

malignome des oberen GI-Trakts

Kleine, aber wichtige Fortschritte bei Magen-, Leber-, Pankreaskarzinomen

Bei den gastrointestinalen Tumoren, ungeachtet des Kolorektalkarzinoms, ist ein wirklicher Durchbruch zurzeit in keiner Entität erkennbar. Dennoch gibt es Fortschritte mit kleinen Erfolgen. Die folgende Zusammenfassung präsentiert eine Reihe richtungsweisender Studien an der ASCO-Jahrestagung beim Magen-, Leber- und Pankreaskarzinom.

Magen- und GEJ-Tumoren: Pembrolizumab bei selektierten Patienten

Die Behandlung des Magenkarzinoms hat sich in den letzten Jahren aufgrund besserer Einblicke in die Tumorbiologie gewandelt. Dennoch besteht die Standardtherapie für die Mehrheit der Patienten aus einer platinhaltigen Chemotherapie in der ersten und einer Monochemotherapie oder aus Ramucirumab ± Chemotherapie in der zweiten Therapielinie. In späteren Therapielinien wurde bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine Aktivität der Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) gezeigt (KEYNOTE-059-Studie).

In der KEYNOTE-061-Studie wurde nun geprüft, ob Pembrolizumab in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) der Behandlung mit Paclitaxel nach Versagen der platinhaltigen Erstlinientherapie überlegen ist (1).

In die Phase-III-Studie wurden 592 Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) eingeschlossen. Die Patienten waren median 60 bis 63 Jahre alt und wurden in zwei Drittel der Fälle mit primärer Tumorlokalisierung im Magen diagnostiziert. 395 der eingeschlossenen Studienteilnehmer (66,2% bzw. 67,2%) wiesen eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auf. 62 bis 63% der eingeschlossenen Patienten zeigten einen Tumorprogress innerhalb der ersten 6 Monate der Erstlinientherapie. Etwa 28% der Patienten wiesen eine peritoneale Metastasierung auf, und bei 15 bis 16% der Patienten wurde Aszites festgestellt.

Vielversprechende Resultate für Mono- oder Kombinationstherapie

Das Risiko zu versterben konnte bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ im Pembrolizumab-Arm gegenüber dem Paclitaxel-Arm um 18% verringert werden (HR: 0,82; $p = 0,0420$). Die Patienten lebten im Median 9,1 versus 8,3 Monate. Die 12-Monats-OS-Rate betrug 39,8% versus 27,1%, die 18-Monats-OS-Rate 25,7% versus 14,8%. Laut Subgruppenanalysen profitierten innerhalb der Gruppe mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ insbesondere Patienten ≤ 65 Jahre (HR: 0,77), Patienten mit ECOG-PS von 0 (HR: 0,69), Patienten mit primärer Tumorlokalisierung im gastroösophagealen Übergang (HR: 0,61) sowie Patienten mit Tumoren vom intestinalen Subtyp (HR: 0,66). Der Überlebensvorteil vergrößerte sich mit einer höheren PD-L1-Expression. Bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 10\%$ betrug das mediane OS 10,4 Monate unter Pembrolizumab und 8,0 Monate unter Paclitaxel (HR: 0,64), bei Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ 4,8 Monate versus 8,2 Monate (HR: 1,20).

Ein Ansprechen wurde bei 15,8% der Patienten im Pembrolizumab-Arm sowie bei 13,6% der Patienten im Paclitaxel-Arm gesehen, wobei das Ansprechen unter Pembrolizumab im Median 18,0 Monate (1,4+ bis 26,0+ Monate) andauerte, aber nur 5,2 Monate (1,3+ bis 16,8 Monate) unter Paclitaxel. In einer Post-hoc-Analyse der Patienten mit Mikrosatelliten-instabilen (MSI-H) Tumoren zeigte sich ein Ansprechen bei 46,7% der 15 auswertbaren Patienten im Pembrolizumab-Arm sowie bei 16,7% der 12 Patienten im Paclitaxel-Arm.

Die Pembrolizumab-Therapie ging mit weniger therapieassoziierten Nebenwirkungen verglichen mit der Paclitaxel-Therapie einher (52,7 vs. 84,1%; Grad 3–5: 14,3 vs. 34,8%). 3,1% beziehungsweise 5,4% der Patienten brachen die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen ab.

Auch wenn die KEYNOTE-061-Studie das primäre Studienziel nicht erreichte, so unterstützen die Ergebnisse doch die weitere Entwicklung von Pembrolizumab als Monotherapie bei selektierten Patientensubgruppen sowie als potenzieller Kombinationspartner.

