

ASCO-GI, Gastrointestinal Cancers Symposium, Jänner 2020, San Francisco
Highlights vom ASCO-GI



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerald Prager, Dr. Hossein Taghizadeh



Kolorektalkarzinom

- ▶ **Primärtumorresektion:** Bei asymptomatischen Kolorektalkarzinompatienten mit synchronen, nicht resektablen Metastasen ist von einer Primärtumorresektion abzuraten.
- ▶ **„Immunoscore“:** Patienten mit einem hohen Immunoscore (gemessen an der tumoralen T-Zell-Dichte) profitieren von einem besseren krankheitsfreien Überleben unter sechsmonatiger Therapie mit mFOLFOX6.

Pankreaskarzinom

- ▶ **Microenvironment:** Die Idee, den hohen Hyaluronsäureanteil im Tumorstroma des Pankreaskarzinoms zu reduzieren und dadurch die Permeabilität für Zytostatika zu erhöhen, hat sich in einer Phase-III-Studie leider nicht bewährt.
- ▶ **Immunmodulation:** Der immuntherapeutische Ansatz der Aktivierung tumoraler T-Zellen durch pegyliertes Interleukin-10 war in einer Phase-III-Studie beim Pankreaskarzinom leider nicht erfolgreich.

Hepatozelluläres Karzinom

- ▶ **Neuer Goldstandard:** Mehr als 10 Jahre nach der Etablierung von Sorafenib als Erstlinientherapie fortgeschrittener hepatozellulärer Karzinome in der SHARP-Studie (NEJM 2008) zeichnet sich ein neuer Goldstandard ab, nämlich die Kombination aus Immuntherapie plus Antiangiogenese mit Atezolizumab + Bevacizumab.



Gastrointestinal Cancers Symposium 2020

Highlights vom ASCO-GI

Kolorektalkarzinom

Indikation zur Primärtumorresektion?

Die japanische iPACS-Studie (JCOG1007 UMIN000008147) ging der Frage nach, ob die Primärtumorresektion mit anschließender systemischer Chemotherapie (Interventionsarm) das Überleben von asymptomatischen Patienten mit Kolorektalkarzinom und synchronen, nicht resektablen Metastasen im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie (Kontrollarm) verbessert¹. Die PatientInnen wurden 1:1 randomisiert. Durch die chirurgische Resektion des Primärtumors verbesserte sich weder das Gesamtüberleben (25,9 Monate im Interventionsarm vs. 26,7 Monate im Kontrollarm) noch das progressionsfreie Überleben (10,4 Monate im Interventionsarm vs. 12,1 Monate im Kontrollarm). Darüber hinaus starben

drei Patienten in der Studie an den postoperativen Komplikationen der Primärtumorresektion. Somit ist von einer Primärtumorresektion bei asymptomatischen Patienten mit Kolorektalkarzinom und synchronen, nicht resektablen Metastasen klar abzuraten.

IDEA – Stellenwert des Immunoscores

In der wichtigen klinischen Phase-III-Studie IDEA (NCT00958737) im adjuvanten Setting des Kolorektalkarzinoms im Stadium III wurde – abgesehen von der Frage der Dauer der adjuvanten Chemotherapie – der prognostische und prädiktive Wert des Immunoscores (IS) in der mFOLFOX6-Subgruppe untersucht (NCT03422601)^{2,3}. Insgesamt wurden 1.200 PatientInnen, die mit mFOLFOX6 behandelt wurden, eingeschlossen: 593 PatientInnen erhielten 3 Monate und 607 PatientInnen 6

Monate mFOLFOX6. In den Immunoscore flossen folgende Faktoren ein: die CD3+ Dichte und die CD8+ Dichte im Tumor und im „invasive margin“ (Grenzstreifen zwischen den gesunden und den malignen Zellen). Es wurden drei Immunoscores beschrieben: Low IS, Intermediate IS und High IS. PatientInnen mit einem Low IS hatten ein höheres Risiko für Rezidive (HR = 1,60; 95 % KI = 1,27–2,01; p < 0,0001). Die Rate des krankheitsfreien Überlebens (disease-free survival – DFS) war bei PatientInnen mit Intermediate und High IS, die mit mFOLFOX6 über 6 Monate behandelt wurden, signifikant höher als bei Patienten mit dreimonatiger Behandlung (HR = 0,528; 95 % KI = 0,372–0,750; p = 0,0004). PatientInnen mit einem Low IS hatten keinen signifikanten Benefit durch eine Behandlungsdauer von 6 Monaten mit mFOLFOX6 (HR = 0,836; p = 0,269).



Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr.
Gerald Prager



Dr. med. univ.
Hossein Taghizadeh

Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere
Medizin I, Medizinische Universität Wien

Pankreaskarzinom

Auf dem Gebiet des Pankreaskarzinoms gab es keinen großen Durchbruch bzw. practice changing data.

