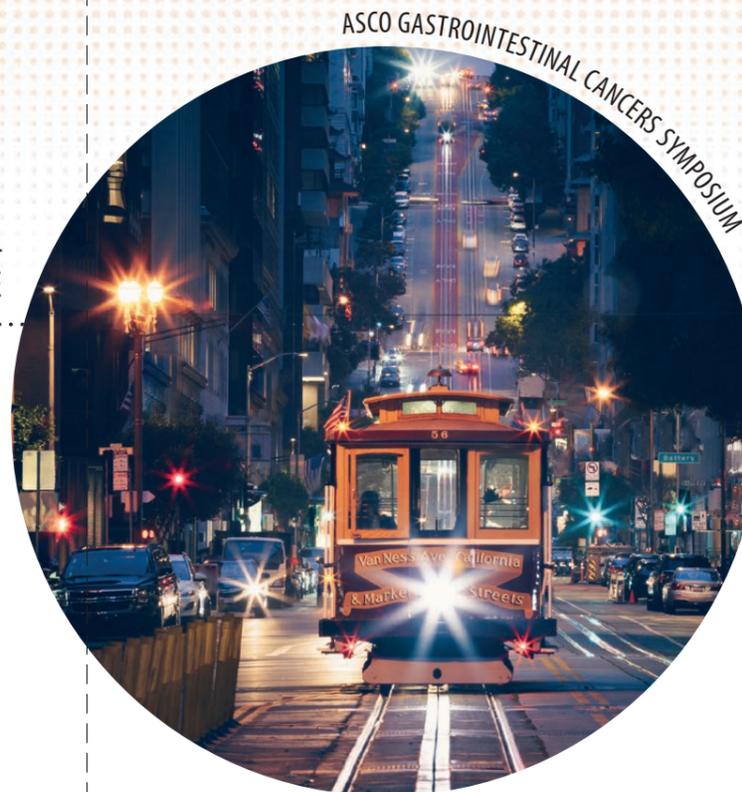


HIGHLIGHTS DES ASCO GI 2024

18.–20.01.2024
SAN FRANCISCO UND ONLINE



Auch dieses Jahr wurden bei ASCO GI 2024 viele neue Daten präsentiert, insbesondere standen die Immuntherapien und die zirkulierende freie DNA als Liquid Biopsy im Vordergrund.



DR. IN THERESA LENTNER, BSc
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten



PRIV.-DOZ. DR. HOSSEIN
TAGHIZADEH, PhD, MSc
Onkologie – Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten

Indikation: Magenkarzinom

KEYNOTE-585

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-585 untersuchte die Wirksamkeit der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie basierend auf Fluoropyrimidin und Platin bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem resektablem Magen- oder Speiseröhrenkrebs. In einer separaten Kohorte wurde Pembrolizumab in Kombination mit dem derzeitigen Standard-Chemotherapieregime FLOT untersucht. Das FLOT-Regime selbst – bestehend aus 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (Taxan) – wurde als perioperative Therapie für Karzinome des Magens (GC) und des Gastroösophagealen Übergangs (GEJC) nach der in Deutschland durchgeführten Phase-II/III-Studie FLOT4 mit einer pathologischen Komplettremissionsrate (pCR) von 16% etabliert.¹

Ergebnisse: Insgesamt 203 Patient:innen wurden mit FLOT behandelt: 100 erhielten Pembrolizumab plus FLOT (Experimentalarm) und 103 Placebo plus FLOT (Kontrollarm). Die Patient:innen hatten unterschiedliche Krankheitsstadien, größtenteils ein cT3-Stadium (79%) und eine N+ Erkrankung (69%). Die R0-Resektionsrate lag bei etwa 80% in beiden Gruppen.

Die pCR betrug 17,0% im Experimentalarm und 6,8% im Kontrollarm. Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) wurde im Experimentalarm nicht erreicht, und in der Placebo-Gruppe lag es bei 30,9 Monaten (22,8-NR) (HR 0,79; 95%-KI, 0,52–1,22). Die 24-Monats-Überlebensraten (OS) lagen bei 66% bzw. 57%. Das mediane OS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (HR 1,04; 95%-KI, 0,66–1,66). Die 24-Monats-OS-Raten lagen bei 72% bzw. 73%.

