

PDAC zielgerichtet therapieren und schonender bei Älteren

Pankreaskarzinom. Mit der Phase-I-Studie zu IBI389, der Phase-II-Studie GIANT und der Phase-II/III-Studie GABARNANCE wurden am diesjährigen ASCO Annual Meeting gleich drei Arbeiten präsentiert, die neue Erkenntnisse über therapeutische Strategien für das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) liefern.

Von **PD. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc**

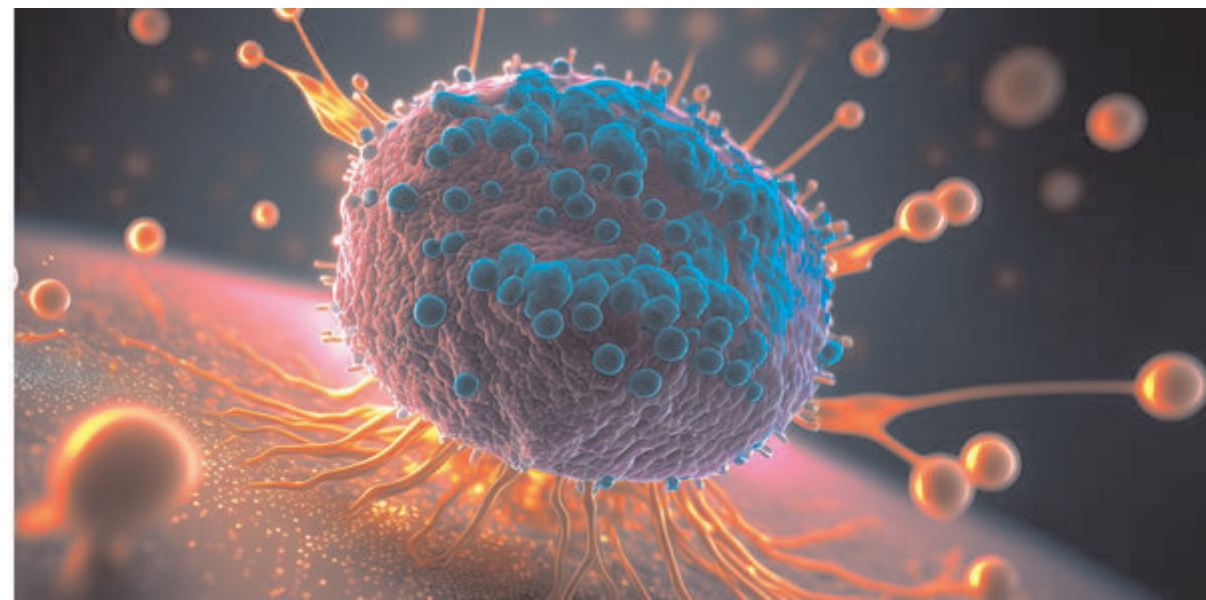
Das Pankreaskarzinom ist nach wie eine sehr schwierig zu behandelnde Entität, die sich durch eine aggressive Tumorbilologie und somit schlechte Überlebensraten auszeichnet. Die Identifizierung neuer wirksamer Therapien, die Optimierung von Behandlungen für die ältere Bevölkerung und die Klärung der Rolle der Chemoradiotherapie sind entscheidende Fragen.

Jüngste Studien, die auf der Jahrestagung 2024 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt wurden, haben Fortschritte bei der Behandlung dieser aggressiven Krankheit gezeigt. Diese Übersicht fasst drei interessante Studien zusammen: die Phase-I-Studie zu IBI389, die Phase-II-Studie GIANT und die Phase-II/III-Studie GABARNANCE, die jeweils neue Erkenntnisse über therapeutische Strategien für das duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC) liefern.

IBI389: bispezifischer AK für fortgeschrittene, therapierefraktäre PDAC Claudin 18.2 (CLDN18.2) scheint sich als eine interessante Zielstruktur für die Therapie von Pankreaskarzinomen zu erweisen. CLDN18.2 wird in einem erheblichen Anteil (60%) der PDAC-Fälle exprimiert, was es zu einem vielversprechenden Target für neue Therapien macht. Auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurden gleich drei Abstracts zu diesem Target vorgestellt.¹⁻³

