

24. März 2020

CME – Magenkarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten Tumorerkrankungen (1). Das mittlere Erkrankungsalter bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) liegt bei 63 Jahren, beim Magenkarzinom bei 66 Jahren. Das Geschlechterverhältnis beträgt beim Vergleich von Männern und Frauen beim Magenkarzinom 2,5 : 1, beim AEG dagegen 11 : 1 (2). Weniger als 30% der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem mit kurativer Intention angehbaren Erkrankungsstadium, und auch hiervon können nur 30-40% langfristig geheilt werden (3, 4). Aus diesem Grund ist die perioperative Therapie bei der Mehrzahl der Patienten bereits der Beginn einer chemotherapeutischen Therapiesequenz.

Zum Artikel „[CME – Magenkarzinom – Teil 2: Sequenztherapie des Magenkarzinoms](#)“ ist auch ein **CME-Test verfügbar**.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.03.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel:

[„CME – Magenkarzinom – Teil 1: Molekularpathologie und Genetik beim metastasierten Magenkarzinom“](#) und

[„CME – Magenkarzinom – Teil 3: Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom“](#)

Perioperative Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren des Magens ist in Europa eine perioperative Chemotherapie seit 2006 Standard (5).

Beim ASCO-Kongress 2017 wurden die Ergebnisse der FLOT 4-Studie vorgestellt. 716 Patienten wurden zwischen dem alten Standard 3 prä- und 3 postoperative Zyklen ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) oder ECX (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin) und 4 Zyklen prä- und postoperativer Chemotherapie mit FLOT (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel) randomisiert. Bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,77 (95%-KI: 0,63-0,94) und einem $p=0,0012$ zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Überlebens in der FLOT-Gruppe gegenüber der Chemotherapie mit ECX/ECF. Das 3-Jahres-Überleben konnte von 48% auf 57% verbessert werden. Auch im Update der deutschen S3-Leitlinien sowie in den Onkopedia- und in den ESMO-

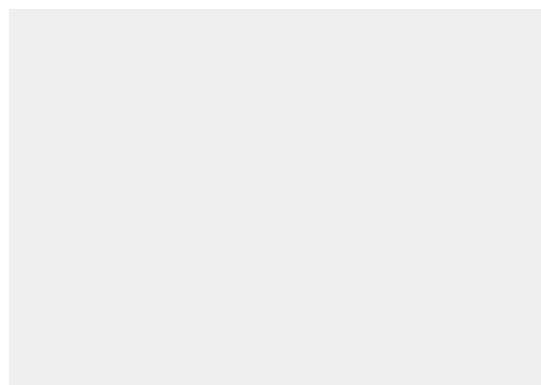
Leitlinien wird daher FLOT als neue Standardtherapie für die perioperative Chemotherapie des kurativ resektablen Magenkarzinoms angesehen (6). Trotz einer perioperativen Therapie mit FLOT haben nach 3 Jahren ca. 54% der Patienten ein Tumorrezidiv, sodass eine systemische palliative Therapie indiziert ist.

Palliative Therapie

Erstlinientherapie

Beim überwiegenden Anteil der Patienten mit Magenkarzinom wird die Erkrankung erst in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine kurative Operation nicht mehr in Frage kommt. Solchen Patienten soll man eine palliative Chemotherapie mit dem Ziel anbieten, das Leben zu verlängern oder zu verbessern. Vier randomisierte Studien zeigen, dass eine palliative Erstlinien-Chemotherapie das Überleben verlängert und die Lebensqualität für längere Zeit erhält. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab, dass die mediane Überlebensverlängerung durch Chemotherapie ca. 6 Monate beträgt (7). Aktuell gelten Kombinationsregime aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin mit oder ohne Epirubicin international als Referenzregime (8, 9).

