

Highlights ASCO Gastrointestinal Cancers 2026

Perioperative Strategie beim Magenkarzinom, Rechallenge bei hepatobiliären Tumoren

Am ASCO GI 2026 wurden praxisrelevante Daten für mehrere gastrointestinale Tumorentitäten vorgestellt: Beim Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealen Übergangs lag der Fokus auf perioperativen und zielgerichteten Therapiestrategien, während beim hepatozellulären und kolorektalen Karzinom sowohl negative als auch positive Studienergebnisse vorlagen, die nun die klinische Entscheidungsfindung unterstützen sollen.

Ösophagus-/Magenkarzinom

Die Matterhorn-Studie (n=948) untersuchte den perioperativen Einsatz von FLOT + Durvalumab vs. FLOT + Placebo beim Adenokarzinom des Magens beziehungsweise des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) (1). Demnach unterscheidet sich der chirurgische Verlauf (Verzögerung der Operation, R0-Resektionen, Umfang Lymphadenektomie) zwar nicht zwischen den Gruppen, in der Durvalumab-Gruppe war jedoch das ereignisfreie Überleben (EFS) signifikant besser – unabhängig von Tumorlokalisation, Resektionsrand und Lymphadenektomie, berichtet Prof. Dr. Markus Möhler von der Johannes-Gutenberg-Universitätsklinik Mainz (1). «Die Meinung, dass bei Entfernung der Lymphknoten die perioperative Behandlung nicht mehr erforderlich sei, gilt also nicht: FLOT perioperativ, und sicher bald mit Zulassung von Durvalumab, ist hier eindeutig Standard.»

Für HER2-positive GEJ-Patienten wurde die HERIZON-GEA-01-Studie vorgestellt, eine weltweite Phase-III-Studie zu einer Kombination aus dem dualen bispezifischen HER2-Blocker Zanidatamab + Chemotherapie (CTx) ± Checkpoint-Inhibitor Tislelizumab, im Vergleich zu Trastuzumab + CTx (2). Beide Zanidatamab-haltigen Therapieschemata führten zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS, median >12 Monate) im Vergleich zu Trastuzumab + CTx. (PFS, median 8,1 Monate). Die Kombination aus Zanidatamab, Tislelizumab und CTx zeigte zudem einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil im Gesamtüberleben (OS, median >26 Monate). Zanidatamab könnte daher potentiell eine neue Standardoption darstellen beziehungsweise Trastuzumab in der HER2-gerichteten Therapie ablösen.

Neuigkeiten gibt es zu Zolbetuximab, dem ersten Antikörper gegen Claudin18.2 (CLDN18.2): Unter der Triple-Kombination zusammen mit Nivolumab und FOLFOX erreichten Patienten mit CLDN18.2-positivem Magen- und GEJ-Adenokarzinom in der Phase II-ILUSTRO Studie ein medianes PFS von 12,9 Monaten, beziehungsweise bei hoher CLDN18.2-

Expression bis zu 18,0 Monaten; das seien «vielversprechende» Ergebnisse, kommentiert Prof. Möhler (3). Die entsprechende Phase-III-Studie läuft bereits.

Hepatobiliäre Tumoren: Rechallenge bei ausgewählten Patienten möglich

Zum adjuvanten Bereich des hepatozellulären Karzinoms (HCC) liegen Ergebnisse der Keynote-937-Studie vor, in der knapp 1000 Patienten über ein Jahr eine adjuvante Therapie entweder mit Pembrolizumab oder Placebo erhielten (4). «Das rezurrenzfreie Überleben war in beiden Kohorten deckungsgleich. Es gibt daher momentan keine Rationale dafür, HCC-Patienten adjuvant mit einem Checkpoint-Inhibitor zu behandeln», erklärt PD Dr. Christine Koch vom Universitätsklinikum Frankfurt.

Zur Erstlinien-Palliativtherapie beziehungsweise zur Therapiefortführung ergab eine explorative Subgruppenanalyse der HIMALAYA-Studie (Resultat: OS unter Tremelimumab und anschließend Durvalumab signifikant besser vs. Sorafenib), dass eine erneute Gabe von Tremelimumab («Rechallenge») bei ausgewählten HCC-Patienten nach initialer Immuntherapie ohne relevante zusätzliche Toxizität möglich ist (5). Dies galt insbesondere für Patienten mit initialem Ansprechen und späterem Progress in einzelnen Läsionen. Als mögliche Erklärung verweist PD Koch darauf, dass der Grossteil der immunvermittelten Nebenwirkungen eben zum Anfang der Therapie aufträte und dann auch wieder abklinge; zudem sei in derartigen einer Studie ein Selection Bias zu beachten, «da nur diejenigen Patienten weiter behandelt wurden, die eben nicht aufgrund einer Toxizität oder anderer Gründe abbrechen mussten». Dennoch sei das Ergebnis «für die Klinik im Hinterkopf zu behalten».