Modifikation des Tumormikroenvironments

Pegvorhyaluronidase alfa (PEGPH 20) ist eine pegylierte rekombinante humane Hyaluronidase, die das Hyaluronan, welches im Tumor-Mikroenvironment des duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC = pancreatic ductal adenocarcinoma) vorkommt, zersetzen kann. Die Wirksamkeit von PEGPH 20 wurde bereits in einer Phase-II-Studie getestet, die insgesamt vielversprechend erschien. Basierend auf dieser Studie wurde eine klinische Phase-III-Studie initiiert³:

In der klinischen Phase-III-Studie HALO 109-301 (NCT02715804) wurden über 490 PatientInnen mit einem unbehandelten metastasierten PDAC eingeschlossen und 2:1 für folgende zwei Studienarme randomisiert: Gemcitabin + Nab-Paclitaxel + PEGPH 20 (Interventionsarm) vs. Gemcitabin + Nab-Paclitaxel + Placebo (Kontrollarm). Das mediane Gesamtüberleben als primäres Studienziel betrug 11,2 Monate im Kontrollarm vs. 11,5 Monate im Placeboarm (HR = 1,00; 95 % KI = 0,80–1,27; p = 0,97). Das progressionsfreie Überleben als sekundärer Endpunkt zeigte mit 7,1 Monaten in beiden Studienarmen ebenfalls keinen Unterschied.

Immunmodulation mit pegyliertem Interleukin-10

Eine weitere Studie im Bereich des Pankreaskarzinoms untersuchte die antitumorale Wirksamkeit von Pegilodecakin, welches die pegylierte Form von Interleukin-10 darstellt. In dieser klinischen open-label Phase-III-Studie (SEQUOIA; NCT02923921) wurden über 500 PatientInnen mit einem metastasierten PDAC eingeschlossen, die unter einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie progressiv waren⁴. Über 90 % der PatientInnen

hatten Gemcitabine + Nab-Paclitaxel in der Erstlinie erhalten. Diese PatientInnen wurden 1:1 für folgende zwei Studienarme randomisiert: 12 Zyklen FOLFOX + Pegilodecakin vs. 12 Zyklen FOLFOX alleine. Das mediane Gesamtüberleben zeigte keinen Unterschied zwischen den Studienarmen: 5,8 Monate unter FOLFOX + Pegilodecakin vs. 6,3 Monate unter FOLFOX alleine (HR = 1,045; 95 % KI = 0,863–1,265; p = 0,6565). Das progressionsfreie Überleben betrug in beiden Armen 2,1 Monate.

Hepatozelluläres Karzinom

Neuer Goldstandard: Atezolizumab + Bevacizumab

Im Gegensatz zum Pankreaskarzinom gab es auf dem Gebiet des hepatozellulären Karzinoms (HCC) eine sehr interessante Studie, die practice changing ist: In der klinischen Phase-III-Studie IMbrave150 (NCT03434379) wurde die Kombination aus den zwei Antikörpern Atezolizumab und Bevacizumab (Interventionsarm) gegen Sorafenib als etablierte Erstlinientherapie bei ca. 500 PatientInnen mit nicht-resektablem HCC getestet⁵. Im Verhältnis 2:1 wurden die PatientInnen entweder mit Atezolizumab + Bevacizumab oder mit Sorafenib behandelt. Während die PatientInnen im Sorafenib-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 13,2 Monaten erzielten, war der Median des Gesamtüberlebens unter Atezolizumab + Bevacizumab zum Zeitpunkt der Studiauswertung noch nicht erreicht. Die Kombinationstherapie Atezolizumab + Bevacizumab senkte das Mortalitätsrisiko gegenüber Sorafenib signifikant um 42 % (HR = 0,58; p = 0,0006). Auch das progressionsfreie Überleben war unter den zwei Antikörpern mit median 6,8 vs. 4,3 Monate signifikant besser als mit Sorafenib (HR = 0,59; p < 0,0001). Im Interventionsarm war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität mit 11,2 Monaten deutlich länger als unter Sorafenib

mit 3,6 Monaten (HR = 0,63).

Zusammenfassend war die Kombination aus Atezolizumab + Bevacizumab der Therapie mit Sorafenib sowohl im Gesamtüberleben, im progressionsfreien Überleben als auch in der Lebensqualität deutlich überlegen. Somit wird in Zukunft die Kombination aus Atezolizumab + Bevacizumab bei PatientInnen mit einem nicht-resezierbaren HCC der neue Goldstandard in der Erstlinientherapie sein.

Fazit

Zwei Phase-III-Studien (HALO 109-301 und SEQUOIA) beim Pankreaskarzinom mit neuen therapeutischen Ansätzen waren negativ und konnten somit keinen Durchbruch erzielen. In der wichtigen Phase-III-Studie IMbrave150 konnte beim nicht resektablen hepatozellulären Karzinom klar gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Atezolizumab + Bevacizumab der Anwendung mit Sorafenib überlegen ist und somit in Zukunft die Erstlinientherapie der Wahl darstellen wird. Der Immunoscore beim Kolorektalkarzinom ist ein nützliches Werkzeug, um besser einschätzen und beurteilen zu können, welche PatientInnen-Subgruppen von 3 oder 6 Monaten mFOLFOX6 profitieren könnten. Die iPACS-Studie zeigte, dass eine Primärtumorresektion bei asymptomatischen Patienten mit Kolorektalkarzinom und synchronen, nicht resektablen Metastasen nicht sinnvoll ist und nicht durchgeführt werden sollte. ■

¹ Kanemitsu Y et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (IPACS). *J Clin Oncol* 2020; 38 (4, suppl): 7

² André T et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15): 1469–1477

³ Pages F et al. Validation of the Immunoscore prognostic value in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France cohort study (PRODIGE-GERCOR). *J Clin Oncol* 2019; 37 (15, suppl): 3513

⁴ Hecht JR et al. Randomized Phase III Study of FOLFOX Alone and with Pegilodecakin as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer (SEQUOIA). *J Clin Oncol* 2020; 38 (4, suppl): 637

⁵ Finn RS et al. IMbrave150: A randomized phase III study of IL atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15, suppl): TPS4141