

Gastrointestinale Tumoren

Neue Indikationen mit bewährten Substanzen

Im Bereich der gastrointestinalen Tumoren gewinnen die Immuntherapie und die PARP-Inhibition an Bedeutung. Die meisten Beiträge am diesjährigen ASCO waren der Therapieoptimierung mit etablierten Regimen und Substanzen gewidmet.

Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC) Erstlinienkombination FOLFOXIRI plus Panitumumab verlängert Gesamtüberleben

Um die Wirksamkeit von FOLFOXIRI zu verbessern, aber die Nebenwirkungen nicht addieren zu müssen, verglich die deutsche Studiengruppe AIO in der randomisierten Phase-II-Studie VOLFI

- das FOLFOXIRI-Regime mit
- der Kombination aus einem modifizierten (m) FOLFOXIRI-Regime (Irinotecan 150 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², LV 200 mg/m², 5-FU 3000 mg/m²) plus Panitumumab (6 mg/kg)

in der Erstlinientherapie des nicht resektablen mCRC (RAS-Wildtyp) (1). Die insgesamt 96 eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und stratifiziert nach

- «definitiv nicht resektabler Erkrankung» (Kohorte 1) und der
- «Möglichkeit einer sekundären Resektion mit kurativer Absicht» (Kohorte 2). Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen nach RECIST-v1.1-Kriterien.

Resultate: viel mehr sekundäre Resektionen in der Studiengruppe

Die Rate sekundärer Resektionen betrug in Kohorte 1 unter mFOLFOXIRI plus Panitumumab 14% (vs. 0%) unter FOLFOXIRI (p = 0,08), in Kohorte 2 waren 75% (vs. 36,4%) der Patienten sekundär resektabel (p = 0,05). Ein Ansprechen wurde bei 87,3% versus 60,6% der Patienten der gesamten Studienpopulation gesehen. Dieser Therapievorteil des Panitumumabhaltigen Regimes bestätigte sich für linksseitige (90,6 vs. 68,0%) und rechtsseitige Tumoren (70,0 vs. 37,5%) sowie für RAS/BRAF-Wildtyp (86,0 vs. 64,7%) und BRAF-mutierte Tumoren (85,7 vs. 22,2%). Das PFS unterschied sich im Vergleich der gesamten Studienpopulation nicht

(HR = 1,071; p = 0,76), was einen weiteren Hinweis darauf gibt, dass das PFS möglicherweise ein suboptimaler Endpunkt für die Erfassung der Effektivität von EGFR-gerichteten Antikörpern beim mCRC ist. Die Studie war nicht auf einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens gepowert, es wurde aber ein starkes Signal für ein verlängertes OS in Kohorte 2 beobachtet (HR = 0,41) (Tabelle). Für die gesamte Studienpopulation betrug das OS im Median 35,7 Monate unter Panitumumab-haltiger Therapie versus 29,8 Monate unter FOLFOXIRI (HR = 0,67; 95%-KI: 0,41–1,11; p = 0,12).

Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass die Viererkombination eine wertvolle Therapieoption für «fitte» Patienten mit hoher Tumorlast und/oder der Chance auf eine sekundäre Metastasenresektion sein könnte.

FOLFOXIRI plus Bevacizumab in der Therapiesequenz

Die Therapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab hat sich in der TRIBE-Studie gegenüber FOLFIRI plus Bevacizumab bezüglich der Ansprechrate, des PFS und des Gesamtüberlebens (OS) als überle-

gen erwiesen. In der TRIBE2-Studie wurde nun untersucht, ob diese Strategie auch in Hinsicht auf mögliche Folgetherapien sinnvoll ist (2).

Die italienische Studie untersuchte bei insgesamt 679 mCRC-Patienten die Therapiesequenz

- FOLFOX plus Bevacizumab und danach FOLFIRI plus Bevacizumab (Arm A) gegenüber
- zweimal FOLFOXIRI plus Bevacizumab in Sequenz (Arm B) – jeweils bis zu 8 Zyklen plus Erhaltungstherapie. Der primäre Endpunkt war das PFS2, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tumorprogress nach zweiter Therapielinie.