Diese Cisplatin/5-FU-basierten Chemotherapie-Regime wurden weiter optimiert (Tab. 1). In einer großen randomisierten Phase-III-Studie (REAL-2) wurde überprüft, ob das per Infusion applizierte 5-FU durch das orale Capecitabin ersetzbar ist. Ebenso wurde überprüft, ob Cisplatin mit Oxaliplatin austauschbar ist. REAL-2 zeigte, dass Oxaliplatin das Cisplatin und Capecitabin das 5-FU ersetzen kann (10). Endpunkt der Studie war eine Nicht-Unterlegenheit, welche hochsignifikant bewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien bestätigt (11, 12). Durch diese Medikamente kann bei gleicher Wirksamkeit eine Chemotherapie patientenfreundlicher und nebenwirkungsärmer durchgeführt werden. Cisplatin kann ebenfalls mit dem oralen Fluoropyrimidin S1 kombiniert werden und erreichte so bei gleicher Wirksamkeit bei 1.053 randomisierten Patienten im Vergleich zu Cisplatin und 5-FU eine bessere Verträglichkeit (15). Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin wie Polyneuropathie oder eingeschränkter Nierenfunktion hat auch eine 5-FU- und Irinotecan-Kombination vergleichbare Ergebnisse gezeigt.



Tab.1: Phase-III-Studien zur Firstline-palliativen Therapie des Magenkarzinoms.

RR=Ansprechrate, mPFS=medianes progressionsfreies Überleben, mTTP=mediane Zeit bis zur Tumorprogression, mOS=medianes Gesamtüberleben, C=Cisplatin, D=Docetaxel, E=Epirubicin, F=5-FU, L=Leucovorin, O=Oxaliplatin, X=Capecitabin, Tmab=Trastuzumab, Bev=Bevacizumab, sign.=signifikant

Studie	Patientenzahl	RR (%)	mPFS (Monate)	mOS (Monate)	Signifikanz	Referenz
DCF vs. CF	221 vs. 224	37 vs. 25	5,6 vs. 3,7 (mTTP)	9,2 vs. 8,6	sign.	[18]
XP vs. FP	160 vs. 156	41 vs. 29	5,6 vs. 5,0	10,5 vs. 9,3	sign. nicht unterlegen	[12]
FLO vs. FLP	112 vs. 108	35 vs. 25	5,8 vs. 3,9	10,7 vs. 8,8	nicht sign.	[11]
ECF vs. EOX	263 vs. 245	41 vs. 42	6,2 vs. 6,5 vs. 6,7 vs. 7,0	9,9 vs. 9,3 vs. 9,9 vs. 11,2	sign. nicht unterlegen	[10]
ECX vs. EOX	250 vs. 244	46 vs. 48				
CF (CX) vs. Tmab CF (CX)	290 vs. 294	34,5 vs. 47,3	5,5 vs. 6,7	11,1 vs. 13,8	sign.	[13]
CX vs. CX Bev	387 vs. 387	37,4 vs. 46	5,3 vs. 6,7	10,1 vs. 12,1 ¹⁶	nicht sign.	[14]

In einer randomisierten Phase-III-Studie (n=333) wurde eine Therapie mit Irinotecan und 5-FU mit Cisplatin und 5-FU verglichen und zeigte eine vergleichbare Effektivität (16). In einer weiteren randomisierten Studie (n=416) wurde das Regime FOLFIRI (Irinotecan/5-FU) mit ECX verglichen. Hier zeigte sich bezüglich Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) eine vergleichbare Effektivität beider Regime. Die bessere Verträglichkeit führte sogar zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zum Behandlungsversagen (time-to-treatment failure) in der FOLFIRI-Gruppe im Vergleich zu ECX (17).

Eine Verbesserung der Wirksamkeit einer Chemotherapie konnte durch Hinzunahme des Medikaments Docetaxel erreicht werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte durch die Dreierkombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF) im Vergleich zur Zweierkombination Cisplatin/5-FU das Überleben signifikant verbessern (18). Da dieses Regime zwar die Lebensqualität nachweislich etwas länger erhalten kann, jedoch gleichwohl mit erheblichen und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Sinne von gastrointestinaler und hämatologischer Toxizität vergesellschaftet ist, wurde in weiteren Studien versucht, durch Modifikation der Dosierung die Wirksamkeit zu erhalten und die Nebenwirkungen zu reduzieren. Auf diese Weise konnten etwas besser tolerable Dreierkombinationsregime aus Docetaxel, Platin und 5-FU entwickelt werden (19, 20).