Eine dieser Studien, welche die Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit von IBI389, einem bispezifischen Antikörper gegen CLDN18.2 und CD3, bei Patient:innen mit fortgeschrittenem PDAC untersuchte, wurde von Hao et al. präsentiert. IBI389 zielt darauf ab, die Bildung von Immunsynapsen zwischen T-Zellen und Tumorzellen zu induzieren und dadurch eine Anti-Tumor-Reaktion zu fördern.³

An dieser Phase-I-Studie nahmen 64 Patient:innen mit fortgeschrittenem, refraktärem oder metastasiertem CLDN18.2-positivem PDAC teil, bei denen die Standardbehandlungen versagt hatten. Alle Patient:innen hatten im Median zwei Therapielinien erhalten. IBI389 wurde in unterschiedlichen Dosierungen (5–600 mg/kg) intravenös verabreicht, wobei Dosierung schrittweise erhöht



© Lilia Zakharчук / stock.adobe.com

wurde. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit, während zu den sekundären Endpunkten die objektive Ansprechrate (ORR) und die Krankheitskontrollrate (DCR) gemäß RECIST v1.1-Kriterien gehörten.

Bei 96,9% der Patient:innen traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE) auf, von denen 54,7% Grad ≥ 3 waren. Zu den häufigsten schweren TRAE gehörten erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferrase, verringerte Lymphozytenzahl und Übelkeit. Ein Zytokinreisetzungssyndrom (CRS) wurde bei 51,6% der Patient:innen festgestellt, allerdings war keines davon von einem Grad ≥ 3 . Vorläufige Wirksamkeitsdaten zeigten eine ORR von 30,4% und eine DCR von 69,6% bei Patient:innen mit hoher CLDN18.2-Expression, was auf eine vielversprechende Anti-Tumoraktivität schließen lässt. Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) und das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden noch nicht erreicht.

IBI389 zeigt eine vielversprechende Wirksamkeit bei stark vorbehandelten PDAC-Patient:innen, insbesondere bei jenen mit hoher CLDN18.2-Expression. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Dosierungsstrategien sowie das Management von TRAE zu optimieren.

GIANT: Vergleich zweiwöchentlicher Chemotherapieschemata bei Älteren

Bisherige Studien haben sich bereits mit der Behandlung älterer Patient:innen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem PDAC befasst, aber keine hat prospektiv randomisiert Gemcitabin und nab-Paclitaxel mit dem 5-Fluorouracil (5-FU), Leucovorin und liposomalen Irinotecan (FOLFIRILIP-Schema) verglichen.⁴⁻⁶

Die GIANT-Studie unter der Leitung von Dotan et al. hat sich dieser Aufgabe angenommen und diese beiden Chemotherapieschemata prospektiv randomisiert – beide Schemata wurden zweiwöchentlich verabreicht.⁷ An der Studie nahmen 176 ältere Patient:innen mit neu diagnostiziertem metastasiertem PDAC teil, wobei das Gesamtüberleben (OS) als primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte wie PFS, Ansprechrate (RR), Sicherheit und Lebensqualität (QOL) untersucht wur-

den. Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patient:innen betrug 77 Jahre (Spanne 70–90 Jahre), 49% waren weiblich, 24% hatten ECOG-0, 64% ECOG-1 und 12% ECOG-2.

Es wurde kein signifikanter Unterschied im medianen OS zwischen den beiden Gruppen festgestellt (4,7 vs. 4,4 Monate; $p=0,72$). Beide Therapien wiesen ein vergleichbares Sicherheitsprofil auf, wobei die Gemcitabin/nab-Paclitaxel-Gruppe eine geringere Rate an Grad-4-Toxizitäten zeigte. Zu den häufigsten \geq Grad 3-Toxizitäten gehörten Anämie, Neutropenie, Fatigue in beiden Armen und Durchfall in Arm B.

In der GIANT-Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den beiden Schemata festgestellt, sodass wertvolle Daten zur Verfügung stehen, um Behandlungsentscheidungen für diese gefährdete Patient:innengruppe zu treffen.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit umfassender und individueller Behandlungsansätze für geriatrische Patient:innen mit PDAC auf der Grundlage patient:innenspezifischer Faktoren wie Komorbiditäten und Funktionsstatus.

