

M. Möhler, A. Maderer, K. Göpfert, Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

24. März 2020

CME – Magenkarzinom – Teil 3: Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom

In den vergangenen Jahren haben sich im Rahmen der Therapie des Magenkarzinoms maßgebliche Veränderungen ergeben. Durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien gibt es nun einige Optionen für die Behandlung von metastasiertem Magenkrebs, insbesondere die Immuntherapie erweist sich zunehmend als wichtiger Behandlungsbaustein. Darüber hinaus spielt die Identifizierung geeigneter prädiktiver Biomarker für den Erfolg gezielter Therapien eine wichtige Rolle.

Zu diesem Artikel [„CME – Magenkarzinom – Teil 3: Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom“](#) 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 2: Sequenztherapie des Magenkarzinoms“](#)

Zielgerichtet sind nachweislich helfende Therapieoptionen

- Trastuzumab in HER2-positiven Patienten und
- die antiangiogene Behandlung mit Ramucirumab.

Das neue Aufkommen von Immuntherapien hat eine ähnliche Aufbruchstimmung erzeugt. Die Ergebnisse früher Studien sind hier für Subpopulationen von Patienten erneut ermutigend. Der Artikel gibt einen kurzen Überblick über neue systemische Behandlungsoptionen, die beim metastasierten Magenkrebs evaluiert werden. Der Fokus liegt auf aktuellen Erkenntnissen aus klinischen Studien für innovative zielgerichtete Therapien und Checkpoint-Inhibitoren.

Studien mit HER2-zielgerichteten Therapien

Trotz zahlreicher negativer HER2-zielgerichteter Therapien laufen Frühphase-Studien

insbesondere bei HER2-positiven Patienten, die unter Trastuzumab progredient sind. Vielversprechende kombinierende Wirksamkeitssignale wurden mit

- Afatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der Pan-HER-Familie (1)
- DS-8201a (ein HER2-Targeting-Antikörper-Wirkstoffkonjugat) mit einem Topoisomerase-Inhibitor (2)
- Margetuximab, ein monoklonaler Anti-HER2-Antikörper (3) und
- ZW25, ein neuartiger bispezifischer Anti-HER2-Antikörper

gezeigt (4). Darüber hinaus befinden sich Substanzen zur Überwindung der Resistenz gegen Trastuzumab wie mTOR-, HSP90- und MET-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung (5). Letztlich waren jedoch bisher die HER2-Zieltherapien im Vergleich zu den beeindruckenden Ergebnissen bei Brustkrebs (wie mit Pertuzumab) nicht erfolgreich. Daher sind weitere präklinische und translatorische Beweise erforderlich, um die Gründe der Resistenz besser zu verstehen und gegebenenfalls Ergebnisse in den HER2-positiven Untergruppen wie z.B. mit Koexpression von EGFR und/oder HER3 von Patienten zu verbessern. Auch wenn für Lapatinib (duale EGFR-HER2-Inhibition) ein Überlebensvorteil bei jüngeren asiatischen Patienten zu bestehen scheint (6), sind andere Studienergebnisse zum Gesamtüberleben negativ (7).

Selbst in zuvor gezielt selektierten Patientenkollektiven (EGFR, HER2-positiv) konnte keine Überlegenheit von Lapatinib demonstriert werden (8). Neue Ansätze zeigen, dass eine Koexpression mit HER3 für eine erhöhte mTOR-Phosphorylierung verantwortlich ist und damit einen aggressiveren Progress nach sich zieht (9). Eine Kombinationstherapie von Trastuzumab mit LJM716, einem monoklonalen Anti-HER3-Antikörper, bestätigte klinische Aktivität und akzeptable Toxizität bei vorher Trastuzumab-resistenten Patienten (10).

Studien mit antiangiogenen Inhibitoren

Zahlreiche antiangiogene Kinase-Inhibitoren wurden untersucht. Enttäuschende Ergebnisse erbrachten frühe Studien, einschließlich Studien mit Sunitinib (11-13), Pazopanib (14), Sorafenib (15), Trebananib (16) und Ziv-Aflibercept (17). Zum negativen Ergebnis könnten v.a. eine veränderte Tumorbiologie nach Versagen der Erst-Chemotherapie und der Selektionsbias für Patienten mit besserem ECOG-Performance-Status für spätere Therapien beigetragen haben.