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde das DCF-Regime mit einer modifizierten DCF-Variante mit reduzierter Dosis, aber 14-tägiger Applikationsweise verglichen. Das modifizierte DCF-Regime war besser verträglich, hatte im Trend ein besseres PFS und war bezüglich des OS sogar überlegen (mOS: 18,8 vs. 12,6 Monate) (21). In einer Phase-II-Studie mit 60 Patienten konnte die Kombination Docetaxel, Cisplatin - beides 14-tägig - und 5-FU/Folinsäure als wöchentliche Infusion bei guter Verträglichkeit eine Remissionsrate um 47% erzielen (20). Ein ebenfalls im Phase-II-Setting gut untersuchtes Regime ist das FLOT-Regime in 14-tägiger Applikation (19). FLOT wurde initial in der metastasierten Situation etabliert und erst kürzlich als ein Standard auch für die perioperative Situation beschrieben (s.o.).

Zusammenfassend ist eine Zweierkombination aus Platin und Fluoropyrimidin der Standard. Platin kann durch Irinotecan bei erhaltener Wirksamkeit ersetzt werden. Nimmt man als dritte

Komponente Docetaxel hinzu, wird die Effektivität gesteigert, die Toxizität jedoch ebenfalls. In der palliativen Therapie sind Docetaxel-haltige Dreierkombinationen nur bei ausgewählten Fällen empfohlen.

Jedoch ist nur im begründeten Einzelfall eine Dreierkombination in der Firstline indiziert. Das höhere Maß an Toxizität setzt einen sehr stabilen Allgemeinzustand voraus. Das FLOT-Regime wurde im Vergleich zur Zweierkombination mit 5-FU und Oxaliplatin bei älteren Patienten untersucht. Bei 143 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren war eine Triplekombination zwar nicht mit einer Verbesserung des PFS, jedoch mit erheblich gesteigerter Toxizität und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität verbunden (22). Aufgrund der zunehmenden Möglichkeiten einer Secondline-Therapie wird der Effekt einer Dreierkombination in der Erstlinie bezüglich einer Überlebensverlängerung weiter in Frage gestellt. In einer kürzlich beim amerikanischen Krebskongress vorgestellten Arbeit aus Japan wurden Cisplatin und S1 versus Cisplatin, S1 und Docetaxel an 740 Patienten randomisiert verglichen (23). Es zeigte sich kein Unterschied im OS, und 79% bzw. 72% der Patienten erhielten nach dieser Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie.

Eine Platin- und 5-FU-basierte Chemotherapie ist demnach der Standard für die Firstline-Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms. Bei jüngeren Patienten und bei hohem Remissionsdruck kann diese Therapie um Docetaxel erweitert werden. In diesem Fall wird ein modifiziertes DCF-Regime wie z.B. das FLOT-Regime aufgrund besserer Verträglichkeit empfohlen.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin wie Polyneuropathie oder eingeschränkter Nierenfunktion hat auch eine 5-FU- und Irinotecan-Kombination vergleichbare Ergebnisse gezeigt, diese ist jedoch für diese Situation nicht zugelassen.

Zielgerichtete Therapie in der Erstlinienbehandlung

Cetuximab wirkt als Antikörper gegen den epidermal growth factor receptor (EGFR) und hemmt auf diese Weise die Zellproliferation. Phase-II-Studien zeigten auch beim Magenkarzinom vielversprechende Ergebnisse, sodass diese Substanz in der Phase-III-Studie EXPAND zusammen mit einer Chemotherapie für die Firstline-Situation untersucht wurde. Cetuximab konnte die Effektivität nicht verbessern (24). Auch eine Studie mit dem Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab war negativ (25).

Bevacizumab als Antikörper gegen den vascular endothelial growth factor (VEGF) hemmt die Neoangiogenese. Eine randomisierte Phase-III-Studie zeigte unter Hinzunahme von Bevacizumab zur Chemotherapie insgesamt keine signifikante Überlebensverlängerung der gesamten Studienpopulation. Der Effekt bei der Subgruppe der amerikanischen und europäischen Patienten war jedoch günstiger als bei Asiaten (14).

