (CRCT). *J Clin Oncol* 36(suppl; abstr LBA10003)