Fazit: KEYNOTE-585 und auch die weiter unten beschriebene MATTERHORN-Studie signalisieren, dass die Immuntherapie bis zu einem gewissen Grad eine Wirksamkeit im perioperativen Setting hat. Da es jedoch die KEYNOTE-585 nicht geschafft hat, die erhöhte pCR in ein signifikant verbessertes EFS oder OS zu übersetzen, spielt die Immunchemotherapie im gegenwärtigen klinischen Alltag derzeit keine Rolle. Das FLOT-Regime bleibt der Goldstandard für die perioperative Therapie des Magenkarzinoms.

Quelle: Al-Batran SE et al., JCO 2024; 42(Suppl. 3):Abstr. 247
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.247

MATTERHORN

Die globale 1:1 randomisierte Phase-III-Studie MATTERHORN untersuchte im Experimentalarm die perioperative Chemotherapie mit FLOT in Kombination mit Durvalumab mit dem Kontrollarm FLOT + Placebo bei Patient:innen mit resektablem GC/GEJC. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Studie KEYNOTE-585 wurde als Chemotherapieregime ausschließlich FLOT verwendet. Der primäre Endpunkt ist das ereignisfreie Überleben (EFS). Eine Zwischenanalyse hatte bereits eine signifikante Verbesserung der pCR mit Durvalumab + FLOT ergeben: In der Gesamtkohorte lag die pCR im Experimentalarm mit 19% signifikant höher als im Kontrollarm.

Daten-Update: Im Rahmen des ASCO GI 2024 wurden nun in einer Untergruppenanalyse pCR-Raten in verschiedenen Regionen und Ländern bewertet. Von den weltweit 948 randomisierten Patient:innen befanden sich 180 in Asien. Die pCR-Ergebnisse mit FLOT in Asien entsprachen den globalen Ergebnissen. In allen Regionen (Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika) waren die pCR-Raten mit Durvalumab + FLOT im Vergleich zu FLOT alleine verbessert. Die pCR-Rate mit FLOT allein in der deutschen Untergruppe (13%; 95%-KI, 6,1–23,0) war ähnlich hoch wie die mit FLOT in der FLOT4-Studie. Jedoch verbesserte sich die pCR durch die Zugabe von Durvalumab zu FLOT auf 30% in der deutschen Kohorte. Auch in Asien, Nordamerika und Südamerika betrug die Differenz in der pCR zwischen beiden Armen mindestens 10% zugunsten des Experimentalarms mit FLOT + Durvalumab. Die Daten zum ereignisfreien Überleben (EFS) und zum Gesamtüberleben (OS) sind noch ausständig.

Fazit: Solange die Daten zu EFS und OS ausständig sind, bleibt das FLOT-Regime der Goldstandard für die perioperative Therapie des Magenkarzinoms.

Quelle: Janjigian Y et al., JCO 2024; 42(Suppl. 3):LBA246
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA246

SKYSCRAPER-08

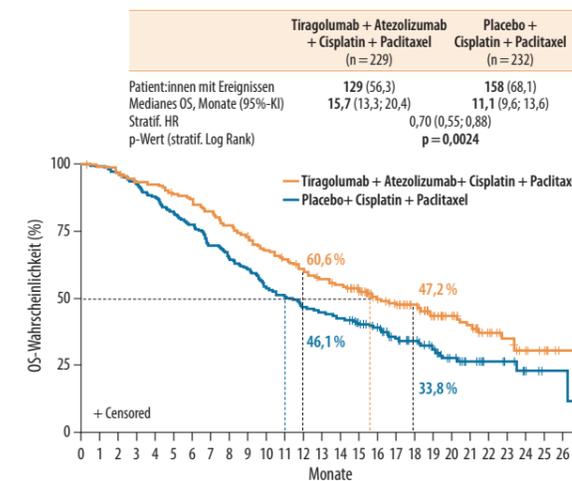
Die asiatische Phase-III-Studie SKYSCRAPER-08 untersuchte die Kombination von Tiragolumab (Anti-TIGIT) + Atezolizumab (Anti-PD-L1) mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC). Insgesamt wurden 461 Patient:innen 1:1 randomisiert entweder der Kombination von Tiragolumab + Atezolizumab mit Chemotherapie oder Chemotherapie + Placebo zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie ist das PFS und das OS, die von einer unabhängigen Prüfstelle bewertet werden.