Die erste positive Studie bezüglich einer zielgerichteten Therapie gegen das Magenkarzinom konnte durch den Einsatz von Trastuzumab, einem gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Antikörper, erreicht werden. Trastuzumab konnte zusammen mit einer Cisplatin/Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (zumeist Capecitabin/Cisplatin) das Überleben der Patienten mit HER2-überexprimierenden oder -amplifizierenden Tumoren signifikant verlängern. Es zeigte sich eine

signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 11,1 auf 13,8 Monate (HR=0,74; 95%-KI: 0,60-0,91; p=0,0046) (13). In einer explorativen, zuvor nicht geplanten Analyse wurden nur die Patienten, deren Tumorzellen besonders stark HER2 überexprimierten, analysiert (n=446; 12% der Gesamtpopulation). Bei dieser Patientengruppe zeigte sich eine Verbesserung des Überlebens um im Median 4,2 Monate (HR=0,65; 95%-KI: 0,51-0,83). Trastuzumab ist in der Kombination mit Cisplatin und 5-FU oder Capecitabin für HER2-überexprimierende Magenkarzinome daher in der Firstline-Therapie zugelassen und soll aufgrund der deutlich überlegenen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bei dieser Patientengruppe verwendet werden (Abb. 1 im Kapitel [„Molekularpathologie und Genetik beim metastasierten Magenkarzinom“](#)).

Als vielversprechende zukünftige Therapieoption in ersten Studien zeigte sich der Antikörper Zolbetuximab (IMAB 362). Zolbetuximab ist gegen das tight junction Protein Claudin 18.2 gerichtet, welches vornehmlich in der Magenschleimhaut zu finden ist und in malignen Tumoren nachgewiesen werden kann. In einer randomisierten Phase-II-Studie bei 161 Patienten wurde eine Erstlinientherapie mit EOX (Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin) mit EOX + Zolbetuximab verglichen und resultierte in einem Überlebensvorteil von 8,4 vs. 13,2 Monaten (26). Aktuell laufen Phase-III-Studien zur Validierung dieser Ergebnisse.

Zweitlinientherapie

Viele kleine Phase-II-Studien mit unterschiedlichen Chemotherapeutika weisen auf eine Effektivität einer Secondline-Chemotherapie beim Magenkarzinom hin. Dennoch waren die Einschätzungen bezüglich des Nutzens für den Patienten lange Zeit recht unterschiedlich. So variiert der Einsatz einer Secondline-Chemotherapie zwischen 14% in Großbritannien, 42% in Europa und USA und 75% in Asien (10, 13, 27). Der Nutzen einer Secondline-Chemotherapie bezüglich einer Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu best supportive care wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) erstmals untersucht. Obwohl diese Studie nach 40 eingebrachten Patienten aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet werden musste, zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen einer Secondline-Chemotherapie mit Irinotecan im Vergleich zur alleinigen supportiven Behandlung (Überlebensverlängerung von median 2,4 auf 4,0 Monate; HR=0,48; 95%-KI: 0,25-0,92) (28). Diese erste randomisierte Phase-III-Studie zur Secondline-Therapie beim Magenkarzinom zeigte, dass eine Secondline-Chemotherapie das Überleben verlängert und eine Behandlungsoption für das Magenkarzinom darstellt. Der positive Effekt einer Chemotherapie auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität konnte durch 2 größere Studien bestätigt werden (29, 30). Die Wirksamkeit von Irinotecan ist als ähnlich der von Paclitaxel einzuschätzen (31).

Eine Secondline-Chemotherapie verlängert beim Magenkarzinom das Überleben und soll den Patienten angeboten werden. Chemotherapeutische Optionen sind Irinotecan, Docetaxel oder Paclitaxel.

