

Multimodale Therapie, Bewegung und Immuntherapie

GI-Tumore. Die am ASCO Annual Meeting 2025 präsentierten Daten unterstreichen nicht nur den zunehmenden Stellenwert immunonkologischer Ansätze, sondern auch die Bedeutung multimodaler Strategien und patient:innenzentrierter Supportivmaßnahmen.

Von Dr.ⁱⁿ Theresa Lentner, MD, BSc, und OA Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PD, MSc

Die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2025 in Chicago offenbarte erneut wesentliche Fortschritte in der gastrointestinalen Onkologie. In dieser Zusammenfassung liegt der Schwerpunkt auf drei Studien mit hoher klinischer Relevanz: MATTERHORN, CHALLENGE und CASSANDRA – drei Konzepte, die neue Impulse für die Behandlung von Magen-, Kolon- und Pankreaskarzinomen setzen.

MATTERHORN: FLOT + Durvalumab setzt neue Standards im perioperativen Setting vom AEG/Magen-Ca
Die MATTERHORN-Studie¹, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, untersuchte den klinischen Nutzen der Zugabe von Durvalumab zur etablierten perioperativen FLOT-Chemotherapie (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) bei resektablen Adenokarzinomen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs. Hintergrund ist die nach wie vor unzureichende Prognose dieser Tumoren trotz standardisierter FLOT-Therapie mit hoher Rezidivrate.

Insgesamt wurden 948 Patient:innen im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten jeweils vier Zyklen FLOT perioperativ, ergänzt entweder durch Durvalumab (1.500 mg alle vier Wochen) oder Placebo. Anschließend folgten zehn weitere Zyklen Durvalumab bzw. Placebo in der adjuvanten Phase. Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS), sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS) sowie die Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten zeigte sich unter Durvalumab eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens: Die 2-Jahres-EFS-Rate betrug 67,4% gegenüber 58,5% im Placeboarm (HR: 0,71; 95%-KI 0,58–0,86; $p < 0,001$; Abb. 1). Auch das Gesamtüberleben verbesserte sich tendenziell, mit einem Vorteil zugunsten von Durvalumab ab dem zwölften Behandlungsmonat (HR ab Monat 12: 0,67; 95%-KI 0,50–0,90). Der Unterschied erreichte allerdings nicht das vordefinierte Signifikanzniveau ($p = 0,03$ bei einem Grenzwert von $p < 0,0001$). Bemerkenswert war zudem die nahezu ver-