Regorafenib

Regorafenib, ein Multikinase-Inhibitor, zeigte in der Phase-II-Studie INTEGRATE vielversprechende Aktivität mit einem mittleren progressionsfreien Überleben (PFS) von 2,6 Monaten vs. 0,9 Monate für Regorafenib vs. Placebo (HR=0,4; 95%-KI: 0,28-0,59; $p<0,001$) (18). Die Phase-III-Studie INTEGRATE II zur Bewertung von Regorafenib läuft aktuell (NCT02773524) und wird auch in Kürze mit der AIO starten (Info M. Möhler).

Ramucirumab

Ramucirumab, ein Anti-VEGFR2-Antikörper, kann als Monotherapie oder in Paclitaxel-Kombination

beim fortgeschrittenen Magenkrebs gegeben werden. Es zeigte sich in der REGARD- und RAINBOW-Studie ein Überlebensvorteil für Ramucirumab (zusätzliches Gesamtüberleben (OS) 1,4 Monate und 2,2 Monate) (19, 20). In der RAINFALL-Studie zur Erstlinien-Kombination mit Cisplatin und 5-FU konnte der Vorteil von Ramucirumab jedoch nur im PFS untermauert werden (21). Hier werden aktuell weitere Kombinationen mit neuen Chemotherapeutika oder mit Checkpoint-Inhibitoren getestet (Tab. 1).

Tab. 1: Wichtige Studien zu Ramucirumab (R) im Überblick.

NCT Nummer	Phase	Therapie mit Ramucirumab	Endtät
NCT02970539	Ib	Oraxol + R	Magen-, Ösophagus-, Übergangskarzinome
NCT03141034	II	Irinotecan + R	Vorbehandelte fortgeschrittene Magen-, Übergangskarzinome
NCT03686488	II	TAS 102 + R	Fortgeschrittene refraktäre Magen- und Übergangskarzinome
NCT02726399	II	Capecitabin, Cisplatin, Trastuzumab + R	Fortgeschrittene Magen- und Übergangskarzinome
NCT02992955	VII	Nivolumab + R	Magen- und Übergangskarzinome
NCT03281369	VII	Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations	Fortgeschrittene, nicht resektable oder metastasierte Magen- und Übergangskarzinome

Studien mit EGFR-Inhibitoren

Studien mit monoklonalen Anti-EGFR-Antikörpern haben keinen Vorteil für die Addition von EGFR-Inhibitoren gezeigt.

Panitumumab

In der REAL-3-Studie wurde Panitumumab in Kombination mit Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin untersucht (22). Die Zugabe von Panitumumab war mit einem mittleren OS von 8,8 Monaten im Panitumumab-Arm im Vergleich zu 11,3 Monaten im Chemotherapie-Arm sogar möglicherweise schädlich (HR=1,37; 95%-KI: 1,07-1,76; p=0,013).

Cetuximab

In ähnlicher Weise ist die EXPAND-Studie mit Cetuximab in Kombination mit Cisplatin/Capecitabin zu bewerten (23). Das mittlere OS betrug für die Cetuximab-Gruppe 4,4 Monate im Vergleich zu 5,6 Monaten für die Gruppe der Chemotherapie allein (HR=1,09; 95%-KI: 0,92-1,29; p=0,32).

Beide Studien wurden in erster Linie bei fortgeschrittenem Magenkrebs durchgeführt. Selbst in der perioperativen Situation bei lokal fortgeschrittenem gastroösophagealen Übergangs- und Magenkarzinom (NEOPECX) konnte mit Panitumumab kein zusätzlicher Benefit mit dem Standard Cisplatin/Capecitabin/Epirubicin erzielt werden (24). Die EGFR-Expression war hierbei unabhängig vom Therapiearm ein prognostischer, aber kein prädiktiver Biomarker. Ein schlechteres Überleben zeigten jedoch Patienten mit Panitumumab und hohem soluble EGFR-Level im Blut.