Ergebnisse: Das PFS für die Behandlungsgruppe mit Tiragolumab + Atezolizumab mit Chemotherapie lag bei 6,2 Monaten, im Vergleich dazu lag das PFS im Chemotherapie-Arm bei 5,4 Monaten. Auch das OS war in der Behandlungsgruppe mit 15,7 Monaten im Vergleich zu 11,1 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe signifikant länger. (Abb. 1) Es gab jedoch auch Grad-5-Toxizitäten nach CTCAE (Todesfälle im Zusammenhang mit den Behandlungen), die im Behandlungsarm mit Tiragolumab + Atezolizumab mit Chemotherapie mit 2,6% deutlich höher lag als unter Chemotherapie allein mit 0,9%.

Fazit: Die Studie zeigt, dass Tiragolumab + Atezolizumab mit Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in Bezug auf PFS und OS bietet. Jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass die Tiragolumab + Atezolizumab mit Chemotherapie sehr toxisch zu sein scheint. Davon abgesehen war der Kontrollarm mit Chemotherapie ohne Immuntherapie, sodass unklar ist, was der Beitrag vom TIGIT-Antikörper Tiragolumab zum klinischen Benefit war. Diese Studie hat derzeit keine klinische Relevanz in Österreich.

Quelle: Hsu CH et al., JCO 2024; 42(Suppl.3):Abstr. 245
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.245

Abb. 1: SKYSCRAPER-08: primärer Endpunkt Gesamtüberleben



Modifiziert nach: Hsu CH et al., presented at ASCO GI 2024

Indikation: Kolorektalkarzinom

CheckMate-8HW

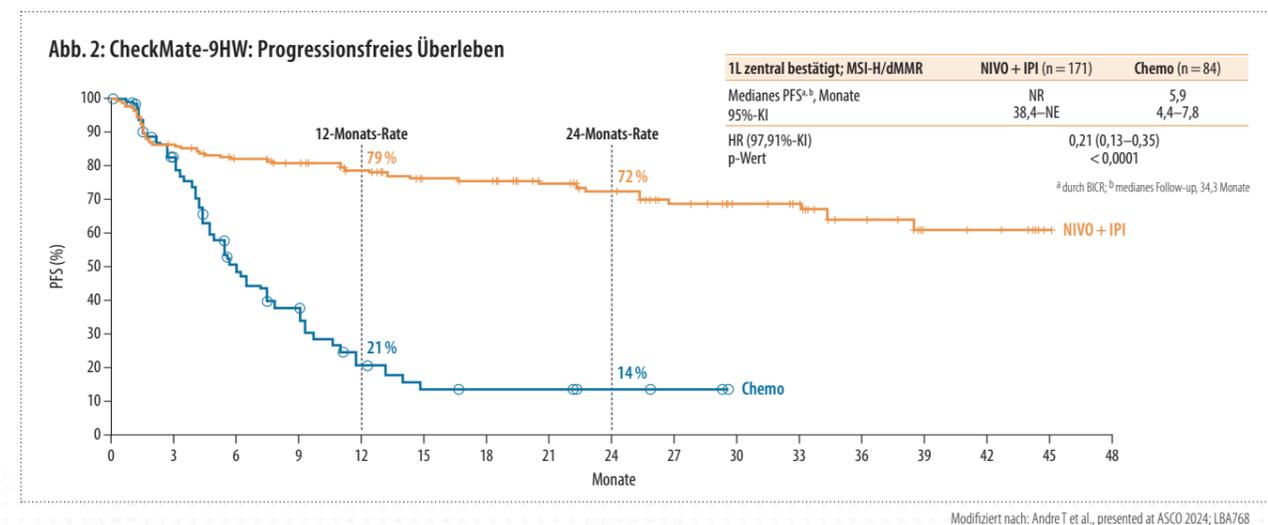
Bei Patient:innen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) und hoher Mikrosatelliteninstabilität Mismatch-Repair-Defizienz (MSI-H/dMMR) ist das Ansprechen von Standard-Chemotherapien und zielgerichteten Therapien schlecht. Basierend auf der Phase-II-Studie CheckMate-142 sind in vielen Ländern für vorbehandelte Patient:innen mit MSI-H/dMMR mCRC bereits Nivolumab (Nivo) + Ipilimumab (Ipi) zugelassen. CheckMate-8HW ist neben KEYNOTE-177 die zweite Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Immuntherapie bei Patient:innen mit MSI-H/dMMR mCRC im palliativen Erstliniensetting untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 839 Patient:innen mit zuvor unbehandeltem mCRC im Verhältnis 2:2:1 randomisiert und erhielten eines von drei Behandlungsschemata: Nivolumab plus Ipilimumab, Nivolumab allein oder eine Therapie nach Wahl des Behandlers (Investigators Choice), d.h. Chemotherapie +/- Bevacizumab/Cetuximab. Die Behandlungen wurden in allen Gruppen fortgesetzt, bis die Krankheit fortschritt oder die Toxizität inakzeptabel wurde oder für maximal 2 Jahre in den Gruppen mit Nivo ± Ipi. Primärer, dualer Endpunkt waren das PFS für Nivo + Ipi im Vergleich zur Chemotherapie +/- Bevacizumab/Cetuximab in der Erstlinienbehandlung und Nivo + Ipi im Vergleich zu Nivo allein für alle Therapielinien. In der Erstlinienbehandlung wurden 303 Patient:innen randomisiert und erhielten entweder Nivo + Ipi (n = 202) oder eine Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Therapien (n = 101). Bei 171 Patient:innen im Nivo + Ipi-Arm und bei 84 Patient:innen im chemotherapiebasierten-Arm wurde der MSI-H/dMMR Status zentral bestätigt. Nach einer

