

## Gastrointestinale Tumoren

### Es tut sich was bei Leberzell-, Kolorektal- und Magenkarzinom

Bei gastrointestinalen Tumoren wurden lange wenig Fortschritte im Bereich der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie gemacht. Auch beim diesjährigen ESMO-Jahreskongress erwies sich die medikamentöse Behandlung resektabler Tumoren als Herausforderung. Für selektierte Patienten konnten aber auch Ergebnisse präsentiert werden, die die Praxis verändern.

#### Auf einen Blick

- Die plazebokontrollierte LEAP-012-Studie zeigt eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für HCC-Patienten im intermediären Stadium bei Gabe von Lenvatinib und Pembrolizumab zur TACE. Mit einem handhabbaren Nebenwirkungsprofil ist die Kombination potenziell eine neue Option für die betroffene Population.
- Mit nur zwei Zyklen einer neoadjuvanten, immunologischen Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom und MMR-Defizienz eine 3-Jahres-Rate an krankheitsfreiem Überleben (DFS) von 100% erreicht.
- Mit einer absoluten 5-Jahres-DFS-Differenz von 13,6% bestätigt eine Phase-III-Studie der SAKK Hinweise auf einen klinisch relevanten Nutzen der adjuvanten ASS-Gabe beim PIK-3CA-mutierten Kolonkarzinom.
- Die der Magermasse angepasste Dosierung von Oxaliplatin führte bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im adjuvanten Setting im Vergleich zur konventionellen Dosierung über die Körperoberfläche zu einer Reduktion der peripheren Neuropathie. Die Wirksamkeit wurde nicht beeinträchtigt.
- Die zusätzliche präoperative Chemoradiotherapie verlängert das OS und PFS beim resektablen Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs nicht verglichen mit der alleinigen perioperativen Chemotherapie. Ein Tumor-Downstaging und pathologische Komplettremissionen wurden häufiger beobachtet.
- Die zusätzliche Gabe von Nivolumab plus Ipilimumab zu modifiziertem FOLFOX erhöht die Toxizität, nicht aber die Wirksamkeit beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs. Die Kombination FLOT plus Nivolumab ist machbar und möglicherweise effektiver als FOLFOX.

#### Leberzellkarzinom

##### Effektive Kombination mit Lenvatinib, Pembrolizumab und TACE

Als Therapiestandard für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) im intermediären Stadium gilt die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Diese kann kombiniert mit einem VEGF-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) optimiert werden, so das Ergebnis der Phase-III-Studie LEAP-012 (1). Randomisiert und plazebokontrolliert wurde darin untersucht, ob die Hinzunahme von Lenvatinib (Lenvima®) und Pembrolizumab (Keytruda®) zu einer TACE das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS), duale primäre Studienendpunkte der LEAP-012-Studie, verlängern kann. Eingeschlossen wurden HCC-Patienten im intermediären Stadium, für die keine kurative Therapie in Betracht kam.

480 Patienten wurden randomisiert, 237 erhielten Lenvatinib plus Pembrolizumab plus TACE und 241 TACE sowie Lenvatinib- und Pembrolizumab-Plazebos. Aufgrund einer progredienten Erkrankung brachen 100 versus 166 Patienten und aufgrund von Nebenwirkungen 42 versus 12 Patienten die Studienmedikation ab. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,6 Monaten waren noch 50 versus 26 Patienten unter Therapie und 2 Betroffene hatten die Kombinationstherapie komplettiert.

Das PFS wurde durch die kombinierte Therapie von median 10,0 auf 14,6 Monate signifikant verlängert (Hazard Ratio [HR]: 0,66; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,51–0,84;  $p = 0,0002$ ). Nach 12 Monaten lebten 62,2 versus 43,4% und nach 18 Monaten 39,1% versus 27,9% der Erkrankten ohne Progress. Der PFS-Vorteil

wurde für nahezu alle Subgruppen bestätigt. Bezüglich des OS wurde bisher die statistische Signifikanz nicht erreicht (HR: 0,80; 95%-KI: 0,57–1,11;  $p = 0,0867$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven beginnen sich nach 9 Monaten zu separieren. Die 12-Monats-OS-Rate betrug 89,0 versus 83,1% und die 24-Monats-OS-Rate 74,6 versus 68,6%. Auch die OS-Subgruppenanalyse bestätigte einen Therapievorteil im Wesentlichen für die kombinierte Therapie. Ein Ansprechen zeigten 46,8 versus 33,3% der Patienten ( $p = 0,0005$ ) – mit einem kompletten Ansprechen bei 3,4 versus 4,1% der Betroffenen. Die Dauer des Ansprechens lag bei 12,6 versus 10,7 Monaten. Die zusätzliche TKI- und ICI-Behandlung induzierte eine höhere Rate an Nebenwirkungen, die bei 8,4 versus 1,2% der Erkrankten zum Absetzen der Therapie führte.