Gefitinib

Studien mit EGFR-TKIs, beispielsweise die Phase-III-COG-Studie mit Gefitinib, die Patienten mit Ösophagus- sowie Übergangskarzinomen einschlossen, waren ebenfalls nicht besser. In dieser Secondline-Studie wurde kein Nutzen gegenüber Placebo festgestellt (25). Interessanterweise

belegten jedoch exploratorische Analysen des EGFR-Kopienzahlzugewinns (CNG) der COG-Studie, dass mit FISH bewertete CNG die Reaktion auf Gefitinib vorhersagen könnten (26). Die Biomarker-Analysen aus der REAL-3- und MAGIC-Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen KRAS-, BRAF-, PIK3CA-Mutationen und PTEN-Expression mit OS feststellen (27). Ohne einen geeigneten Biomarker zur Vorhersage der Reaktion ist die Rolle der EGFR-Hemmung bei metastasiertem Magenkrebs minimal.

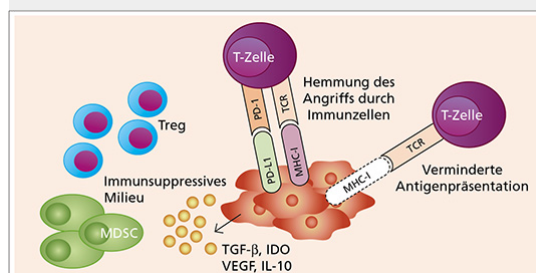
Bedeutung der zellulären Immunabwehr

Die Erkennung entarteter Zellen und deren Zerstörung (Lyse) durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) oder zytotoxische T-Zellen (CTLs) erfolgt mit Hilfe der zellulären Immunabwehr. NK-Zellen und CTLs ergänzen sich bei der Erkennung der entarteten Zellen. Während Tumorantigene die über MHC-I präsentiert werden, durch CD8-T-Zellen erkannt werden und deren Differenzierung in CTLs auslösen, benötigen NK-Zellen die Antigenpräsentation über MHC nicht. NK-Zellen haben die Möglichkeit, eine durch Viren oder Mutationen induzierte Herunterregulierung der MHC-Expression zu erkennen und die entsprechenden Zellen zu lysieren. Die Aktivierung der NK-Zellen läuft über ein Gleichgewicht von aktivierenden (NKp46, CD16) und inhibierenden (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) Rezeptoren und das CD94/NKG2-Heterodimer ab (28). Die inhibierenden Rezeptoren KIRs und das CD94/NKG2-Heterodimer erkennen z.B. Gewebsantigene, die über MHC-I präsentiert werden, und verhindern damit deren Lyse. Die Induktion der Zielzellyse verläuft bei CTLs und NK-Zellen in gleicher Weise.

Nach Erkennung werden Perforin und Granzyme freigesetzt. Perforin wird in die Zellmembran der Zielzelle integriert und bildet dort Poren aus, die Granzyme in die Zielzelle schleusen und deren Apoptose auslösen. Eine weitere Möglichkeit ist die Induktion der Apoptose durch die Bindung des Todesrezeptors FAS auf der Oberfläche der Zielzelle. Durch das gleichzeitige Auslösen der „Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität“ (ADCC) kommt es zur weiteren Verstärkung der Apoptose.

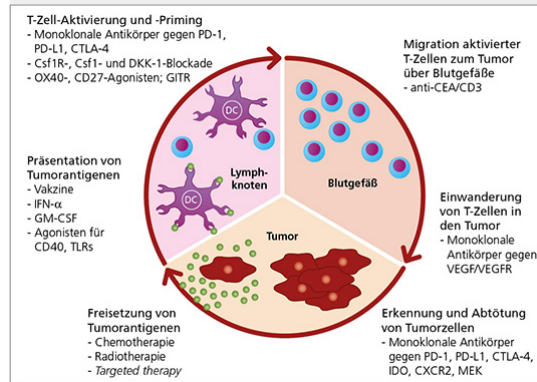
Neben der beschriebenen Herunterregulierung der MHC-Expression (Abb. 1), die ein typisches Beispiel für Melanome ist, nutzen Tumoren verschiedenste Möglichkeiten, um der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen (29). Auf die Expression von Checkpoint-Molekülen und die Freisetzung immunsuppressiver Zytokine soll im Folgenden in Kombination mit der Vielfältigkeit der Therapieansätze eingegangen werden.

Abb. 1: Immunsupprimierende Umgebung und tumorinduzierte Resistenzmechanismen.