Zielgerichtete Therapie in der Zweitlinienbehandlung

Phase-III-Studien untersuchten den Effekt des m-TOR-Inhibitors Everolimus im Vergleich zu best supportive care ohne Nachweis einer Verlängerung des Überlebens (32). Auch das beim Brustkrebs bewährte Antikörper-Chemotherapie-Konjugat T-DM1 (eine Verbindung von Trastuzumab und dem Chemotherapeutikum Emtansin) wurde bei HER2-positiven Tumoren in der Zweitlinie mit einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel verglichen. Es zeigte sich keine Verbesserung des Überlebens (33). Der Anti-VEGF-Rezeptor-2-Antikörper Ramucirumab führt sowohl in der Monotherapie (vs. best supportive care) als auch in Kombination mit einer Chemotherapie (Paclitaxel + Ramucirumab vs. Paclitaxel alleine) zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens in der Secondline-Therapie. Zwei randomisierte Phase-III-Studien haben die Wirksamkeit von Ramucirumab in der Secondline-Therapie beim Magenkarzinom untersucht (REGARD-Studie, RAINBOW-Studie). Als Monotherapeutikum in der Zweitlinie im Vergleich zu best supportive care führte Ramucirumab zu einer signifikanten Überlebensverlängerung (n=355, medianes Gesamtüberleben 3,8 vs. 5,2 Monate; HR=0,78; p=0,047) (34). In 665 vorbehandelten Patienten wurde eine Chemotherapie mit Paclitaxel mit einer Kombination aus Paclitaxel und Ramucirumab verglichen. Das mediane Überleben konnte von 7,4 auf 9,6 Monate verbessert werden (HR=0,81; p=0,017) (35) (Tab. 2). Mit Zulassung von Ramucirumab für die Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms und des AEG in Kombination mit Paclitaxel steht auch für die Zweitlinientherapie ein zielgerichtetes Therapeutikum beim Magenkarzinom zur Verfügung. Die Hinzunahme von Ramucirumab zur Chemotherapie auch schon in der Erstlinienbehandlung konnte zwar das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch das Gesamtüberleben verbessern (RAINFALL-Studie) (36), sodass die Indikation für Ramucirumab auf die Zweitlinientherapie beschränkt bleibt.

Eine Zweitlinientherapie mit Paclitaxel und Ramucirumab hat sich als ein therapeutischer Standard etabliert.

Tab. 2: Ausgewählte Phase-III-Studien zur Secondline-Therapie versus BSC.
Irino=Irinotecan, Doce=Docetaxel, Pacli=Paclitaxel, BSC=best supportive care, Ram=Ramucirumab

Studie	Patientenzahl	mOS (Monate)	Hazard Ratio	p-Wert	Referenz
Irino vs. BSC	40	4,0 vs. 2,4	0,48	0,012	[28]
Irino oder Doce vs. BSC	202	5,3 vs. 3,8	0,657	0,007	[30]
Doce vs. BSC	168	5,2 vs. 3,6	0,67	0,001	[29]
Irino vs. Pacli	219	8,4 vs. 9,5	1,13	0,38	[31]
Ram vs. BSC	355	5,2 vs. 3,8	0,78	0,047	[34]
Pacli vs. Pacli + Ram	665	7,4 vs. 9,6	0,81	0,017	[35]

Drittlinientherapie

Aufgrund der zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten stellt sich bei immer mehr Patienten auch die Frage einer Drittlinientherapie. Trifluridin/Tipiracil ist ein orales Therapeutikum, bestehend aus einer Kombination von Trifluridin (Nukleosid-Analogen) und Tipiracil (Thymidin-Phosphorylase-Inhibitor), welches anders als 5-FU hauptsächlich über Inkorporation in die DNA wirkt und so auch nach 5-FU-Versagen Wirksamkeit haben kann. In einer randomisierten Phase-III-Studie (TAGS-Studie) wurde Trifluridin/Tipiracil an 500 Patienten, die alle mind. 2 Vortherapien inkl. Platin und 5-FU gehabt hatten, im Vergleich zu Placebo untersucht. Trifluridin/Tipiracil induzierte v.a. eine vermehrte Krankheitsstabilisierung und führte so zu einer signifikanten

Verlängerung des Überlebens (mOS 3,6 vs. 5,7 Monate; HR=0,69; p=0,0006) (37). Trifluridin/Tipiracil ist somit nachweislich eine wirksame Behandlungsoption bei vortherapierten Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und ist für diese Indikation in Europa zugelassen.

In China wurde der gegen VEGF-Rezeptor 2 gerichtete orale Tyrosinkinase-Inhibitor Apatinib in einer randomisierten Studie mit 273 ausgiebig vortherapierten Patienten im Vergleich zu best supportive care untersucht und zeigte eine signifikante Verbesserung des Überlebens (38). Eine beim europäischen Krebskongress (ESMO) 2019 vorgestellte Phase-III-Studie mit 460 Patienten konnte allerdings die Wirksamkeit von Apatinib nicht bestätigen (39).

In der Therapie des Magenkarzinoms befinden sich derzeit zahlreiche Immuncheckpoint-Inhibitoren, so z.B. Antikörper gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) und gegen PD-L1 (Avelumab, Atezolizumab und Durvalumab) in klinischer Erprobung (40).