Resultate: Tripeltherapie verlängert das Gesamtüberleben

Das PFS2 war in Arm B mit median 19,1 Monaten signifikant verlängert gegenüber Arm A (mit 17,5 Monaten) (HR = 0,74; 95%-KI: 0,62–0,88; p < 0,001). Der Unterschied resultierte aus der Überlegenheit von Arm B gegenüber Arm A in der ersten Therapielinie (PFS1: median 12,0 versus 9,8 Monate; HR = 0,75; 95%-KI: 0,63–0,88; p < 0,001).

Das alleinige PFS der zweiten Therapielinie war zwischen den beiden Studienarmen hingegen nicht verschieden (Arm B: median 6,2 Monate, Arm A: 5,6 Monate; HR = 0,87; p = 0,122). Wurden allerdings nur die Daten von Patienten ausgewer-

Tabelle:

Gesamtüberleben (OS) unter mFOLFOXIRI plus Panitumumab versus FOLFOXIRI – ITT-Population und Subgruppenanalysen (mod. nach [2])

Medianes Gesamtüberleben in den Subgruppen (Monate; 95%-KI)

	mFOLFOXIRI + Panitumumab	FOLFOXIRI
ITT	35,7 (27,6–43,8)	29,8 (19,8–39,9)
Kohorte 1	24,7 (13,3–39,9)	28,3 (13,9–37,7)
Kohorte 2	52,0 (35,2–)	41,7 (10,7–44,4)
RAS/BRAF-WT	43,5 (35,7–53,3)	35,3 (17,7–41,7)
BRAF mutiert	8,0 (7,7–22,4)	9,0 (2,7–13,9)
linksseitig	39,9 (32,7–52,0)	35,3 (14,3–41,8)
rechtsseitig	11,5 (7,7–)	22,0 (12,9–41,7)

mFOLFOXIRI = modifiziertes FOLFOXIRI-Regime; WT = Wildtyp

tet, die tatsächlich in der zweiten Therapielinie behandelt wurden, so zeigte sich ein Vorteil für die Tripeltherapie auch für den wiederholten Einsatz des intensiven Regimes (medianes PFS: 6,5 vs. 5,8 Monate; HR = 0,76; $p = 0,025$).

Die Interimsdaten für das OS bestätigen den Einsatz der Tripeltherapie mit einem Median von 27,6 gegenüber 22,6 Monaten (HR = 0,81; 95%-KI: 0,67–0,98; $p = 0,033$).

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Pembrolizumab-Monotherapie vorteilhaft gegenüber Chemotherapie

Aufgrund positiver Signale in vorangegangenen Studien erhielten in der dreiarmligen Phase-III-Studie KEYNOTE-062 Patienten mit lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung und HER2-negativer, PD-L1-positiver Histologie (CPS ≥ 1) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert

- Pembrolizumab oder
- Pembrolizumab plus Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU oder Capecitabin) oder
- Placebo plus Chemotherapie.

Primäre Endpunkte waren das OS und das PFS (3).

Resultate: hohe PD-L1-positive Histologie ist prädiktiv

Im Vergleich der Studienarme Pembrolizumab-Monotherapie und Placebo plus Chemotherapie zeigte sich die Nichtunterlegenheit des Regimes Pembrolizumab plus Chemotherapie bezüglich des OS bei Patienten mit CPS ≥ 1 (HR = 0,91; 99,2%-KI: 0,69–1,18) und ferner eine klinisch relevante Verlängerung des OS bei Patienten mit CPS ≥ 10 . Das OS betrug bei höherer PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) median 17,4 Monate unter Pembrolizumab versus 10,8 Monate unter Chemotherapie (HR = 0,69; 95%-KI: 0,49–0,97). Das Sicherheitsprofil war unter Pembrolizumab vorteilhafter.

Überraschenderweise wurde für die Kombination von Pembrolizumab und Chemotherapie kein Vorteil bezüglich des OS gegenüber der alleinigen Chemotherapie beobachtet. Im Median lebten Patienten mit CPS ≥ 1 12,5 (vs. 11,1) Monate (HR = 0,85; $p = 0,046$) und Patienten mit CPS ≥ 10 12,3 (vs. 10,8) Monate (HR = 0,85; $p = 0,158$). Es wurde ein

leichter Vorteil bezüglich des PFS und des Ansprechens beobachtet. Das Sicherheitsprofil beider Regime war vergleichbar zwischen den Chemotherapiehaltigen Studienarmen.