Durch die fehlende Ausschüttung von Antigenen kann z.B. keine Prägung Antigen-präsentierender Zellen (APCs) wie Dendritische Zellen oder Makrophagen erfolgen. Als Folge findet keine Aktivierung von Effektor-T-Zellen statt, und der Tumor kann unbeachtet von jeglichen Immunzellen wachsen. Eine Möglichkeit, Tumoren „sichtbar“ zu machen, ist der Einsatz von Chemo- und Strahlentherapien (Abb. 2). Durch die Zerstörung der Zelle kommt es zur Freisetzung von Tumorantigenen, die durch APCs erkannt und präsentiert werden können (30).

Abb. 2: Immunzyklus mit möglichen Ansätzen für die Tumor-Immuntherapie (mod. nach (30)).



Eine weitere Möglichkeit für Tumoren, der Immunantwort zu entgehen, ist die Bildung einer immunsupprimierenden Mikroumgebung. Dies geschieht z.B. durch Ausschüttung von IL-10 und TGF- β (Abb. 1). Während IL-10 die Ausreifung von Dendritischen Zellen und T-Zellen unterdrückt, führt TGF- β zur Toleranz bei NK- und T-Zellen. Beide Zytokine unterstützen die Bildung sog.regulatorischer T-Zellen (Tregs). IL-10 und TGF- β werden wiederum durch diese freigesetzt und führen so zu einem Kreislauf, der das immunsuppressive Milieu verstärkt und hilft, den Tumor noch besser abzuschirmen.

Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) ist ein weiterer Faktor, der frei in der Mikroumgebung und auf der Oberfläche von Tumoren zu finden ist. Im gesunden Organismus ist IDO das Enzym für den Abbau der Aminosäure Tryptophan zu N-Formylkynurenin. Die verstärkte Expression von IDO auf Tumoren konnte u.a. für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC), Magen-, Darm-, Pankreas- und Leberkarzinom gezeigt werden und wird mit einer schlechteren Prognose und einer gesteigerten Häufigkeit für Lymphknotenmetastasen assoziiert (31). Die Anreicherung geht mit einem Verlust von Tryptophan einher, führt zu verstärkter Immuntoleranz, die durch verringerte T-Zellinfiltration, gesteigerte Anzahl an Tregs und einer erhöhten Strahlenresistenz der Tumoren gekennzeichnet ist (32). Eine Hemmung von IDO geht mit einem verringerten Tumorwachstum und einer antitumoralen Immunantwort einher.

Auch die Expression von Checkpoint-Molekülen auf der Oberfläche der Tumorzellen und Tregs trägt zu dem beschriebenen Prozess bei. Checkpoint-Moleküle haben in gesunden Organismen u.a. die Aufgabe, eine überschießende Immunantwort zu verhindern. Beispiele hierfür sind PD-1 (programmed death receptor-1) und CTLA-4 (cytotoxic T cell associated antigen-4). Checkpoint-Inhibitoren wie die monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab, Pembrolizumab), Anti-PD-L1-Antikörper (Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab) sowie Anti-CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab,

Tremelimumab) zeigten vielversprechende Therapieerfolge und sind teilweise für die Behandlung zugelassen.

Neue Möglichkeiten, die antitumorale Immunantwort zu reaktivieren

Eine weitere Möglichkeit, die antitumorale Immunantwort zu reaktivieren bzw. zu induzieren, ist die Verwendung von DKK-1 (Dickkopf related protein)-neutralisierenden Antikörpern. DKK-1 konnte auf der Oberfläche von Tumoren wie z.B. Magen-, Lungen- und Kolonkarzinomen, aber auch im Serum von Tumorpatienten nachgewiesen werden und korreliert mit einer schlechten Prognose (30, 33). Des Weiteren unterstützt DKK-1 die immunsuppressive Mikroumgebung, indem es z.B. die Anreicherung von MDSCs (myeloid derived suppressor cells) und Tregs fördert (34). DKK-1 neutralisierende Antikörper verhindern die Interaktion von DKK-1 mit den WNT-Korezeptoren LRP (low density lipoprotein receptor-related protein)-5 und -6. Durch Bindung von DKK-1 an LRP5/6 und Kremen 1/2 kommt es zur Internalisierung des Komplexes und einer damit verbundenen Blockade des WNT-Signalwegs, der an vielen zellulären Prozessen wie Proliferation, Apoptose, Migration und Differenzierung, aber auch an der Gewebswiederherstellung beteiligt ist (35). Fehlregulationen des WNT-Signalwegs oder die Expression einiger WNT-kontrollierter Zielgene kann zu Tumorentstehung und Metastasierung führen (36). Durch Blockade von DKK-1 wird die Anreicherung von MDSCs und Tregs blockiert und das Tumorwachstum verlangsamt. Momentan sind 2 verschiedene DKK-1-neutralisierende Antikörper (BHQ880, DKN-01) auf dem Markt. Eine klinische Phase-II-Studie (NCT03760289) testet z.B. DKN-01 in Kombination mit Atezolizumab mit und ohne Paclitaxel bei Magen- und Gallengangskarzinomen.