Integration der Immunonkologie in die Sequenztherapie

Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie wurde die Keynote-062-Studie als randomisierte Phase-III-Studie bei 763 PD-L1-positiven Patienten durchgeführt. Die Pembrolizumab-Monotherapie wurde mit Pembrolizumab + Chemotherapie und Placebo + Chemotherapie in 3 Armen verglichen. Im Vergleich zwischen Pembrolizumab vs. Chemotherapie konnte eine Nichtunterlegenheit des Checkpoint-Inhibitors gezeigt werden. Diese war bei Patienten mit einem deutlich PD-L1-positiven Tumor (combined positivity score (CPS) ≥ 10) besonders ausgeprägt. Jedoch gibt es auch in dieser Gruppe einen Teil der Patienten, die unter einer Chemotherapie länger leben. Dies zeigt sich an sich kreuzenden Kaplan-Meyer-Kurven des OS. Im Vergleich der Therapiearme Chemotherapie vs. Chemotherapie + Pembrolizumab konnte keine weitere Verbesserung durch Hinzunahme von Pembrolizumab erreicht werden (41).

Erhaltungstherapie

Eine Phase-III-Studie mit Avelumab als Erhaltungstherapie nach Krankheitsstabilisierung konnte keinen Vorteil im Vergleich zur Chemotherapie zeigen (42).

Zweitlinientherapie

In der zweiten Therapielinie wurden im Phase-III-Setting 592 Patienten zwischen Pembrolizumab und Paclitaxel randomisiert. Der primäre Endpunkt (Überlegenheit bei CPS ≥ 1) konnte nicht signifikant gezeigt werden. Allerdings ließ sich eindrucksvoll darstellen, dass die Wirksamkeit von Pembrolizumab vom Grad der CPS-Positivität abhängt. Pembrolizumab war schlechter als Paclitaxel bei CPS < 1 ; die Kurven überschritten sich bei CPS ≥ 11 , bei CPS ≥ 10 schien in der Subgruppenanalyse Pembrolizumab günstiger zu sein als Chemotherapie (43).

Drittlinientherapie

Patienten (≥ 2 Vortherapien) erhielten unabhängig vom PD-L1-Status in der Drittlinie Pembrolizumab (200 mg Q3W). Es konnte ein Ansprechen nachgewiesen werden, wobei PD-L1-positive Tumoren (definiert als PD-L1-Expression $\geq 1\%$) ein besseres Gesamtansprechen als PD-L1-negative Tumoren aufwiesen (ORR 15,5% bzw. 6,4%, mOS 5,8 bzw. 4,6 Monate) und für Patienten mit nachgewiesenem Ansprechen dieses Intervall deutlich länger bei PD-L1-Positivität war (mediane DoR: alle Patienten 8,4 Monate, PD-L1-positiv 16,3 Monate) (44). Pembrolizumab ist bei chemotherapierefraktären Patienten mit Magenkarzinom bei PD-L1-Positivität in den USA zugelassen.

In einer im asiatischen Raum durchgeführten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (ATTRACTION-2) wurde Nivolumab an 493 Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom (AEG und Magen) unabhängig vom PD-L1-Status untersucht. Die Patienten hatten mind. 2 Vortherapien erhalten und wurden 2:1 randomisiert (Nivolumab 3 mg/kg vs. Placebo). Unter Therapie mit Nivolumab zeigte sich ein Gesamtansprechen von 11,4% (kein Ansprechen in der Placebo-Gruppe) mit einem deutlich verbesserten OS (HR=0,63; median 5,3 Monate vs. 4,1 Monate, $p < 0,0001$); die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 26,2% vs. 10,9% (45). Aufgrund dieser Daten ist Nivolumab in Asien und in der Schweiz für das vorbehandelte Magenkarzinom zugelassen.

