

Innovation auf dem Uetliberg in Zürich

# ASCO GI IN THE MOUNTAINS

Analog zum bereits gut etablierten «Chicago in the Mountains» fand zum ersten Mal das «ASCO GI in the Mountains» statt. Das primum movens dieser Veranstaltung war Dr. med. Daniel Helbling, für die Organisation zeichneten er, PDDr. med. Dieter Köberle und Prof. Dr. med. Ueli Güller verantwortlich. Das Meeting fand am Wochenende des 23. und 24. Januars 2016 im Hotel Uto Kulm auf dem Uetliberg statt und erfreute sich grosser Beliebtheit. Fast zeitgleich zu den Referaten in San Francisco konnten die Präsentationen ohne jeglichen jet lag und Immigrationerschikanen an den US Flughäfen genossen werden. Drei in San Francisco anwesende Scouts, Prof. Dr. med. Arnaud Roth, PDDr. med. Thomas Winder und Prof. Dr. med. Wolfgang Eisterer, lieferten zusätzlich wertvolle Informationen.

Der folgende Artikel soll einen konzisen Überblick über die wichtigsten Highlights des ASCO GI 2016 geben.

## Immuntherapie bei GI Karzinomen

Der Hype um die PD-1/PD-L1 Blockaden dominierte bislang das Melanom, das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom wie auch urogenitale Karzinome, war jedoch bis vor kurzem nicht bis zu den gastrointestinalen Malignomen vorgedrungen. Dies hat sich im vergangenen Jahr schlagartig geändert. In einer kleinen, am ASCO 2015 präsentierten und mittlerweile im New England Journal of Medicine publizierten, Phase-II-Studie wurde ein Mismatch Repair Defekt als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Pembrolizumab, einem PD-1 Antikörper, bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom postuliert. Die zugrundeliegende Hypothese ist, dass ein hoher Mutationsload der Tumorzelle – was bei einem Mismatch Repair Defekt der Fall ist – die Wahrscheinlichkeit erhöht, vom Immunsystem erkannt und bekämpft zu werden. Am ASCO GI 2016 wurden nun verschiedene, kleine Fallserien vorgestellt mit Patienten, bei welchen nicht-kolorektale GI Karzinome mit Nivolumab, Pembrolizumab oder Avelumab behandelt wurden:

## JAVELIN-Studie

In der JAVELIN-Studie wurden unter anderem 20 Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem (mindestens mit 2 Therapielinien) Magen- und gastroösophagealem Karzinom mit Avelumab, einem anti-PD-L1 IgG Antikörper, behandelt (10 mg/kgKG q14d i.v.). Die Patienten wurden unterteilt in PD-L1 positiv (Cutoff: Expression von PD-L1  $\geq$  1%) und PD-L1 negativ. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 36 Wochen für PD-L1 positive Patienten, was für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation erstaunlich lange ist. Bei Patienten ohne PD-L1 Expression war das progressionsfreie Überleben deutlich kürzer (11.6 Wochen). Bei weiteren 55 Patienten, bei welchen nach einer Erstlinientherapie mindestens eine stabile Krankheitssituation vorlag, wurde das Avelumab als Maintenanancetherapie verabreicht. In die-



Prof. Dr. med. Ueli Güller  
St. Gallen

ser Gruppe war das progressionsfreie Überleben 17.6 Wochen in der PD-L1 positiven-, respektive 11.6 Wochen in der PD-L1-negativen Gruppe. Die Ansprechrate betrug 3/20 Patienten bei den stark vorbehandelten Patienten und 4/55 Patienten unter Avelumab Maintenance. Das Avelumab wurde gut toleriert, schwere Nebenwirkungen fanden sich bei 12% (9/75) der Patienten. Diese Resultate sind vielversprechend, weswegen Avelumab nun in Phase-III-Studien in der ersten wie auch dritten Therapielinie beim metastasierten Magen- und gastroösophagealen Karzinom geprüft wird.

## CheckMate-032-Studie

In der CheckMate-032-Studie wurden 59 Patienten mit fortgeschrittenem, stark vorbehandeltem Magen- und gastroösophagealem Karzinom mit Nivolumab, einem anti-PD-1 IgG Antikörper, behandelt (3 mg/kgKG q14d i.v.). Die Ansprechrate betrug 18% bei PD-L1-positiven und 12% bei PD-L1-negativen Patienten. Die Dauer des Ansprechens betrug 7.1 Monate. Schwere Nebenwirkungen ereigneten sich bei 14% der Patienten.

## PD-1 Blockade von mismatch repair defizienten Patienten mit nicht-kolorektalen Karzinomen

Dung Le präsentierte eine kleine Phase-II-Studie, in welcher ein Potpourri von insgesamt 17 mismatch repair defizienten Patienten mit nicht-kolorektalen GI Karzinomen (u. a. Pankreas, Ampulla Vateri, Dünndarm, Magen, Gallenwege) mit Pembrolizumab the-





rapiert wurden. Alle Patienten hatten ein fortgeschrittenes Tumoreiden und waren vortherapiert. Die Ansprechrate betrug 47% (8/17 Patienten), das mediane Gesamtüberleben belief sich auf beeindruckende 21 Monate.

