

## Fortschritte durch zielgerichtete Therapien

# Verbesserte Therapiekonzepte beim Magenkarzinom

Beim Magenkarzinom sind die Therapiemöglichkeit limitiert, vor allem im fortgeschrittenen Stadium. Priv.-Doz. Dr. Sylvie Lorenzen, Klinikum rechts der Isar, München, sprach auf dem Deutschen Krebskongress über Verbesserungen der Prognose von Magenkarzinompatienten durch zielgerichtete Therapien.

Bisher haben sich beim Magenkarzinom die meisten Zielstrukturen als nicht geeignet erwiesen. In Phase-III-Studien wurde mit EGFR-, mTOR- und c-MET-gerichteten Therapien kein Wirksamkeitsvorteil gezeigt. Eine positive Studie mit Trastuzumab beim HER2-positiven Tumor steht 4 negativen Studien mit Lapatinib, Pertuzumab und T-DM1 gegenüber.

Mit PD-1-gerichteten Therapien wurde in der letzten Therapielinie mit Nivolumab ein positives Ergebnis erreicht, in der Studie Keynote 059 hat Pembrolizumab bei stark vorbehandelten Patienten ( $\geq$  zwei Vortherapien) mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (ÖGÜ) in der Zweitlinientherapie den primären Wirksamkeits-Endpunkt – die objektive Remissionsrate nach RECIST 1.1 – erreicht.

Als erfolgreiche Strategie zeigt die VEGF-gerichtete Therapie mit zwei positiven Studien zu Ramucirumab und einer positiven Studie zu Apatinib eine gewisse Konsistenz. Mit Bevacizumab war eine Phase-III-Studie in der ersten Therapielinie allerdings negativ. Etabliert haben sich in der Behandlung des Magenkarzinoms die HER2- und VEGF-gerichtete Therapien.

Bezüglich des Nutzens der Trastuzumab-Therapie wurde die Abhängigkeit von molekularpathologischen Faktoren untersucht (1). Eine sehr hohe HER2-Expression sowie die HER2-Expression in Verbindung mit RTK/RAS/PI3K-Wildtyp gingen laut dieser Untersuchung mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) einher. Bisher ist nur Trastuzumab für die Behandlung des HER2-positiven Magenkarzinoms zugelassen. Eine Studie mit zusätzlicher Pertuzumab-Gabe weist auf einen möglichen Nutzen der zwei synergistischen Anti-HER2-Antikörper hin (2). In einer AIO-Studie wird daher FLOT  $\pm$  Trastuzumab + Pertuzumab und in einer EORTC-Studie XP plus Trastuzumab mit/ohne Pertuzumab geprüft.

Eine Verbesserung der Wirksamkeit einer Chemotherapie wurde über die Kombination mit Ramucirumab erreicht, wie in der RAINBOW-Studie zur Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms gezeigt (3). Bei HER2-negativen Patienten reduzierte Ramucirumab zusätzlich zur Chemotherapie in der Erstlinientherapie (RAINFALL-Studie) das Risiko für einen Progress, hatte aber keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) (4).

### Immuntherapien als neue Option?

Mögliche Verbesserungen der Therapie des Magenkarzinoms wird sich durch die Checkpoint-Blockade erhofft. Bisher wurden in der einarmigen, offen, multizentrischen Phase-II-Studie KEYNOTE 059 vielversprechende Daten zur Therapie mit Pembrolizumab gezeigt (5). Die Studie gab zudem Hinweise auf einen prädiktiven Wert der T-Zell-Infiltration für das Ansprechen von Pembrolizumab.

Mit Nivolumab wurden gute Ergebnisse in der asiatischen Phase-III-Studie ATTRACTON-2 (6) und der Phase-II-Studie CheckMate 032 (7) gesehen. In der ATTRACTION-2-Studie wurde ein signifikanter OS-Vorteil für die Behandlung mit Nivolumab in der dritten Therapielinie gegenüber Placebo gezeigt (Hazard Ratio [HR] 0,62; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,50–0,76). In der westlichen Population wurde mit Nivolumab ein Überlebensvorteil sowohl bei Tumoren mit hoher als auch niedriger Mikrosatelliteninstabilität beobachtet (6).

Neue Studien untersuchen nun die Chemotherapie-freie Antikörper-Therapie, wie beispielsweise die Kombination von Ramucirumab plus Durvalumab (8). In einer Zwischenanalyse einer Multikohortenstudie wurde die Tumorreduktion bei 11 von 29 Patienten

(38 %) nachgewiesen. Mit Ramucirumab plus Pembrolizumab sprachen in einer Phase-I-Studie 25 % der eingeschlossenen 28 Patienten auf die Kombination an, mit einer medianen Dauer der Remissionen von 10 Monaten (9).

### Toxizitätsprobleme bei älteren Patienten

Prof. Ralf Hofheinz, Universitätsmedizin Mannheim, ergänzte in seinem Vortrag zur individualisierten Therapie beim Magenkarzinom den Patientenaspekt. Nicht vergessen werden darf der Einbezug des Sicherheitsprofils in die Therapieentscheidung. Wird mit einer Triplet-Therapie wie das FLOT-Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel, alle zwei Wochen) eine bessere Wirksamkeit erreicht, so darf dies nicht auf Kosten der Lebensqualität der palliativ behandelten Patienten gehen. Hofheinz: „Brauchen wir FLOT wirklich? Es ist zwar etwas effektiver als eine Doublette, aber wir haben auch mehr Nebenwirkungen.“ Vor allem bei älteren Patienten sollte der Aspekt der Komorbiditäten und die Erhaltung der Lebensqualität unter Therapie eine wesentliche Rolle spielen. „Also nicht zu viel wollen“, mahnte Hofheinz. Unter Umständen kommt sogar eine Monotherapie mit Ramucirumab infrage, wenn eine Chemotherapie – aus welchen Gründen auch immer – nicht infrage kommt.

Dr. Ine Schmale, Westerbürg

### Literatur

1. Janjigian YY et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018; 8: 49–58.
2. Taberero J et al. Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a phase III study (JACOB). *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 5): Abstract 6160.
3. Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014.
4. Fuchs CS et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus capecitabine or 5FU with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *ASCO GI* 2018, Abstract 5.

5. Fuchs CS et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(5): e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013 Published online March 15, 2018.
  6. Kang YK et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–2471.
  7. Ott P et al. Nivolumab in patients with advanced chemotherapy-refractory esophagogastric cancer according to microsatellite instability status: CheckMate 032. *ESMO* 2017, Abstract 674P.
  8. Bang YJ et al. Interim safety and clinical activity in patients with locally advanced and unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma from a multicohort phase I study of ramucirumab plus durvalumab. *ASCO GI* 2018, Abstract 92.
  9. Chau I et al. Safety and antitumor activity of ramucirumab plus pembrolizumab in treatment naive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Preliminary results from a multi-disease phase I study. *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl 4S): Abstract 101.
- Quelle:** 33. Deutscher Krebskongress (DKK) 2018 vom 21. bis 23. Februar 2018, Berlin.