Ebenfalls verfügbar sind aktualisierte Überlebensdaten aus der CheckMate 9-DW-Studie (6). Die laut PD Koch «bemerkenswerten» Ergebnisse zeigten bei Patienten mit nicht-resezierbarem HCC nach vier Jahren eine OS-Rate von 31%, was das «bislang beste Gesamtüberleben dieser Patienten

darstellt», so die Onkologin. Allerdings fehlten bislang verlässliche prädiktive Marker, um diese Patienten im Voraus zu identifizieren.

Pan-FGR-Inhibitoren bei Cholangiokarzinom

Nächstes Thema Cholangiokarzinom: Veränderungen in FGFR2-Gen sind hier häufig, doch Pan-FGR-Inhibitoren können mit Off-Tumor-On-Target-Toxizität verbunden sein (typisch sind Phosphatämie und Diarrhö); der Einsatz selektiver Inhibitionen wie Lirafugratinib soll dies zu vermeiden helfen.

In der ReFocus-Studie zeige Lirafugratinib nun ein «handhabbares» Sicherheitsprofil, mit typischen Klasseneffekten wie Hand-Fuss-Syndrom und Stomatitis (7). Aber «cave Augentoxizität», betont PD Koch: Diese Patienten sind mit optischer Kohärenztomografie zu kontrollieren, da die Veränderungen am retinalen Pigmentepithel asymptomatisch verlaufen können. Der Wirkstoff hatte zudem eine hohe klinische Aktivität: mediane Ansprechdauer 11,8 Monate, medianes PFS 11,3 Monate, medianes OS 22,8 Monate, Krankheitskontrollrate > 96% (7).

Kolorektalkarzinom: körperliche Aktivität im ersten Jahr nach Diagnose entscheidend

Am ASCO GI gab es «wenig Neues zum Rektumkarzinom» und «keine bahnbrechenden Nachrichten zur kurativen Situation», dafür aber bestätigende Daten zur körperlichen Aktivität im perioperativen Setting des Kolorektalkarzinoms (CRC), so Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz von der Universität Heidelberg: Laut einer grossen Studie an mehr als 1700 CRC-Patienten ist bereits eine geringfügige Zunahme der körperlichen Aktivität – insbesondere regelmässiges Gehen – ein Jahr nach der Diagnose mit weniger tumorassoziierter Fatigue und besserer Lebensqualität assoziiert, vor allem im nicht-metastasierten Setting (8). Das heisst umgekehrt: «Ein Beginn erst nach zwei, drei Jahren ist wohl zu spät.»

Für das metastasierte Setting liegt eine Analyse der BREAKWATER-Kohorte an Patienten mit BRAF V600E-mutierten metastasierten CRC vor (9). Demnach führt die Kombination aus Encorafenib + Cetuximab (EC) nicht nur zusammen mit FOLFOX (wie bereits gezeigt), sondern auch zusammen mit FOLFIRI in der Erstlinie zu einer signifikant höheren Ansprechrate im Vergleich zur Standardtherapie. Dies sei eine «klinisch wichtige Option», so Prof. Hofheinz, da etwa bei Vorliegen von Diabetes oder Neuropathie der Einsatz von Oxaliplatin nicht möglich sei. Zudem zeigte sich in beiden Kombinationen eine ähnliche Verbesserung der Überlebensraten (unreife Daten: HR 0,5).

MSI: Chemo- plus Immuntherapie nicht überzeugend

Ein weiteres Thema waren Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Laut neuen Daten scheint die Kombination CTx-Bevacizumab + Atezolizumab der Immuntherapie allein überlegen, denn die Kombination zeigte ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (30,0 vs. 4,3 Monate) sowie höhere Ansprechraten (10). Prof. Hofheinz verweist jedoch

darauf, dass der Vergleichsarm mit Atezolizumab allein «ungewöhnlich schlecht» abgeschnitten habe, zudem zeigte sich «kein überzeugender Vorteil im Gesamtüberleben», während gleichzeitig die Toxizität durch die zusätzliche Chemotherapie deutlich zugenommen habe. Auf Basis dieser Daten «scheint die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie bei MSI-high-Tumoren derzeit nicht überzeugend», schliesst der Experte.