GABARNANCE: neoadjuvante Strategie bei grenzwertiger Resektabilität

Die von Ikeda et al. vorgestellte japanische Phase-II/III-Studie GABARNANCE verglich die neoadjuvante systemische Chemotherapie mit der Chemoradiotherapie bei Patient:innen mit grenzwertig resezierbarem (borderline resectable) PDAC.⁸

In dieser multizentrischen, offenen Studie wurden 112 Patient:innen randomisiert und erhielten entweder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel (Arm A) oder eine gleichzeitige Chemoradiotherapie mit S-1 (Arm B). Primärer Endpunkt war das OS, sekundäre Endpunkte waren das PFS und die chirurgische Resektionsrate. Es waren insgesamt 110 Patient:innen (65 Ereignisse) erforderlich, um einen 17%igen Unterschied im 2-Jahres-OS (HR: von 0,70) mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 10% und einer Power von 70% zu erreichen.

Das mediane OS betrug 23,1 Monate in der Chemotherapiegruppe und 31,5 Monate in der Chemoradiotherapiegruppe, wobei der Unter-

schied statistisch nicht signifikant war (HR: 0,758; $p=0,2518$). Der Unterschied im 2-Jahres-OS zwischen den Gruppen betrug 14,6% (Gruppe A: 48,2%, Gruppe B: 62,8%) und lag damit unter den geforderten 17%. Die Tumoransprechraten waren in Gruppe A höher (Gruppe A, 16,1%; Gruppe B, 8,9%), die pathologische Ansprechrate war jedoch in Gruppe B höher (Gruppe A, 14,3%; Gruppe B, 30,4%).

Beide Behandlungen waren gut verträglich und wiesen unterschiedliche Toxizitätsprofile auf: Neutropenie und Thrombozytopenie wurden häufiger in Gruppe A beobachtet, während Anorexie häufiger in Gruppe B auftrat. Die R0-Resektionsrate unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (Gruppe A, 60,7%; Gruppe B, 57,1%).

Anders als die PREOPANC-Studie konzentrierte sich die GABARNANCE-Studie ausschließlich auf borderline resectable PDAC.⁹

Trotz der Tatsache, dass die Patient:innenpopulation homogener war, konnte die Studie keine eindeutige Antwort auf die Frage geben, ob die Chemoradiotherapie bei grenzwertig resektablen Tumoren einen klinischen Nutzen hat, was weitere Untersuchungen erforderlich macht.

Zusammenfassung und Ausblick

Die auf dem ASCO 2024 vorgestellten Studien zeigen die sich entwickelnde Landschaft der Behandlung des Pankreaskarzinoms und geben neue Hoffnung auf bessere Behandlungsergebnisse bei dieser schwierigen Krebsart. Die vielversprechenden Ergebnisse der IBI389-Studie unterstreichen das Potenzial neuartiger zielgerichteter Therapien, die sich gegen CLDN18.2 richten, während die GIANT-Studie wichtige Erkenntnisse zur Behandlung älterer und gebrechlicher Patient:innen liefert.

Die GABARNANCE-Studie war eine weitere große Arbeit, mit der versucht wurde, die Frage zu beantworten, ob eine neoadjuvante Chemoradiotherapie von klinischem Nutzen ist oder nicht; sie zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im OS zwischen Chemoradiotherapie und alleiniger Chemotherapie. Kontinuierliche Forschung und klinische Studien sind unerlässlich, um neue therapeutische Strategien in die Standardpraxis zu integrieren. ■

Referenzen:

- 1.) Jin Z et al., J Clin Oncol 2024; 42(16_suppl): 4142–4142
- 2.) Yu X et al., J Clin Oncol 2024; 42(16_suppl): 3037–3037
- 3.) Hao J et al., J Clin Oncol 2024; 42(16_suppl): 4011–4011
- 4.) Macarulla T. et al., J Clin Oncol, 2019; 37(3): 230–238
- 5.) Ikezawa K et al., J Clin Oncol 2024; 42(3_suppl): 672–672
- 6.) Rehman H et al., Therap Adv Gastroenterol 2020; 13: 1756284820974912
- 7.) Dotan E et al., J Clin Oncol 2024; 42(16_suppl): 4003–4003
- 8.) Ikeda M et al., J Clin Oncol 2024; 42(17_suppl): LBA4014–LBA4014
- 9.) Versteijne E et al., J Clin Oncol 2022; 40(11): 1220–1230

Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc ist an der Abteilung für Innere Medizin I, Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie, Universitätsklinikum St. Pölten, tätig.



© Privat



Ob eine neoadjuvante Chemoradiotherapie von klinischem Nutzen ist oder nicht, konnte in der GABARNANCE-Studie leider nicht beantwortet werden.

Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PhD, MSc
St. Pölten