Tief dosierte Chemotherapie für ältere Patienten

Die Standard-Chemotherapieregime wurden für Patienten < 65 Jahre entwickelt, die in der Regel einen besseren Allgemeinzustand aufweisen als das heute übliche Klientel mit einem durchschnittlichen Alter von > 75 Jahren.

Ergebnisse der Phase-III-Studie GO2 beim ASCO zeigten nun, dass Patienten, die zu alt oder zu gebrechlich für eine Standard-Chemotherapie sind, eine tief dosierte Chemotherapie angeboten werden kann (4). Insgesamt 512 älteren, gebrechlichen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten sollten, wurde Oxaliplatin plus Capecitabin randomisiert in der vollen Dosierung (100%) von 130 mg/m² respektive 625 mg/m² oder in reduzierten Dosierungen von 80% sowie 60% gegeben.

Es zeigte sich, dass weder bezüglich des PFS noch des OS ein Unterschied zwischen den drei Dosierungen bestand. Das OS betrug median 7,5, 7,7 respektive 7,6 Monate. Von den Patienten wurde die tiefste Dosierung als angenehmste Therapie eingestuft: 43% im Gegensatz zu 35 bis 36% in den beiden anderen Studienarmen beurteilten die Nützlichkeit ihrer Therapie als gut und 29% (vs. 31–38%) als schlecht.

Es konnte keine besondere Subgruppe gefunden werden, die von einer höheren Dosierung profitiert hätte – sowohl Alter als auch Allgemeinzustand und Gebrechlichkeit zeigten keine signifikanten Interaktionen mit der Dosierung.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

Olaparib als Erhaltungstherapie bei BRCA-Keimbahnmutation

Die Prognose von etwa 4 bis 7% der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom – den Trägern einer BRCA1/2-Keimbahnmutation – kann mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie deutlich verbessert werden. In der im Verhältnis 3:2 randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studie POLO wurde der

PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Chemotherapie geprüft (5). Primärer Studienendpunkt war das PFS nach RECIST-v1.1-Kriterien.

154 Patienten in einem medianen Alter von 57 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Eine BRCA1-Mutation wurde bei 31,5% der Patienten im Olaparib-Arm und bei 25,8% im Placebo-Arm nachgewiesen, eine BRCA2-Mutation bei 67,4% respektive 74,2% der Patienten. Die Patienten hatten überwiegend FOLFIRINOX erhalten. Etwa die Hälfte der Patienten zeigte ein Ansprechen auf die Erstlinientherapie und ebenfalls die Hälfte eine Stabilisierung der Erkrankung.

Resultate: PFS fast verdoppelt

Die POLO-Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Das mediane PFS wurde durch die Olaparib-Erhaltung von 3,8 auf 7,4 Monate signifikant verlängert (HR = 0,53; 95%-KI: 0,35–0,82; $p = 0,0038$).

Als sekundärer Endpunkt wurde das PFS der nachfolgenden Therapie untersucht (PFS2) und der Hinweis auf einen Effekt der Olaparib-Therapie über das Krankheitsfortschreiten hinaus gesehen: Patienten des Placebo-Arms profitierten 9,2 Monate von der nachfolgenden Therapie, Patienten des Olaparib-Arms 13,2 Monate (HR = 0,76; 95%-KI: 0,46–1,23; $p = 0,26$). 23,1% versus 11,5% der Patienten sprachen auf die Studienmedikation an. Die Dauer des Ansprechens betrug 24,9 versus 3,7 Monate.

5,5% (vs. 1,7%) der Teilnehmer beider Studienarme brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Lebensqualität wurde unter der Olaparib-Therapie erhalten. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Geissler M et al.: Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO KRK0109): mFOLFIRI + panitumumab versus FOLFIRI as first-line treatment in patients with RAS wildtype metastatic colorectal cancer. ASCO 2019, Abstr. #3511.
2. Cremolini C et al.: Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. ASCO 2019, Abstr. #3508.
3. Tabernero J et al.: Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. ASCO 2019, Abstr. #LBA4007.
4. Hall PS et al.: Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. ASCO 2019; #4006.
5. Kindler HL et al.: Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. ASCO 2019, Abstr. #LBA4.