#### Kolorektalkarzinom

##### Neoadjuvante Immuntherapie beim MMR-defizienten Kolonkarzinom

Etwa 10–15% der nicht metastasierten Kolonkarzinome sind Mismatch-Reparatur-defizient (dMMR). Auch mit einer adjuvanten Standardchemotherapie liegt die Rezidivrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem dMMR-Kolonkarzinom bei etwa 20–40%. In der nicht randomisierten, akademisch initiierten Studie NICHE-2 wurden die Sicherheit der neoadjuvanten Therapie mit Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) sowie hohe Ansprechraten nach zwei Behandlungszyklen gezeigt. Beim ESMO-Jahreskongress konnten nun die Ergebnisse zum primären Endpunkt – dem krankheitsfreien Überleben (DFS) nach 3 Jahren – präsentiert werden (2). 115 Patienten erhielten im ersten Zyklus 3 mg/kg Nivolumab plus 1 mg/kg Ipilimumab, 2 Wochen später den zweiten Zyklus mit 3 mg/kg Nivolumab und innerhalb weiterer 4 Wochen wurde der Tumor reseziert. Statistisch wurde eine 3-Jahres-DFS-Rate von 93% angestrebt.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,6 Monaten ab Resektion lag die 3-Jahres-DFS-Rate bei 100%. Ein pa-

thologisches Ansprechen war bereits für 98% und ein komplettes Ansprechen für 68% der Studienpopulation festgestellt worden. Eine Analyse auf zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) wurde vor Therapiebeginn, 2 Wochen nach dem ersten Therapiezyklus, vor der Operation und zum Zeitpunkt der Erfassung der minimalen Resterkrankung (MRD) 3 Wochen nach der Operation durchgeführt. Vor Therapiebeginn waren 92 der 108 auswertbaren Patienten (92%) ctDNA-positiv. Nach zwei Zyklen waren es 55% und präoperativ noch 17% der Erkrankten. Zum Zeitpunkt der MRD-Analyse waren alle Patienten ctDNA-negativ. Es sei nun an den Gesundheitsbehörden, den pharmazeutischen Unternehmen und den akademischen Wissenschaftlern, diese effektive Therapie zu den Patienten zu bringen, schlossen die Autoren.

#### **Adjuvante ASS-Therapie für selektierte Patienten**

Die Studie 41/13 der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) befasste sich mit der adjuvanten Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit PIK3CA-mutiertem Kolonkarzinom (3). Randomisiert, plazebokontrolliert und doppelblind wurde in der Phase-III-Studie prospektiv der Hinweis aus retrospektiven Analysen zum Nutzen von ASS beim Kolonkarzinom in den Fokus gestellt. ASS inhibiert COX-2, welches die Produktion von PGE2 stimuliert, welches wiederum die Angiogenese und Proliferation von Tumorzellen über den PIK3CA-AKT-mTOR-Signalweg erhöht. Mit der COX-2-Hemmung durch ASS könnte die aktivierende PIK3CA-Mutation beeinflusst werden, so die Rationale der Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem R0-resezierten Kolonkarzinom im Stadium II und III mit einer aktivierenden PIK3CA-Mutation im Exon 9 und 20. Ausgeschlossen wurden jene, die bereits ASS oder einen COX-2-Inhibitor einnahmen oder innerhalb der letzten 12 Monate über Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet hatten. An der multizentrischen Studie nahmen 55 Zentren in der Schweiz, Deutschland, Belgien und Ungarn teil. 2:1-randomisiert erhielten die Patienten täglich 100 mg ASS oder Plazebo sowie bei Bedarf eine

Standardchemotherapie. Der primäre Endpunkt war das DFS. 1040 Patienten wurden auf PIK3CA-Mutationen untersucht und 112 Patienten schliesslich randomisiert. Danach musste die Studie vor Rekrutierung der geplanten 185 Betroffenen aus finanziellen Gründen frühzeitig geschlossen werden.