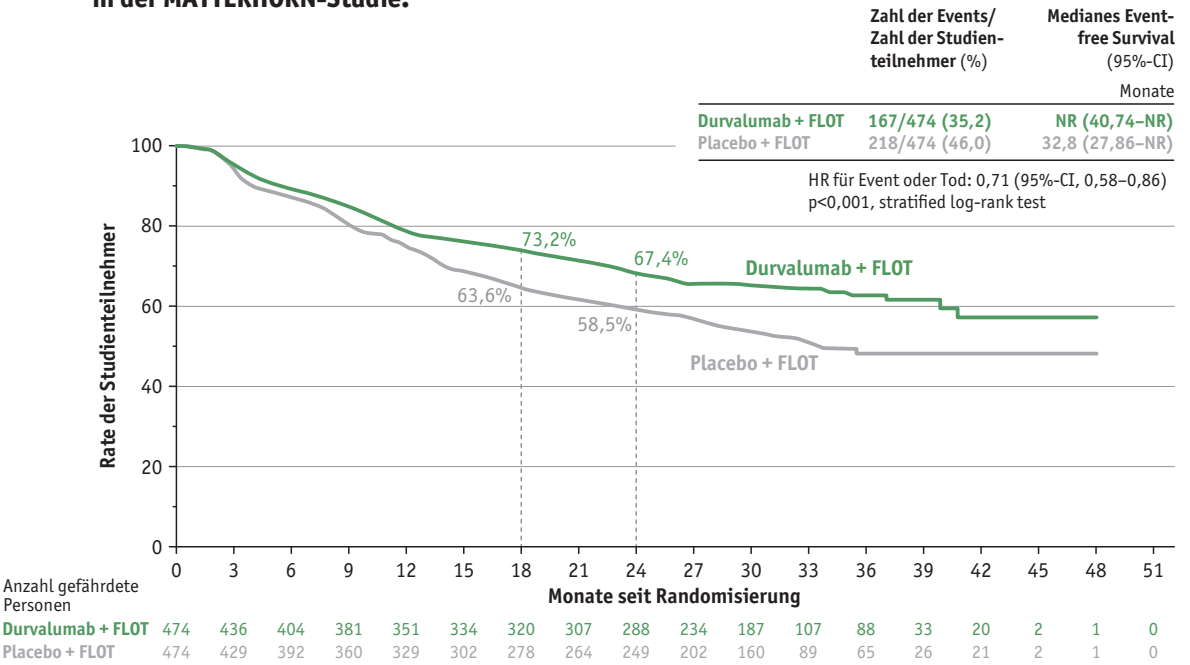
© Privat



Die CHALLENGE-Studie unterstreicht den klinischen Stellenwert strukturierter Bewegungstherapie als unterstützende Maßnahme in der Nachsorge des Kolonkarzinoms.

OA Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PD, MSc
St. Pölten

Abb. 1: Ereignisfreies Überleben (EFS) unter Durvalumab + FLOT versus FLOT + Placebo in der MATTERHORN-Studie.¹



Quelle: Janjigian YY et al., Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (17_suppl), LBA 5. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5 © Springer Medizin

dreifache Rate an pathologischen Komplettremissionen im Durvalumab-Arm (19,2% vs. 7,2%; RR: 2,69; 95%-KI 1,86–3,90).

Die Daten belegen somit, dass die Kombination von Durvalumab mit perioperativem FLOT bei resektablen Magen- und ösophagogastralen Adenokarzinomen zu einem signifikant verlängerten ereignisfreien Überleben und einer höheren pCR-Rate führt, ohne zusätzliche Sicherheitsbedenken. Die MATTERHORN-Studie untermauert damit das Potenzial immunonkologischer Strategien in der kurativen Therapie dieser Entitätsgruppe.

CHALLENGE: Nutzen von körperlicher Aktivität bei frühem Kolon-Ca
Die CHALLENGE-Studie² liefert erstmals belastbare prospektiv-randomisierte Evidenz der Stufe I zum Einfluss eines strukturierten Bewegungstrainings auf das krankheits-

freie Überleben von Patient:innen mit reseziertem Kolonkarzinom nach adjuvanter Chemotherapie. In der multizentrischen Phase-III-Studie, die an 55 Zentren durchgeführt wurde, wurden insgesamt 889 Patient:innen mit Stadium III und Hochrisiko Stadium II nach Abschluss ihrer adjuvanten Therapie entweder einer dreijährigen strukturierten Trainingsintervention oder einer reinen gesundheitsbezogenen Aufklärung (Kontrollgruppe) zugewiesen.