Die beschriebenen Möglichkeiten der Immunaktivierung beruhen in den meisten Fällen auf der Inaktivierung von Tregs und MDSCs. Aber auch tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) spielen in der Umgebung von Tumoren eine entscheidende Rolle. TAMs sind antiinflammatorische Makrophagen und unterstützen Tumorwachstum, Metastasierung und Therapieresistenzen (37). Der Nachweis von TAMs im Speziellen von CSF1R (colony stimulating factor-1 receptor)-positiven TAMs ist bei den meisten Tumorentitäten mit einem schlechteren Überleben assoziiert (38). Neben der Expression auf TAMs, wird CSF1R auch auf der Oberfläche von M1- und M2-Makrophagen, Dendritischen Zellen, Neutrophilen und MDSCs exprimiert.

Auch bei Magenkrebs wurde eine deutliche Expression von CSF1/CSF1R im Zytoplasma von Krebszellen gezeigt. CSF1/CSF1R kann ein nützlicher prognostischer und prädiktiver Biomarker für Lymphknoten- und Peritonealmetastasen sowie ein potenzielles therapeutisches Ziel bei Magenkrebs sein (39). Die Blockade des CSF1-Rezeptors soll die antiinflammatorischen TAMs und MDSCs in Richtung eines proinflammatorischen Zelltyps verschieben (37, 40). Die Hemmung kann einmal mittels small molecules (Pexidartinib, BLZ945) oder monoklonaler Antikörper (Cabiralizumab, Emactuzumab) erfolgen. In Pankreastumoren ging die CSF1R-Blockade mit einem Rückgang der TAMs und Tregs sowie einer verstärkten Infiltration von T-Effektorzellen einher, was ein verlangsamtes Tumorwachstum zur Folge hatte. Ein Nebeneffekt war die verstärkte Expression von Checkpoint-Molekülen wie CTLA-4 und PD-1 auf T-Zellen und PD-L1 auf Tumorzellen (41). Als Antwort darauf wurde z.B. Pexidartinib mit Pembrolizumab (NCT02452424) und Durvalumab (NCT02777710) kombiniert, während Emactuzumab z.B. in Kombination mit Atezolizumab (NCT02323191) und Cabiralizumab in Verbindung mit Nivolumab (NCT

02526017/NCT03336216) getestet wurden. Nivolumab mit CSF1R-Blockade wurde von den Patienten in der Regel gut vertragen und zeigte im Vergleich zur Einzeltherapie ein erhöhtes Gesamtüberleben. Des Weiteren läuft eine Studie zur Beurteilung der Wirkung von Durvalumab in Kombination mit Olaparib und Paclitaxel auf die DCR (disease control rate) bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs (NCT03579784). Alle beschriebenen Methoden helfen die Tumorthherapie zu verbessern, es ist aber zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht 100%ig möglich, eine verlässliche Prognose über das Ansprechen eines Tumors auf die ausgewählte Therapie zu geben.

Onkolytische Viren

Onkolytische Viren bieten weitere Möglichkeiten, die Krebstherapie beim metastasierten Magenkrebs zu erweitern. Sie sind in der Lage, Tumorzellen zu lysieren und haben zudem immunstimulatorische Eigenschaften. Neben direkten und indirekten toxischen Effekten können sie andere Therapien unterstützen bzw. verstärken (42-44). Zurzeit laufen verschiedene vielversprechende klinische Studien, die die Kombination von onkolytischen Viren und Checkpoint-Inhibitoren untersuchen (NCT02798406; NCT02263508 (45); NCT 03206073).