Die Patientencharakteristik der beiden Studienarme war nicht ausbalanciert; im Vergleich zum Plazebo-Arm waren im ASS-Arm mehr ältere Patienten, häufiger rechtsseitige Primären, doppelt so vielen G3-Tumoren und doppelt so häufig eine perineurale Invasion. Das Risiko für einen Krankheitsprogress wurde mit der ASS-Gabe um 43% reduziert (HR: 0,57; 95%-KI: 0,27–1,22;  $p = 0,11$ ). Nach 3 Jahren lebten 88,3 versus 82,4% und nach 5 Jahren 86,5 versus 72,9% der Patienten krankheitsfrei. Das Rezidivrisiko wurde um 51% (HR: 0,49; 95%-KI: 0,21–1,19;  $p = 0,089$ ) und das Risiko zu versterben um 29% gesenkt (HR: 0,71; 95%-KI: 0,23–2,13;  $p = 0,3$ ). Auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht worden sei, solle die adjuvante ASS-Gabe individuell in Erwägung gezogen werden, so das Fazit der Autoren.

#### **Magermasse-adaptierte Oxaliplatin-Dosis verringert Neurotoxizität**

Die finalen Ergebnisse der französischen Phase-II-Studie LEANOX zeigen, dass die Anpassung der Oxaliplatin-Dosis an die fettfreie Körpermasse (Magermasse) die Lebensqualität von Patienten verbessern kann (4). Die Oxaliplatin-induzierte periphere Neuropathie ist eine dosislimitierende Toxizität und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten. In LEANOX wurde untersucht, ob eine Anpassung der Dosierung an die Magermasse der Patienten diese Nebenwirkung reduzieren könnte, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Als optimale Dosierung wurden 3,09 mg Oxaliplatin/kg Magermasse angenommen. Randomisiert wurden Patienten konventionell entsprechend der Körperoberfläche mit 85 mg/m<sup>2</sup> ( $n = 64$ ) oder entsprechend der Magermasse mit 3,09 mg/kg Oxaliplatin ( $n = 63$ ) behandelt. Während der ersten sechs Zyklen der Chemotherapie blieben 42,1% der konventionell behandelten versus 67,2% der Patienten mit angepasster Dosis ohne

Neurotoxizität Grad  $\geq 2$ . Mit einer Hazard Ratio von 0,53 (95%-KI: 0,34–0,84;  $p = 0,01$ ) erreichte die Studie ihren primären Endpunkt. Das rückfallfreie Überleben (RFS) (HR: 1,05; 95%-KI: 0,54–2,06) und das OS (HR: 1,20; 95%-KI: 0,36–3,92) in den randomisierten Studienarmen waren mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38,6 Monaten vergleichbar. Während sich mit den beiden Fragebögen EQ5D und QLQ C30 keine Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildeten, zeigte sich im QLQ CIPN20 ein signifikanter Unterschied bezüglich der chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathie zugunsten der angepassten Oxaliplatin-dosis ( $p = 0,03$ ).

#### **Magen- und Speiseröhrenkarzinom**

##### **Präoperative Chemoradiotherapie nicht zielführend**

Für die Therapie des resektablen Magenkarzinoms wurde in der randomisierten Phase-III-Studie TOPGEAR die perioperative Chemotherapie mit oder ohne präoperative Chemoradiotherapie untersucht (5). Die Hypothese war, dass durch die zusätzliche präoperative Chemoradiotherapie das OS im Vergleich zur alleinigen perioperativen Chemotherapie verlängert werden kann. Patienten mit einem resektablen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium IB-IIIc, T3–T4 und/oder Lymphknotenpositiver Erkrankung erhielten im experimentellen Arm präoperativ zwei Zyklen ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) oder drei Zyklen FLOT (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel), gefolgt von 45 Gy plus 5-FU sowie nach der Operation drei Zyklen ECF oder vier Zyklen FLOT. Im Kontrollarm wurden Patienten perioperativ mit jeweils drei Zyklen ECF oder vier Zyklen FLOT behandelt. Als primärer Studienendpunkt wurde das OS gewählt.