Leberzellkarzinom: Ramucirumab in zweiter Therapielinie

Patienten mit hepatozellärem Karzinom und erhöhtem Alpha-Fetoprotein (AFP) haben eine schlechtere Prognose als andere Leberzellkarzinompatienten. Da mit einer höheren AFP-Expression auch eine höhere Expression von VEGF und VEGFR2 assoziiert ist, wurde die Therapie mit dem VEGFR2-Inhibitor Ramucirumab (Cyramza®) bei diesen Patienten untersucht. In der Phase-III-Studie REACH-2 erhielten 292 Patienten nach Sorafenib-Versagen 2:1-randomisiert

- Ramucirumab (8 mg/kg) oder
- Placebo.

Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (2).

Eingeschlossen wurden Patienten mit BCLC-Stadium C oder B (refraktär), Child-Pugh-Klasse A und einem ECOG-PS von 0 bis 1. Ein AFP-Wert ≥ 400 ng/ml zu Studienbeginn war Voraussetzung für den Studieneinschluss, wie auch adäquate hämatologische und biochemische Parameter. Die Patienten waren median 64 Jahre alt. In 37% der Fälle wurde als Ursache des Leberzellkarzinoms eine Hepatitis B, bei 26% eine Hepatitis C, bei 24% Alkoholabusus, bei 8% NASH und bei 6% eine kryptogenetische Zirrhose angegeben.

Signifikant verlängertes OS und PFS

Das Gesamtüberleben (OS) wurde durch Ramucirumab von 7,3 auf 8,5 Monate si-

gnifikant verlängert (HR: 0,71; $p = 0,0199$). Damit wurde in beiden Studienarmen die Erwartung zum OS, die bei median 6,7 Monaten für Ramucirumab und 4,5 Monaten für Plazebo lag, übertroffen. Nach 12 Monaten lebten 36,8% versus 30,3% der Patienten (Ramucirumab vs. Plazebo), nach 18 Monaten 24,5% versus 11,3% der Patienten. Laut Subgruppenanalyse profitierten insbesondere Männer (HR: 0,696), Patienten ≥ 65 Jahre (HR: 0,641), Patienten mit extrahepatischer Metastasierung (HR: 0,702) und Patienten ohne makrovaskuläre Invasion (HR: 0,604) von der Ramucirumab-Therapie. Das PFS war im Ramucirumab-Arm mit median 2,8 versus 1,6 Monaten hochsignifikant gegenüber Plazebo verlängert (HR: 0,452; $p < 0,0001$). In Subgruppenanalysen wurde der PFS-Vorteil für alle untersuchten Subgruppen gesehen. Es sprachen 4,6% der Patienten auf Ramucirumab und 1,1% auf Plazebo an. Die Krankheitskontrollrate betrug 59,9% versus 38,9%.

Nebenwirkungen aller Grade wurden bei 97,0% der Patienten unter Ramucirumab und 86,3% der Patienten im Plazebo-Arm berichtet, Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 bei 58,9 versus 44,2% der Patienten. Aufgrund von Nebenwirkungen brachen 10,7% (bzw. 3,2%) der Patienten die Therapie ab.

Die REACH-2-Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte als erste Studie bei einer Biomarker-selektierten Patientenkohorte einen relevanten OS-Vorteil.

Pankreaskarzinom: mFOLFIRINOX neuer Standard für adjuvante Therapie

In der Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas ist nach Resektion die adjuvante 6-monatige Therapie mit Gemcitabin und/oder Fluoropyrimidin der Standard. Etwa drei Viertel der Patienten rezidivieren trotz adjuvanter Behandlung nach 2 Jahren. Da im metastasierten Setting FOLFIRINOX der Therapie mit Gemcitabin überlegen ist, wurde in der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie PRODIGE 24/CCTG PA.6

■ modifiziertes FOLFIRINOX (ohne Bolus Fluorouracil) versus
 ■ Gemcitabin geprüft (3).
 493 Patienten wurden mit dem Studien-

ziel der Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) in die französisch-kanadische Studie eingeschlossen. Bei einer Nachbeobachtungszeit von median 33,6 Monaten waren 314 Ereignisse eingetreten.

Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Regimen gesehen. Neutropenien traten bei 28,4% der Patienten im mFOLFIRINOX-Arm und bei 26,0% der Patienten im Gemcitabin-Arm auf. Allerdings erhielten 59,9% versus 3,7% der Patienten G-CSF. Thrombozytopenien wurden bei 1,3% der Patienten unter mFOLFIRINOX versus 4,5% unter Gemcitabin berichtet. Nicht hämatologische Nebenwirkungen traten insgesamt häufiger unter mFOLFIRINOX auf, mit Grad-3- bis -4-Diarrhö (18,6 vs. 3,7%), peripherer Neuropathie (9,3 vs. 0%), Fatigue (11 vs. 4,6%), Erbrechen (5,0 vs. 1,2%), Mukositis (2,5 vs. 0%) und Hand-Fuss-Syndrom (0,4 vs. 0%) als signifikant häufigeren Toxizitäten. Kopfschmerzen (19,4 vs. 8,4%), Fieber (32,4 vs. 16,5%) und grippe-ähnliche Symptome (5,0 vs. 1,3%) traten hingegen häufiger im Gemcitabin-Arm auf.