Zudem wurde die Kombination von HF10 (ein bioselektiertes, replikationskompetentes onkolytisches Virus, das von HSV-1 abgeleitet ist) mit Ipilimumab in einer Phase-II-Studie bei Melanomen untersucht. Die Kombination von HF10 und Ipilimumab zeigte eine Förderung der Antitumoraktivität bei Patienten mit Stadium IIIB, IIIC oder IV, beim nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom (NCT02272855). Des Weiteren läuft eine Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit und Durchführbarkeit des onkolytischen Pexa-Vec-Virus in Kombination mit einer Immun-Checkpoint-Hemmung (Durvalumab, Tremelimumab) bei Patienten mit refraktärem metastasierten Darmkrebs. Ziel der Studie ist, zu bewerten, ob die durch die onkolytische Virustherapie induzierte Antitumorimmunität mit einer Immun-Checkpoint-Hemmung gesteigert werden kann (NCT03206073).

Eine Phase-1b-Studie untersucht, ob die intravenöse Verabreichung von REOLYSIN® (Reovirus Serotyp 3-Dearing Strain) in Kombination mit Chemotherapie und Pembrolizumab bei der Behandlung von Pankreas-Adenokarzinomen wirksam und sicher ist (NCT02620423). Eine Studie mit ONCOS-102 (ein Adenovirus mit GM-CSF) in Verbindung mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid bei Patienten mit soliden Tumoren wies Anzeichen für eine Antitumorimmunität und Signale für klinische Wirksamkeit auf. Die Behandlung führte in Tumoren zur Infiltration von CD8+ T-Zellen und einer Hochregulierung von PD-L1, was das Potenzial von ONCOS-102 als Immunsensibilisator für kombinatorische Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren deutlich macht (NCT01598129) (46).

Biomarker für die Wirksamkeit der Immuntherapie

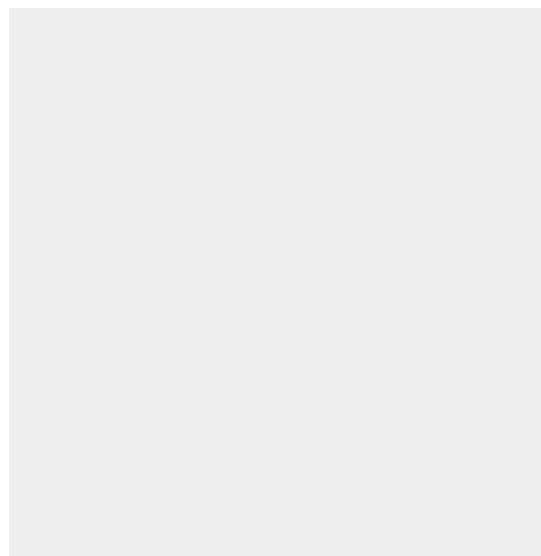
Unser Verständnis der zugrunde liegenden Biologie vom Magenkrebs verbessert sich kontinuierlich. Nur ein tieferes Verständnis spezifischer molekularer Subtypen und Genomveränderungen ermöglicht eine genauere und kostengünstige Anwendung neuartiger

Therapien (Tab. 2). Gegenwärtig gibt es, abgesehen von der Chemotherapie, nur wenige etablierte biologisch gezielte Wirkstoffe, wie Trastuzumab und Ramucirumab. Das bisherige Versäumnis, geeignete prädiktive Biomarker in großen Studien zu identifizieren, hat den Erfolg vieler gezielter Therapien bei Magenkrebs behindert.

Genexpressionsanalysen, die von Gruppen wie TCGA und der Asian Cancer Research Group (ACRG) durchgeführt wurden, haben die verschiedenen molekularen Subtypen von Magenkrebs beschrieben (47, 48). TCGA beschrieb 4 Subtypen mit MSI (Mikrosatelliten-instabil), genomstabiler (GS), EBV- und Chromosomen-Instabilität (CIN), während die ACRG-Klassifizierung 4 Subtypen mit MSI, Mikrosatelliten-stabil (MSS)/Epithelial-Mesenchym-Übergang (EMT), MSS/TP53+ und MSS/TP53- identifizierte (s. auch Kapitel „[Molekularpathologie und Genetik bei metastasiertem Magenkarzinom](#)“). Wie [im vorherigen Artikel](#) erwähnt, haben Patienten mit MMRd/MSI-Tumoren eine hohe Ansprechrage auf Immuntherapie. Während bei PD-L1-positiven Patienten eine höhere Wirkung als bei PD-L1-negativen Patienten auftritt, können aber auch PD-L1-negative Patienten eventuell in Kombinationen einen signifikanten Nutzen aus der Immuntherapie ziehen (Tab. 2).