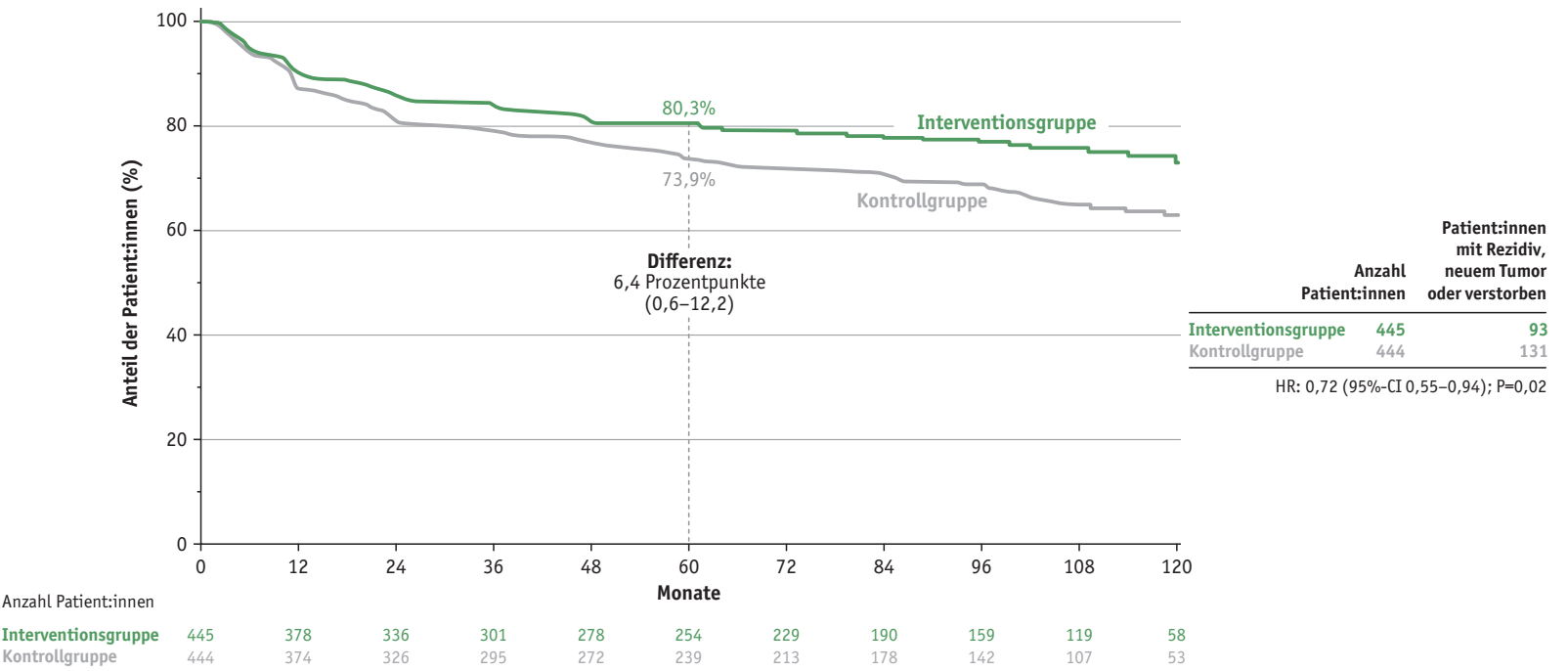
Die Patient:innen in der Interventionsgruppe absolvierten ein standardisiertes, überwiegend aerobes Trainingsprogramm unter begleitender Betreuung. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS), definiert als Zeit bis zu einem Rezidiv, einer Zweitneoplasie oder dem Tod. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,9 Jahren zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Trainingsgruppe: Das

5-Jahres-DFS betrug 80,3% versus 73,9% in der Kontrollgruppe, entsprechend einer HR von 0,72 (95%-KI 0,55–0,94; $p = 0,02$; Abb. 2). Auch für das Gesamtüberleben wiesen die Daten einen positiven Trend auf. Die 8-Jahres-Überlebensrate lag in der Bewegungsgruppe bei 90,3% gegenüber 83,2% in der Vergleichsgruppe (HR: 0,63; 95%-KI 0,43–0,94), was eine absolute Differenz von 7,1 Prozentpunkten bedeutete.

Obwohl in der Bewegungsgruppe erwartungsgemäß häufiger muskuloskelettale Nebenwirkungen auftraten (18,5% vs. 11,5%), war die Intervention insgesamt gut verträglich und führte zu keinen relevanten Therapieabbrüchen.

Die CHALLENGE-Studie unterstreicht damit den klinischen Stellenwert strukturierter Bewegungstherapie als unterstützende Maßnahme in der Nachsorge des Kolonkarzinoms. Sie zeigt, dass körperli-

Abb. 2: Disease-free Survival (DFS) in der in der Interventionsgruppe versus der Kontrollgruppe in der CHALLENGE-Studie²



Quelle: Booth C et al., J Clin Oncol 2025, 43 (suppl 17; Abstr. LBA3510. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA3510 © Springer Medizin

Kongress.ASCO

che Aktivität nicht nur das funktionelle Wohlbefinden verbessert, sondern auch einen messbaren Einfluss auf onkologische Endpunkte nehmen kann. Angesichts der robusten Studiendaten sollte Bewegungstherapie künftig als integraler Bestandteil der Survivorship-Konzepte im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie in der Kolonkarzinomtherapie etabliert werden.

CASSANDRA: bei PDAC bringt intensivere Chemotherapie Benefits

Die CASSANDRA-Studie³ ist eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, welche zwei neoadjuvante Chemotherapieregime bei resektablem oder grenzwertig resektablem duktalem Pankreaskarzinom (PDAC) vergleicht. Sie adressiert eine relevante klinische Fragestellung: Welches präoperative Regime – PAXG oder modifiziertes FOLFIRINOX – führt zu besseren onkologischen Ergebnissen?