Die Resultate dieser kleinen Studien mit Checkpoint-Inhibitoren demonstrieren, dass die Immuntherapie auch bei gastrointestinalen Karzinomen ihren wichtigen Platz hat, die Verträglichkeit von Checkpoint-Inhibitoren ist jener der «konventionellen» Chemotherapie klar überlegen, ein relevanter Teil der Patienten spricht an und in der Regel erstaunlich lange. Für den Benefit einer Immuntherapie scheint nebst der Mismatch Reparatur Defizienz die PD-L1 Expression im Tumorgewebe einen gewissen prädiktiven Wert zu haben: Patienten, welche stark PD-L1 exprimieren sprechen in der Regel besser und länger auf die eingesetzten Checkpoint-Inhibitoren an als Patienten, bei welchen immunhistochemisch keine PD-L1 Expression gefunden werden konnte. Diese prädiktiven Marker sind jedoch weit von der Perfektion entfernt: Ziel zukünftiger Studien wird es sein, bessere prädiktive Marker zu identifizieren.

### Anti-HER2-gerichtete Therapie beim Magen- und gastroösophagealen Karzinom: the GATSBY Trial

In der GATSBY-Studie wurden Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenen Magen- oder gastroösophagealen Karzinom randomisiert zu TDM-1 versus Taxane (Taxol wöchentlich oder Taxotere 3-wöchentlich). Dieser Trial wurzelt in der positiven EMILIA-Studie bei HER2-positiven Mammakarzinompatientinnen, bei welcher das TDM-1 in der zweiten Therapielinie in einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensbenefit resultierte. Der GATSBY Trial war leider negativ, die Ansprechrate, wie auch das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Das TDM-1, welches beim metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom eine wichtige therapeutische Option darstellt, wird im Gegensatz dazu beim fortgeschrittenen Magen- und gastroösophagealen Karzinom nicht weiter eingesetzt werden.

### MEGA-Trial

In dieser Multizenter, randomisierten Phase-II-Studie wurden 64 Systemtherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem Magen- und gastroösophagealem Karzinom 2:1 randomisiert zu FOLFOX/Aflibercept versus FOLFOX. Dabei fand sich – wie bereits in anderen Studien, welche anti-VEGF Antikörper in der ersten Therapielinie einsetzten – keine signifikante Differenz bezüglich progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Interessanterweise war das Auftreten

einer Hypertonie als bekannte Nebenwirkung von Aflibercept prädiktiv für ein Ansprechen. In der Tat fand sich bei allen 14 Patienten mit Grad III Hypertonie ausnahmslos eine partielle Remission (ORR=100%). So spannend diese Beobachtung auch ist, scheint es jedoch unwahrscheinlich, dass Aflibercept in der in der MEGA-Studie verwendeten Indikation je wieder gebraucht werden wird.

### Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom: Maestro Trial

In der mit grösster Spannung erwarteten prospektiv-randomisierten, doppelblinden MAESTRO-Studie wurden 693 Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Pankreas zu Gemzar/Placebo versus Gemzar plus Evofosfamid (TH-302) zugeteilt. Patienten, welche für eine Kombinationschemotherapie mit Folfinrox qualifizierten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Das Evofosfamid ist eine durch Hypoxie aktivierte Prodrug. Bei normalen Sauerstoffkonzentrationen ist das Evofosfamid inert. Im hypoxämischen Gewebe wird Evofosfamid jedoch aktiviert, konvertiert zu einem alkylierenden Zytotoxikum, welches in einem DNA cross-linking resultiert. Das Pankreaskarzinom ist für sein hypoxämes Micro-Environment bekannt, weshalb das Evofosfamid bei diesem Malignom im Maestro trial eingesetzt wurde. Die Ansprechrate war im Kombinationsarm signifikant höher (ORR: 15.2% versus 8.6%,  $p=0.009$ ) und das progressionsfreie Überleben (5.5 vs 3.7 Monate,  $p=0.004$ ) länger als mit Gemzar Monotherapie. Leider fand sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes, dem Gesamtüberleben (Gemzar/Placebo: 7.6 Monate, Gemzar/Evofosfamid: 8.7 Monate,  $p=0.059$ ). Das ernüchternde Fazit dieser mit grosser Hoffnung erwarteten Studie lautet: «yet another negative trial in advanced pancreatic cancer!» Die Therapie, welche beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom das Prädikat «Il Maestro» verdient, muss somit weiterhin gesucht und gefunden werden.

### Fazit

Zusammenfassend war das «erste ASCO GI in the Mountains» ein voller Erfolg, nebst dem intensiven Debattieren über cutting-edge Therapien bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen genossen wir auch die wunderbare Aussicht vom Uetliberg, kulinarische Höhenflüge wie auch das gemütliche Beisammensein. Der «zweite ASCO GI in the Mountains» ist bereits in Vorbereitung.

▼ Prof. Dr. med. Ueli Güller, MHS, FEBS

Quelle: ASCO GI in the Mountains, 23.-24.1.16, Zürich