Letztlich muss ein zu definierender erfolgreicher Biomarker kostengünstig und reproduzierbar sein (mit klar definierten Zielgrenzwerten) und sowohl eine Patienten-Untergruppe definieren, die wahrscheinlich profitiert, als auch eine Untergruppe, die nicht von der Therapie profitieren wird.

Innovative Methoden zur Entwicklung von Biomarkern, beispielsweise durch radiologische Bildgebung, können das Design zukünftiger Studien weiter stützen. Mehrere nicht-invasive, reproduzierbare quantitative radiologische Methoden entwickeln sich als potenzielle pharmakodynamische Biomarker. Nach einer Behandlung mit Bevacizumab oder Anti-VEGFR-TKIs in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich Veränderungen der dynamischen Kernspintomographie und der Gewebekörpermessungen auf Computertomographie wie Blutfluss, Blutvolumen oder Permeabilität ergeben (49).



Tab. 2: Potenzielle Biomarker zur Prädiktion des Ansprechens von gastrointestinalen Tumoren auf Immuntherapie.

CXCR4=chemokine CXC motif receptor 4, iDC=immature dendritic cell (DC), mDC=mature DC, ELISA=enzymelinked immunosorbent assay, ELISPOT=enzymelinked immunospot assay, FACS=fluorescence-activated cell sorting, IFN-g=Interferon-g, ICH=Immunhistochemie, MDSC=myeloid-derived suppressor cells, miRNA= Micro-RNA, MMR=mismatch repair, NGS=next generation sequencing, PCR=polymerase chain reaction, TILs=tumorinfiltrating lymphocytes, Tregs=regulatorische T-Zellen

Zielstruktur	Potenzieller Biomarker	Methodik
Immun-Checkpoints	PD-L1	• PD-L1, PD-L2 Immunhistochemie (IHC) • ELISA
Zytokine/Chemokine	IFN- γ , CXCR4	• ELISPOT • ELISA • IHC
Immunzellen	CD8+, CD4+, iDC, mDC, Tregs, MDSC	• IHC • FACS
TILs	CD3, CD8, Granzym B, FOXP3	• IHC
MMR-Defizienz	MMR-Status	• IHC von MMR-Proteinen
Immungen-Panels	PD-L1/2, PIK3CA, CDH1	• PCR/NGS
RNA-Stabilität und Genexpression	miRNAs	• PCR

Zusammenfassung

Mit dem Auftauchen der Immuntherapie erweitern sich die Behandlungsmöglichkeiten, denn das günstige Toxizitätsprofil der Immuntherapie eignet sich erfreulicherweise für neue Kombinationen sowohl mit traditionellen als auch neuartigen Wirkstoffen. Ein besseres Verständnis der Resistenzmechanismen, der nach Therapie resultierenden biologischen Veränderungen sowie der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sind für weitere Konzepte entscheidend. Die Identifizierung geeigneter Biomarker für die Patientenauswahl ist für klinische Studien unerlässlich, um der wachsenden Komplexität der Behandlungsoptionen Rechnung zu tragen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

[Zu diesem Artikel „CME – Magenkarzinom – Teil 3: Zukünftige Strategien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinom“](#) 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 2: Sequenztherapie des Magenkarzinoms“

Dr. rer. nat. Annett Maderer



Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
I. Medizinische Klinik u. Poliklinik
AG Dr. Möhler
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Tel.: 06131/17-2918

Dipl. Biol. Katrin Göpfert

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
AG Dr. Möhler
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Tel.: 06131/17-2918

Prof. Dr. med. Markus Möhler

*Leiter der gastroenterologisch-onkologischen
Ambulanz*



Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Tel.: 06131/17-0

E-Mail: markus.moehler@unimedizin-mainz.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*