

Interview mit Prof. Dr. Dirk Arnold, Lissabon.

08. September 2016

„Es gibt sehr interessante neue Therapiekonzepte“

18th World Congress on Gastrointestinal Cancer

Am Rande des 18. ESMO Weltkongresses für gastrointestinale Krebserkrankungen (WCGIC) in Barcelona, sprach Prof. Dr. Dirk Arnold, Lissabon, in einem Interview über die Highlights des Kongresses.

Zum resektablen Magenkarzinom wurde eine Studie vorgestellt, die den Vergleich einer postoperativen Chemotherapie mit einer Radiochemotherapie anstellte. Was waren die wichtigsten Ergebnisse?



Aufgrund der überzeugenden Daten (1) zur Verbesserung der Prognose gegenüber alleiniger Chirurgie haben wir akzeptiert, dass die perioperative Therapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom den klaren Standard darstellt. Wenn wir von perioperativer Therapie sprechen, dann meinen wir prä- und postoperative Chemotherapie. Die hier vorgestellte Studie beschreibt eine Intensivierung der postoperativen Therapiephase, d.h. präoperativ wird die gleiche Chemotherapie in beiden Randomisations-Armen verabreicht, aber nach der Operation wird im intensiveren, „experimentellen“ Arm der Studie eine Radiochemotherapie durchgeführt, während im anderen Arm die Chemotherapie fortgeführt wird (1). Das Ergebnis der Studie ist jedoch sehr eindeutig: durch die Intensivierung ergibt sich keine Prognoseverbesserung, lediglich mehr Toxizität. Der Therapiestandard beim resektablen Magenkarzinom bleibt folglich die perioperative Chemotherapie.

Eine weitere Studie untersuchte den Einsatz von Regorafenib bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die unter Sorafenib einen Progress erlitten hatten. Was waren die Auswirkungen? Hierbei handelt es sich um die vielleicht für die Praxis relevanteste Studie (2), die auf dem Kongress vorgestellt wurde: Es gibt keinen sehr überzeugenden Standard in der Zweitlinien-Systemtherapie des hepatozellulären Karzinoms, wenn Patienten auf Sorafenib progredient sind. Diese Phase-III-Studie zeigte jedoch einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten, die mit Regorafenib behandelt worden sind, so dass sich diese Sequenz als ein Standard zu etablieren scheint (2). Das Interessante daran ist, dass sich die beiden Moleküle Sorafenib und Regorafenib chemisch sehr ähnlich sind und dass diese minimale Änderung hier so einen deutlichen Vorteil für die Patienten bringt.

Welchen Stellenwert haben die Daten der Phase-III-Studie TAILOR in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms?

Die TAILOR-Studie vergleicht eine Standardchemotherapie, FOLFOX, mit der Kombination aus FOLFOX + Cetuximab (3). Das Studiendesign dieser chinesischen Studie erscheint aus heutiger – europäischer – Sicht ein bisschen überholt, aber die Ergebnisse sind sehr eindeutig: Unter der kombinierten Behandlung wurde eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens sowie der Ansprechrate beobachtet. So wie wir das aus den anderen Studien aus dieser Ära kennen, die Chemotherapie vs. Chemotherapie plus monoklonaler Antikörper, z.B. Anti-EGFR-Antikörper, untersucht haben. Ein bisschen aus der Zeit gefallen erscheint die Studie auch im Hinblick auf ihre berichteten Ergebnisse. Das mediane Überleben beträgt nur 20 Monate. Da stellt sich die Frage, womit anschließend behandelt wurde – ob z.B. nur wenige Secondline-Therapien durchgeführt worden sind. Möglicherweise hängt es damit zusammen, dass diese Studie in China durchgeführt wurde und die chinesische Versorgungssituation oder der ethnische Background eine Rolle gespielt haben. Insgesamt zeigt und bestätigt die Studie einen Vorteil, den wir schon kennen, sie wirft aber zugleich neue Fragen auf.

Was können Sie uns über die innovative Phase-III-Studie, in der erstmals ein Antikörper gegen Interleukin-1-alpha getestet wurde, berichten?

Hierbei handelt es sich um ein neues Therapiekonzept mit einem neuen Anti-Interleukin-Antikörper, der bei Patienten mit refraktärem kolorektalen Karzinom untersucht wurde. Die Studienautoren stellten die Hypothese vor, dass dieser Antikörper das Tumorwachstum hemmt und erkrankungsbedingte Symptome verbessert, aufgrund der zahlreichen Mechanismen, die Interleukin im Immunsystem steuert. In der Studie wurde ein sehr interessanter primärer Studienendpunkt gewählt, der einer „clinical benefit ratio“ entspricht, d.h. mutmaßlich erkrankungsbedingte Symptome wie Schmerzen, Fatigue und Anorexie einerseits und die Gewichtsentwicklung der Patienten andererseits mussten sich verbessern. Der Antikörper führte im Vergleich zu Placebo tatsächlich zu einer gewissen Verbesserung dieser Parameter – dies wurde bei 33% der mit der Substanz behandelten Patienten, aber immerhin auch bei 19% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Zudem liegen noch keine Ergebnisse zum Einfluss des Medikaments auf das onkologische Outcome, d.h. zu den klassischen Parametern, vor. Es bleibt sicher spannend zu sehen, wie diese Substanz im Vergleich zu Regorafenib oder zu TAS-102 abschneiden wird.

Das mCRC ist ein Tumor, der nicht besonders immunogen ist und prinzipiell einer Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eher nicht zugänglich ist. Jetzt wurden allerdings neue Daten einer ganz frühen Studie vorgestellt, die zeigen, dass man diese Nichtzugänglichkeit möglicherweise umgehen kann. Was können Sie uns dazu sagen?

Eine kleine Subgruppe von Patienten mit mCRC weist sehr viele Mutationen auf. Dieser „hypermutierte“ Status korreliert mit dem MSI-Status. Wir wissen, dass diese Patienten sensibel auf die Checkpoint-Inhibition reagieren. Hierbei handelt es sich jedoch nur um sehr wenige, ca. 4-8% der Patienten. Der hier vorgestellte Ansatz untersucht die Kombination des Checkpoint-Inhibitors Atezolizumab mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib (4). Diese Kombination ist offenbar synergistisch, wie Checkpoint-Inhibitoren zu manchen Chemotherapien ebenfalls synergistisch wirken. Durch die Kombination konnte ein höherer Anteil von Patienten auch ohne „MSI-high“-

Status ein objektives, langanhaltendes Ansprechen erzielen. Interessanterweise konnte bei über 30% der Patienten ein klassisches „Immunansprechprofil“ erzielt werden, mit langer Krankheitskontrolle. Möglicherweise kann die Immuntherapie beim mCRC durch eine Immunstimulation oder ein „Priming“ der Patienten besonders erfolgreich gemacht werden.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das zugehörige Video-Interview mit Prof. Dr. Arnold finden Sie unter www.krebsgesellschaft.de

Das Interview führte Dr. D. Christmann

Quelle: www.krebsgesellschaft.de

Literatur:

(1) Verheij M et al. *Ann Oncol* 27 (Supplement 2) 2016, LBA-02.

(2) Bruix J et al. *Ann Oncol* 27 (Supplement 2) 2016, LBA-03.

(3) Qin S et al. *Ann Oncol* 27 (Supplement 2) 2016, LBA-05.

(4) Bendell J et al. *Ann Oncol* 27 (Supplement 2) 2016, LBA-01.