Im präsentierten ersten Randomisierungsarm wurden 260 Patient:innen im Alter bis 75 Jahre mit R/BR-PDAC entweder dem PAXG-Regime (Capecitabin, Cisplatin, nab-Paclitaxel, Gemcitabin) oder dem mFOLFIRINOX-Regime (5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin) für sechs Monate neoadjuvant zugewiesen. Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS), definiert als progressionsfreies Intervall ohne Rezidiv, chirurgische Nichtresektabilität, intraoperative Metastasierung, CA19-9-Anstieg oder Tod. Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüber-



© Primephoto/ Fotostudio & Fotograf Wien



Durvalumab kombiniert mit perioperativem FLOT bei resektablen Magen- und AEG führt zu einem signifikant verlängerten EFS und einer höheren pCR-Rate .

Dr.ⁱⁿ Theresa Lentner, MD, BSc
St. Pölten

leben, radiologische und biochemische Response, R0-Resektionsraten, Pathologiestadium sowie Toxizitäts- und Lebensqualitätsdaten.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,9 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von PAXG: Die 3-Jahres-EFS-Rate lag bei 30 % (95 %-KI 20–40 %) versus 14 % (95 %-KI 5–23 %) unter mFOLFIRINOX (HR 0,66; 95 %-KI 0,49–0,89; p=0,005). Auch die Krankheitskontrollrate war unter PAXG höher (98 % vs. 91 %; p=0,009), ebenso der Anteil der Patient:innen mit CA19-9-Reduktion um mehr als 50 % (88 % vs. 64 %; p<0,001). Die R0-Resektionsrate war numerisch höher unter PAXG (75 % vs. 67 %), erreichte aber keine statistische Signifikanz (p=0,165). Ein pathologisches Tumorstadium <II wurde signifikant häufiger unter PAXG erreicht (35 % vs. 23 %; p=0,03).

Bezüglich der Toxizität war unter PAXG eine höhere Rate an Grad-3/4-Neutropenien zu verzeichnen (44 vs. 30 %), während andere Nebenwirkungen wie Fatigue, Gastrointestinalsymptomatik oder Infektionen vergleichbar blieben.

Die CASSANDRA-Daten belegen damit einen signifikanten onkologischen Vorteil des neoadjuvanten PAXG-Regimes gegenüber mFOLFIRINOX bei resektablem und borderline resektablem PDAC hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens. Diese Ergebnisse sprechen für einen möglichen neuen Therapiestandard in der präoperativen Behandlung dieses bislang schwer zu kontrollieren-

den Tumorentitäts. Die finalen Daten zu Gesamtüberleben und zur zweiten Randomisierung (perioperativ vs. rein neoadjuvant) bleiben mit Spannung zu erwarten.

Fazit

Die diesjährigen ASCO-Daten verdeutlichen eindrucksvoll, wie differenziert und vielschichtig die moderne onkologische Therapie gastrointestinaler Tumoren geworden ist. Die MATTERHORN-Studie liefert ein starkes Argument für die Integration immunonkologischer Prinzipien in kurative perioperative Strategien beim Magen- und AEG-Karzinom. Die CHALLENGE-Studie hebt den präventiv-onkologischen Wert strukturierter Bewegungstherapie hervor und weist damit über die rein pharmakologische Therapie hinaus. Schließlich belegt die CASSANDRA-Studie, dass ein intensivierendes neoadjuvantes Vorgehen mit PAXG beim PDAC machbar ist. ■

Referenzen:

- 1.) Janjigian YY et al., Journal of Clinical Oncology 2025; 43 (17_suppl), LBA 5. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5
- 2.) Booth C et al., J Clin Oncol 2025, 43 (suppl 17; Abstr. LBA3510. DOI: 10.1200/JCO.2025. 43.17_suppl.LBA3510
- 3.) Reni M et al., J Clin Oncol 2025, 43 (suppl 17; abstr LBA4004). DOI: 10.1200/JCO.2025. 43.17_suppl.LBA4004

Dr.ⁱⁿ Theresa Lentner, MD, BSc, und OA Priv.-Doz. Dr. Hossein Taghizadeh, PD, MSc, sind an der Abteilung für Innere Medizin I, Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie, Universitätsklinikum St. Pölten, tätig