medianen Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten waren 72 % der mit Nivo + Ipi behandelten Patient:innen und 14 % der mit Chemotherapie behandelten Patient:innen ohne Fortschreiten der Erkrankung am Leben. Nivo + Ipi verringerte bei diesen Patient:innen mit zentral bestätigtem MSI-H/dMMR mCRC das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung oder Tod um 79 % im Vergleich zu einer Chemotherapie ± Bevacizumab/Cetuximab (HR 0,21 [95%-KI 0,14–0,32]; p < 0,0001; Abb. 2). Ebenso konnte ein anhaltender PFS-Unterschied zwischen den Gruppen ab etwa 3 Monaten beobachtet werden. In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil wies Nivo + Ipi im Vergleich zur Chemotherapie weniger behandlungsbedingten Nebenwirkungen von Grad 3 bis 4 auf.

Fazit: Diese Ergebnisse der CheckMate-8HW-Studie sind Practice Changing für bisher unbehandelte Patient:innen mit MSI-H/dMMR mCRC. Zusätzliche Daten können dazu beitragen, den weiteren Nutzen der Kombination von Nivo + Ipi im Vergleich zu Nivo allein zu definieren und dabei helfen, die besten Behandlungsoptionen für Patient:innen zu wählen. Noch ausstehend sind jedoch die Ergebnisse des Vergleiches zwischen Nivo + Ipi vs. Nivo Mono, die auf die Frage eingehen, ob die IO-Kombination einer Mono-Immuntherapie bzgl. Effektivität und Nebenwirkungsprofil überlegen ist. Die CheckMate-8HW-Studie läuft derzeit weiter, um zum einen das PFS über alle Therapielinien hinweg zu untersuchen und zum anderen auch das Gesamtüberleben zu beobachten.

Quelle: Andre T et al., JCO 2024; 42(Suppl.3):LBA768
<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/230735>



BESPOKE CRC

Die prospektive Beobachtungsstudie BESPOKE CRC untersuchte die Verwendung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), um die Entscheidung über den Einsatz einer adjuvanten Therapie bei Patient:innen mit CRC im Stadium II und III möglicherweise zu evaluieren. Es wurden dabei zwei Kohorten eingeschlossen: eine Kohorte mit minimaler Resterkrankung (MRD), die 2–12 Wochen nach der Operation und vor der adjuvanten Chemotherapie getestet wurde (623 Patient:innen), und eine Überwachungskohorte, die mehr als 2 Wochen nach der adjuvanten Chemotherapie oder mehr als 12 Wochen nach einer Operation, die ohne eine adjuvante Chemotherapie observiert wurden (655 Patient:innen).