Von 286 in den experimentellen Arm randomisierten Patienten erhielten 94,4% die präoperative Chemotherapie, 84,3% wurden operiert und 56% erhielten postoperativ eine Chemotherapie. Im Kontrollarm wurden 91,3% der Betroffenen mit der ersten Chemotherapie behandelt, 88,9% wurden operiert und 66% erhielten die postoperative Chemotherapie.

pie. Eine pCR wurde bei 16,8 versus 8,0% der Erkrankten erreicht ( $p < 0,0001$ ). Das OS unterschied sich mit median 46,4 versus 49,4 Monaten und 3- bzw. 5-Jahres-OS-Raten von 55,1 versus 57,7% sowie 44,4 versus 45,7% nicht signifikant (HR: 1,05; 95%-KI: 0,83–1,31;  $p = 0,70$ ). Auch das PFS war mit median 31,4 versus 31,8 Monaten vergleichbar (HR: 0,98; 95%-KI: 0,79–1,22;  $p = 0,86$ ). Die Toxizität wurde durch die präoperative Chemoradiotherapie nicht erhöht.

### Hinweise auf Nutzen von FLOT plus Nivolumab

Auch die IKF-AIO-Moonlight-Studie erreichte ihren Studienendpunkt nicht, gab aber Hinweise auf bessere Kombinationspartner (6). Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs wurden in der 4-armigen akademischen Studie mit mFOLFOX plus Nivolumab plus Ipilimumab (Arm A;  $n = 90$ ), auch in sequenziel-

ler Reihung (Arm A2;  $n = 60$ ), mFOLFOX (Arm B;  $n = 60$ ) oder FLOT plus Nivolumab (Arm C;  $n = 52$ ) behandelt. Das PFS der Arme A und B war mit median 5,8 versus 6,6 Monaten nicht verschieden ( $p = 0,734$ ). Auch bei einem PD-L1 CPS  $\geq 1$  betrug das mediane PFS 5,4 versus 6,1 Monate ( $p = 0,498$ ). Das OS lag bei 10,1 (Arm A) versus 12,5 Monaten (Arm B) ( $p = 0,825$ ) und bei auf PD-L1 CPS  $\geq 1$  selektierten Patienten bei 9,2 versus 12,5 Monaten ( $p = 0,756$ ). Mit FLOT plus Nivolumab wurde ein medianes PFS von 7,0 Monaten und ein medianes OS von 14,6 Monaten erreicht. Die Ansprechraten lagen bei Arm A, B und C zwischen 46 und 56%. Die sequenzielle Therapie (Arm A2) zeigte einen insgesamt schlechteren Therapieerfolg.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  waren in den Armen A und C mit 74 bzw. 67% am höchsten und lagen in Arm A2 und B bei 45%. Aufgrund kleiner Patientenzahlen müssen die Ergebnisse der Studie kritisch interpretiert werden, bemerkten die Autoren. Sie gäben

aber Hinweise auf die Machbarkeit der Kombination von FLOT mit Nivolumab und eine möglicherweise verbesserte Wirksamkeit dieses Regimes. ■

Ine Schmale

### Referenzen:

- Llovet J et al.: Transarterial Chemoembolization (TACE) With or Without Lenvatinib (len) + Pembrolizumab (pembro) for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma (HCC): Phase 3 LEAP-012 Study. ESMO 2024, Abstr. #LBA3.
- Chalabi M et al.: LBA24 - Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced MMR-deficient colon cancer: 3-year disease-free survival from NICHE-2. ESMO 2024, Abstr. #LBA24.
- Güller U et al.: Adjuvant aspirin treatment in PIK3CA mutated colon cancer patients: The phase III, prospective-randomized placebo-controlled multicenter SAKK 41/13 trial. ESMO 2024, Abstr. #5120.
- Assenat E et al.: Impact of lean body mass-based oxaliplatin dosage on neurotoxicity in adjuvant treatment of stage III colorectal cancer: Final results of the phase II randomized multicenter LEANOX trial. ESMO 2024, Abstr. #5070.
- Leong T et al.: A randomized phase III trial of perioperative chemotherapy (periop CT) with or without preoperative chemoradiotherapy (preop CRT) for resectable gastric cancer (AGITG TOPGEAR): final results from an intergroup trial of AGITG, TROG, EORTC and CCTG. ESMO 2024, Abstr. #LBA58.
- Lorenzen S et al.: Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab vs FLOT plus Nivolumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction – Final Results of the IKF-AIO-Moonlight trial. ESMO 2024, Abstr. #LBA59.