Mikrosatelliten-Instabilität

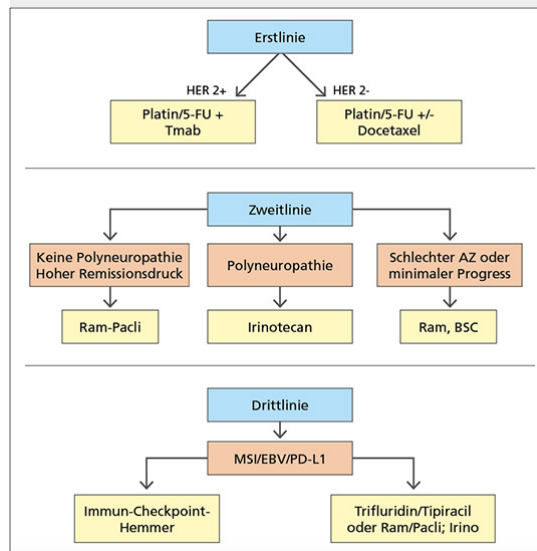
Eine genaue Analyse, welche Patienten tatsächlich auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen, ergab, dass insbesondere Patienten, deren Tumor eine PD-L1-Expression aufweist und der Mikrosatelliten-instabil (MSI) oder Epstein-Barr-Virus-assoziiert ist, eine Chance auf einen Nutzen durch Checkpoint-Inhibitoren haben (46).

Sowohl in der Pembrolizumab-Studie zur Erstlinientherapie (Keynote-062) als auch in der Studie zur Zweitlinientherapie (Keynote-061) wurde die Subgruppe der MSI-Tumoren untersucht (35 und 27 Patienten). Hier zeigte sich ein dramatischer Vorteil für eine Therapie mit Pembrolizumab, der in der Erstlinientherapie zu einem Überlebensunterschied nach 24 Monaten von 26% vs. 71% führte (47). Sowohl Pembrolizumab als auch Nivolumab sind für die Behandlung von MSI-Tumoren in den USA zugelassen. In Europa besteht derzeit keine Zulassung für einen Checkpoint-Inhibitor beim Magenkarzinom (Ausnahme Schweiz). Bei MSI-Tumoren wäre aufgrund der guten Daten eine Beantragung off-label zu erwägen. Nach Ausschöpfung aller zugelassenen Therapieoptionen kann ebenfalls bei deutlich PD-L1-positiven Tumoren ein Off-label-Antrag für einen Checkpoint-Hemmer erwogen werden.

Aufgrund der neuen multiplen Therapieoptionen können Patienten heute bei gutem Allgemeinzustand mit mehr als 2 palliativen Therapielinien behandelt werden, wodurch versucht werden kann, die Lebensqualität und die Lebenszeit zu verbessern. Ein möglicher Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abb. 2: Vorgeschlagerter
Behandlungsalgorithmus zur Therapie des
metastasierten Magenkarzinoms.
Platin=Cisplatin oder Oxaliplatin,
Tmab=Trastuzumab, Ram=Ramucirumab,
Pacli=Paclitaxel, BSC=best supportive care,
MSI=Mikrosatelliten-Instabilität, EBV=Epstein-
Barr-Virus, Irino=Irinotecan,

AZ=Allgemeinzustand



Potenzielle Interessenkonflikte: Advisory Board: -Roche, BMS, MSD, Servier, Merck, Lilly, Nordic, Pfizer

Zum Artikel [„CME - Magenkarzinom - Teil 2: Sequenztherapie des Magenkarzinoms“](#) ist auch ein **CME-Test verfügbar**.

[Hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) (verfügbar bis zum 23.03.2021)

Lesen Sie dazu noch folgende Artikel:

[„CME - Magenkarzinom - Teil 1: Molekularpathologie und Genetik beim metastasierten Magenkarzinom“](#) und

[„CME - Magenkarzinom - Teil 3: Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom“](#)



PD Dr. med. Peter Thuss-Patience

Oberarzt/Standortleitung

Internistische Onkologie

Campus Virchow-Klinikum

Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

E-Mail: peter.thuss@charite.de

ABSTRACT

C. Franck¹, D. Jechorek¹, M. Venerito¹, P. Thuss-Patience², M. Möhler³, A. Maderer³, K. Göpfert³. ¹ Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, ²Universitätsmedizin Berlin, ³Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

With around one million first diagnoses in 2018, stomach cancer is the fifth most common malignant disease worldwide. The relative 5-year survival rate in Germany is between 30% (men) and 33% (women). Men are affected about twice as often as women. In recent years, there have been significant changes in the treatment: Through the development of targeted therapies, there are now several possibilities. Immunotherapy in particular is increasingly proving to be an important option. Furthermore, predictive biomarkers play an important role in the success of targeted therapies.

Keywords: *Stomach cancer, survival rate, targeted therapies, immunotherapy*