Ergebnisse: Von 295 auswertbaren Patient:innen waren 6,9 % (n = 9 von 130) der Patient:innen im Stadium II und 22,4 % (n = 37 von 165) der Patient:innen im Stadium III MRD-positiv, wie durch ctDNA ermittelt wurde. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MRD-Positivität und einem schlechteren krankheitsfreien Überleben (DFS) sowohl insgesamt (HR, 20,8; 95%-KI, 10,0–43,4, p < 0,0001) als auch innerhalb der einzelnen Untergruppen (Stadium II: HR 25,7; 95%-KI, 6,8–96,7; Stadium III: HR, 18,1; 95%-KI, 7,3–45,1). Das mediane DFS wurde bei den MRD-negativen Patient:innen nach der Operation nicht erreicht, gegenüber einem medianen DFS von 15,98 Monaten (Spanne 13,77–20,22) bei den MRD-positiven Patient:innen. Von den MRD-positiven Patient:innen hatten diejenigen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, ein längeres DFS als die Patient:innen

in der Beobachtungsgruppe (18,7 vs. 6,7; HR 3,9; 95%-KI, 1,3–11,5; p = 0,01). Im Vergleich dazu wurde in der MRD-negativen Gruppe kein Vorteil für das DFS durch eine adjuvante Chemotherapie beobachtet (HR 1,1; 95%-KI, 0,3–3,9; p = 0,89). Von den MRD+-Patient:innen hatten 39,1 % (18/46) 12 Wochen nach der Operation eine ctDNA-Clearance. Patient:innen mit ctDNA-Clearance hatten ein längeres DFS im Vergleich zu denen, die positiv blieben (medianes DFS: 24,2 vs. 13,8 Monate; HR 0,4, 95%-KI 0,1–1,0, p = 0,045), hatten jedoch ein schlechteres DFS als Patient:innen, die sowohl nach 4 als auch nach 12 Wochen ctDNA-negativ waren (HR 22,5, 95%-KI: 6,8–75,0, p < 0,0001). Bei 44,4 % (8/18) der Patient:innen mit ctDNA-Clearance trat ein Rezidiv auf. Die ctDNA zeigte sich positiv, noch bevor das Rezidiv radiologisch festgestellt wurde.

Fazit: Die BESPOKE-CRC-Studie untersuchte die Auswirkungen der mittels ctDNA nachgewiesenen minimalen Resterkrankung auf das Wiederauftreten der Krankheit bei Patient:innen mit Kolorektalkarzinom im Stadium II und III, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Eine MRD-Positivität war mit einem DFS verbunden. Eine ctDNA-Clearance nach 12 Wochen deutete auf ein verbessertes DFS hin. Es werden weitere prospektive, randomisierte Studien mit klaren Cut-off Werten für ctDNA benötigt, um eine ctDNA-gesteuerte adjuvante Therapie bei Patient:innen mit CRC im Stadium II/III zu etablieren.

Quelle: Kasi PM et al., JCO 2024; 42(Suppl.3):Abstr. 9
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.9

Health-related Quality of Life (HRQoL) in CodeBreak 300

Die CodeBreak-300-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der Sotorasib 960 mg (soto960) + Panitumumab und Sotorasib 240 mg (soto240) + Panitumumab versus Trifluridin/Tipiracil oder Regorafinib nach Wahl der Prüfer:innen bei Patient:innen mit chemorefraktärem KRAS G12C-mutiertem mCRC untersucht werden. Insgesamt wurden 160 Patient:innen inkludiert und im Verhältnis 1:1:1 auf Sotorasib 960 mg + Panitumumab (n = 53), Sotorasib 240 mg + Panitumumab (n = 53) oder Trifluridin/Tipiracil oder Regorafinib (n = 54) randomisiert. Die Patient:innen hatten zuvor keine Behandlung mit einem KRAS-G12C-Inhibitor erhalten. Der primäre Endpunkt war das PFS nach verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS für beide Sotorasib-Dosierungen. In einer weiterführenden Analyse wurden nun die Ergebnisse zur HRQoL in Form von Selbstberichten (Patient reported Outcomes, PROs) als sekundäre und explorative Endpunkte der CodeBreak-300-Studie berichtet.

Ergebnisse: PROs wurden von Studienbeginn an bis Woche 8 erhoben. Zu den PRO-Erhebungs-Instrumenten gehörten das Brief Fatigue Inventory, das Brief Pain Inventory und der 30-teilige Kernfragebogen zur Lebensqualität der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC QLQ-30). Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) wurde dann anhand von Kaplan-Meier-Diagrammen und Cox-Proportional-Hazard-Modellen bewertet. Die Compliance-

Raten waren hoch (> 83 %) und in den drei Behandlungsgruppen ähnlich. Bezüglich Müdigkeit, Schmerzen, der körperlichen Funktionsfähigkeit und des globalen Gesundheitszustandes (GHS)/QoL zeigten die beiden Sotorasib-Dosisgruppen einen Vorteil. Die 95%-Konfidenzintervalle deuten sogar auf eine Verbesserung der Schmerzen und der körperlichen Funktionsfähigkeit für beide Sotorasib-Dosierungsgruppen und eine Verbesserung des GHS/QoL für die Sotorasib 960mg-Panitumumab-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe hin. Mit einer Hazard Ratio < 1 wies die Zeit bis hin zur Verschlechterung auf einen Trend zu einer verzögerten Verschlechterung bei Patient:innen hin, die in beiden Sotorasib-Dosisgruppen behandelt wurden.