Die geplante Anzahl von Chemotherapiezyklen wurde bei 66,4% der Patienten im mFOLFIRINOX-Arm sowie 79,0% im Gemcitabin-Arm appliziert. Die relative Dosisintensität betrug 48,7% versus 91,4%. 8,8% versus 4,5% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht: Patienten im mFOLFIRINOX-Arm lebten median 21,6 Monate krankheitsfrei versus 12,8 Monate im Gemcitabin-Arm (HR: 0,58; $p < 0,0001$). Die 3-Jahres-DFS-Rate betrug 39,7% versus 21,4%. Metastasenfrei lebten die Patienten im Median 30,4 versus 17,7 Monate (HR: 0,59; $p < 0,0001$). Das OS betrug 54,4 Monate unter mFOLFIRINOX versus 35,0 Monate unter Gemcitabin (HR: 0,64; $p = 0,003$). Die 3-Jahres-OS-Rate war mit 63,4% versus 48,6% ebenfalls überlegen im mFOLFIRINOX-Arm.

Aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils bei zwar höherer, aber kontrollierbarer Toxizität sollte mFOLFIRINOX als neuer Standard der adjuvanten Therapie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand Anwendung finden.

Metastasiertes Pankreaskarzinom: FOLFIRINOX mit oder ohne Erhaltungstherapie

Das metastasierte Pankreaskarzinom geht bekanntlich noch immer mit einer schlechten Prognose einher. Als Therapiestandard hat sich die Chemotherapie mit FOLFIRINOX gegenüber Gemcitabin bezüglich des PFS und des OS als überlegen gezeigt. Die hohe Toxizität von FOLFIRINOX könnte mit einer Stop-and-Go-Strategie oder einer sequenziellen Therapie möglicherweise reduziert werden, so die Rationale hinter der PRODIGE-35-PANOPTIMOX-Studie (4).

In der randomisierten Phase-II-Studie wurden Patienten mit

- FOLFIRINOX bis Tumorprogress (12 Zyklen) (Arm A) oder
- 8 Zyklen FOLFIRINOX mit anschließender LV/5-FU2-Erhaltungstherapie und Re-Therapie mit FOLFIRINOX bei Tumorprogress (Arm B) oder
- der sequenziellen Therapie mit Gemcitabin plus FOLFIRI.3 (Arm C)

in der ersten Therapielinie beim metastasierten Pankreaskarzinom behandelt. Primärer Endpunkt war die 6-Monats-PFS-Rate. Die Studie war als nicht komparative Studie angelegt, mit der die beste therapeutische Strategie für eine weitere Phase-III-Studie identifiziert werden sollte. Insgesamt wurden 273 Patienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren eingeschlossen.

FOLFIRINOX mit 5-FU-Erhaltungstherapie als effektivste Option

Die 6-Monats-PFS-Raten betragen in den drei Studienarmen 47,1%, 44,0% und 34,1%. Im Median lebten die Patienten 6,3, 5,7 beziehungsweise 4,5 Monate progressionsfrei. Im Vergleich mit dem etablierten FOLFIRINOX-Regime wurde anhand dieser Ergebnisse Gemcitabin plus FOLFIRI.3 als ineffektiv und FOLFIRINOX mit 5-FU-Erhaltungstherapie als effektive Option eingestuft.

Die PFS-Daten übertrugen sich auf das Gesamtüberleben. Im Median lebten die Patienten 10,1 und 11,0 Monate in den Studienarmen A und B, aber nur 7,3 Monate in Arm C. Die 18-Monats-OS-Rate betrug 18,5%, 28% und 13,9%. Ein Ansprechen wurde bei 37,3%, 38,3% und 27,0% der Patienten beobachtet. Eine sensorische Neuropathie Grad 3 bis 4

wurde bei 10,9% der Patienten in Arm A und 18,7% der Patienten in Arm B berichtet. Innerhalb der ersten 6 Monate trat Neurotoxizität Grad 3 bis 4 bei 10,2% versus 11% der Patienten auf.

Um die Ergebnisse zu bestätigen, ist nun eine Phase-III-Studie erforderlich, die FOLFIRINOX gegen FOLFIRINOX mit 5-FU-Erhaltungstherapie prüft. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Fuchs CS et al.: Pembrolizumab vs paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase 3 KEYNOTE-061 trial. ASCO 2018, Abstr. #4062.
2. Zhu AX et al.: REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. ASCO 2018, Abstr. #4003.
3. Conroy T et al.: Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. ASCO 2018, Abstr. #LBA4001.
4. Dahan L et al.: FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). ASCO 2018, Abstr. #4000.