Weitere Ergebnisse kurz gefasst:

- **Kolorektale Peritonealmetastasen:** Die Standardbildgebung der Computertomografie unterschätzt häufig das Ausmass der Erkrankung, sodass zusätzliche diagnostische Laparoskopien erforderlich werden. Laut DISCO-Studie führt der Einsatz der diffusionsgerichteten Magnetresonanztomographie (MRI) in diesem Setting zu einer signifikanten Reduktion der «futility surgeries» von 43,3% auf 27,4%, bei gleichzeitig weniger erforderlichen Laparoskopien (30,6% vs. 55,8%) (11).
- **Beim resektablen Magenkarzinom** ist die Prognose trotz Operation und multimodaler Therapie weiterhin limitiert, und die Compliance ist insbesondere für die postoperative Behandlung sehr niedrig. Die CRITICS-II-Studie untersuchte neoadjuvante Therapiestrategien und fand eine ausreichende Wirkung unter Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie sowie unter alleiniger Radiochemotherapie; das Überleben war in der sequenziellen Kombination günstiger, während die Radiochemotherapie allein besser verträglich war (12).
- **In der Behandlung des fortgeschrittenen Magen-/GEJ-Adenokarzinoms** kann die zusätzliche Gabe einer CAR-ähnlichen T-Zelltherapie (SmarT) zur Standardkombination aus PD-1-Inhibition und Chemotherapie die Wirksamkeit weiter verbessern, mit höheren Ansprechraten (66% vs. 52%) und besserer Krankheitskontrolle (94% vs. 80%). Das mediane PFS war im experimentellen Arm noch nicht erreicht (13).
- **Zum Pankreaskarzinom** sind Ergebnisse einer Phase-I-Studie am Tiermodell für einen neuen, selektiven KRASG12D-Inhibitor verfügbar. KRASG12D ist die häufigste KRAS-Mutation beim Pankreaskarzinom. Die Monotherapie mit INCB161734 erbrachte ein gut handhabbares Sicherheitsprofil mit überwiegend milden Nebenwirkungen und ersten Hinweisen auf klinische Wirksamkeit sowie molekulare Responses. Auch die Kombination mit mFOLFIRINOX oder Gemcitabin/Nab-Paclitaxel war laut frühen Daten gut verträglich, ohne dosislimitierende Toxizität (14). □

Lydia Unger-Hunt

Quelle: <https://streamed-up.com/video/post-kongress-asco-gi-2026>

Referenzen:

1. Molena D et al, Surgical journey for participants (pts) in the MATTERHORN trial: A global, randomized, phase 3 study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction (G/GJ) adenocarcinoma, Abstract 353
2. Elimova E et al, Zanidatamab + chemotherapy (CT) ± tislelizumab for first-line (1L) HER2-positive (HER2+) locally advanced, unresectable, or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (mGEA): Primary analysis from HERIZON-GEA-01, Abstract LBA285
3. Shitara K et al, Phase 2 ILUSTRO trial of 1L zolbetuximab plus mFOLFOX6 and nivolumab in patients with CLDN18.2+ locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GJ) adenocarcinoma, Abstract LBA284
4. Chan S et al, Adjuvant pembrolizumab for participants with hepatocellular carcinoma and complete radiologic response after surgical resection or local ablation: The phase 3 keynote-937 study, Abstract 477
5. Kelley RK et al, Safety outcomes with tremelimumab (T) rechallenge in the phase 3 HIMALAYA study of T plus durvalumab (D) in unresectable hepatocellular carcinoma, Abstract 541
6. Galle P et al, Nivolumab plus ipilimumab vs lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): 4-year follow-up of CheckMate 9DW, Abstract LBA479
7. Hollebecque A et al, Efficacy and safety of lirafugratinib in FGFRi-naïve cholangiocarcinoma (CCA) patients harboring FGFR2 fusions/rearrangements (FGFR2 f/r), Abstract 476
8. Liu L et al, Longitudinal study on the influence of physical activity in managing cancer-related fatigue in patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2026;44:16
9. Kopetz S et al, BREAKWATER: Primary analysis of first-line (1L) encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC); J Clin Oncol 2026;44:13
10. Rocha Lima C et al, Colorectal Cancer Metastatic dMMR Immunotherapy (COMMIT) study: A randomized phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy versus mFOLFOX6/bevacizumab/atezo (FFX/bev) in the first-line treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC)—NRG-GI004/SWOG-S1610., J Clin Oncol 2026;44(suppl 2; abstr 14)
11. Van der Snee L, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus surgical staging in patients with colorectal peritoneal metastases: The multicenter, international, randomized controlled DISCO trial. Oral abstract Session, J Clin Oncol 2026;44(suppl 2; abstr 15)
12. Verheij M, CRITICS-II: A multicenter randomized phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer, J Clin Oncol 2026;44(suppl 2; abstr 283)
13. Liu Q, SOX (tegafur plus oxaliplatin) plus anti-PD-1 antibody with or without CAR-like T cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic gastric cancer/gastroesophageal junction adenocarcinoma: A multicenter, open-label, randomized, controlled, phase II trial, J Clin Oncol 44, 2026 (suppl 2; abstr 291)
14. Wainberg ZA et al, Preliminary phase 1 results of INCB161734, a novel oral Kirsten rat sarcoma (KRAS) G12D inhibitor, as monotherapy or in combination with chemotherapy for advanced/metastatic pancreatic duct adenocarcinoma (PDAC), J Clin Oncol 2026;44:654