Fazit: Die Phase-III-Studie CodeBreak 300 zeigte, dass Sotorasib plus Panitumumab das PFS im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patient:innen mit refraktärem mCRC mit KRAS-G12C-Mutation verbessert. Bezüglich der Lebensqualität konnte nun gezeigt werden, dass beide Dosierungen von Sotorasib zu einer Verbesserung der HRQoL gegenüber der Kontrollgruppe führte. Zusätzlich zum verbesserten PFS liefern diese Ergebnisse weitere Belege für den Nutzen der Kombination Sotorasib + Panitumumab bei Patient:innen mit chemorefraktärem mCRC mit KRAS-G12C-Mutation. Diese zielgerichtete Therapie betrifft jedoch nur eine kleine Untergruppe von Patient:innen (KRAS-G12C-mutierte).

Quelle: Modest DP et al., JCO 2024; 42(Suppl.3):Abstr. 10
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.10

AGITG DYNAMIC

Eine adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom ist trotz des ungewissen Überlebensvorteils weit verbreitet. Zunehmend wird der Nachweis von ctDNA nach erfolgter Operation als möglicher Prognosemarker als Entscheidungsgrundlage für eine adjuvante Therapie in Betracht gezogen. Die multizentrische AGITG DYNAMIC-Rectal-Studie untersuchte Patient:innen mit Rektumkarzinom im Stadium T3-4 N0/N+ nach Abschluss einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und durchgeführter Operation mittels ctDNA-Test nach 4 und 7 Wochen. Die Patient:innen wurden anschließend 2:1 entweder der ärztlichen Standardbehandlung oder der durch den ctDNA-Test gesteuerten Behandlung randomisiert. Den ctDNA-positiven Patient:innen wurde eine viermonatige adjuvante Chemotherapie empfohlen; ctDNA-negative Patient:innen mit postoperativem N0-Status wurden nur observiert, und diejenigen mit N+-Status konnten nach Ermessen der Onkolog:innen beobachtet oder behandelt werden.

Ergebnisse: Von den insgesamt 230 Patient:innen hatten 20% vor der Behandlung einen klinischen N0-Status und 30% bei der Operation einen pathologischen N0-Status. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 46% der 155 Patient:innen in der ctDNA-gesteuerten Gruppe und

77% der 75 Patient:innen in der Standardgruppe. Von jenen mit adjuvanter Chemotherapie erhielt ein höherer Prozentsatz in der ctDNA-gesteuerten Gruppe (61%) Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin als in der Standardgruppe (33%).

Das rezidivfreie Überleben (RFS) nach 2 und 3 Jahren war in der ctDNA-gesteuerten und der Standardgruppe vergleichbar (84% und 84% nach 2 Jahren, 74% und 82% nach 3 Jahren; HR 1,38; $p = 0,28$). ctDNA-negative Patient:innen, von denen 23% eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres RFS als ctDNA-positive Patient:innen, die alle eine Chemotherapie erhielten (2-Jahres-RFS: 89% vs. 61%; 3-Jahres-RFS: 83% vs. 53%). Lungenrezidive traten überwiegend bei ctDNA-negativen Patient:innen auf, Leberrezidive bei ctDNA-positiven Patient:innen.

Fazit: Es sollte angemerkt werden, dass die Studie im Rahmen der COVID-19-Pandemie frühzeitig beendet wurde. Trotz ctDNA-Negativität rezidierten 11,6% (18/155) der Patient:innen, insbesondere in der Lunge mit 83%. Der mögliche Nutzen der ctDNA zur Therapie-Entscheidung muss in diesem klinischen Setting noch weiter untersucht werden.

*Quelle: Tie J et al., JCO 2024; 42(Suppl.3):Abstr. 12
<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/228859>*