

## **Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) nimmt folgende Stellung zu den beim ASCO 2024 vorgestellten Ergebnissen der deutschen IKF-AIO-RENAISSANCE-Phase-III-Studie für eine Subgruppe von Patienten mit limitiert metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs (GEJ).**

### **Hintergrund**

Das Adenokarzinom des Magens und das Ösophaguskarzinom sind die fünft- bzw. siebthäufigsten Krebsarten weltweit. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen bis zu 50 % der Speiseröhrenkarzinome Fernmetastasen auf und kommen für eine sofortige Chemotherapie in Frage. Eine kurative Operation in diesem Stadium stellt einen experimentellen Ansatz dar. Nur ein kleiner Teil dieser metastasierten Patienten zeigt eine oligometastatische Erkrankung, wobei es keine einheitliche Definition dafür gibt, was oligometastatisch bei Magenkrebs bedeutet. Dennoch stellt sich fortwährend die Frage, ob Patienten mit nur limitierter Metastasierung noch Kandidaten für operative, auf Langzeitremission ausgerichtete Konzepte/Therapien mit integrierten lokalen Therapiemaßnahmen sein können und welche Definition für „limitiert“ hierfür wesentlich sein könnte. Einige Studien haben versucht, diese Frage zu beantworten, aber sie reichten nicht aus, um die Rolle einer kurativ ausgerichteten multimodalen Therapie in dieser Situation zu klären.

In metastasierten Stadien von Magenkrebs ist ein chirurgischer Eingriff mit kurativer oder lebensverlängernder Absicht immer noch ein sehr individueller und experimenteller Ansatz, der leider oft in der täglichen Routine durchgeführt wird, ohne dass ausreichende Daten aus gut durchgeführten randomisierten Studien vorliegen. Insbesondere bei einer Untergruppe von Patienten mit Metastasen, die eine nur begrenzte Anzahl von Fernmetastasen in einer begrenzten Anzahl von Organen aufweisen, der sogenannten limitierten oder oligometastatischen Erkrankung, war die Datenlage bis dato unklar, und die Behandlung wurde häufig sehr individuell seitens der Behandler gesteuert.

Die deutsche S3-Leitlinie für die Behandlung von Magenkarzinomen empfiehlt für Patienten mit limitierten Metastasen (sogenannte Oligometastasierung) die Überweisung in eine Einrichtung mit hoher Fallzahl (100 % Konsens). Bei einer limitierten Metastasierung (sogenannte Oligometastasierung) kann in ausgewählten Fällen mit Konsens im Tumorboard nach erfolgter medikamentöser Tumortherapie mit Remission eine Resektion des Primärtumors mit Resektion oder Ablation der Metastasen erfolgen, sofern alle Tumormanifestationen komplett entfernt werden können (78 % Konsens).

Die aktuell auf dem ASCO 2024 präsentierte RENAISSANCE-Studie hatte sich zur Aufgabe gemacht, auf Phase-III-Niveau randomisiert die Frage zu klären, ob eine auf Langzeitremission abzielende Operation in der Situation einer limitierten Metastasierung eine Rolle spielt oder sogar einen Nachteil in der Behandlung dieser Patienten darstellt.

In einem Pilotprojekt, der prospektiven multizentrischen IKF-AIO-FLOT3-Studie, wurde zunächst ein klinisches Modell zur Identifizierung und Harmonisierung der Merkmale von Patienten mit Oligometastasierung untersucht, die potenziell von einem chirurgischen Eingriff bei metastasiertem Magenkrebs nach einer ersten systemischen Chemotherapie profitieren. Daraus resultierend wurde eine Definition der Oligometastasierung auch in die deutsche S3-Leitlinie für Magenkarzinome aufgenommen. Die Ergebnisse der FLOT3-Studie lieferten dann die Grundlage für die RENAISSANCE-Studie.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirkung der FLOT-Chemotherapie +/- potenziell kurative/additive Lokaltherapie (OP/Radiatio/Ablation etc.) bei Chemotherapie-naiven Patienten mit oligometastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ohne vorherige Resektion des Primärtumors oder der Metastasen. Bei HER2-positiven und PD-L1-positiven (CPS  $\geq$ 5) Patienten wurden Trastuzumab bzw. Nivolumab dem FLOT-Schema hinzugefügt. Die systemische Behandlung wurde mit einer kurativ geplanten

Gastrektomie/Ösophagektomie und Resektion aller metastatischen Läsionen und/oder lokalen Ablations-/Bestrahlungsverfahren ergänzt, mit dem Ziel, eine R0-Situation an allen Stellen zu erreichen.

Eine Randomisierung erfolgte nach 4 Zyklen FLOT (Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>; Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>; Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>; 5-FU 2.600 mg/m<sup>2</sup>) bei Patienten ohne Anzeichen eines Krankheitsprogresses im Verhältnis 1:1 in Arm A mit Operation und anschließender adjuvanter systemischer Komplettierung durch weitere 4–8 Zyklen FLOT oder in Arm B ohne Operation als Standardarm mit ausschließlicher Fortführung der systemischen Therapie. Alle relevanten Patientenbefunde inklusive der radiologischen Bilder wurden im Rahmen der RENAISSANCE-Studie von einem Expertengremium vor Einschluss verblindet in einem zentralen Review begutachtet.

271 Patienten sollten in die Studie aufgenommen werden, von denen mindestens 176 Patienten randomisiert werden sollten. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben in der ITT-Population unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzungen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, das progressionsfreie Überleben sowie die chirurgische Morbidität und Mortalität. Es wurden 182 Patienten an 41 deutschen Zentren eingeschlossen, bevor die Rekrutierung nach Randomisierung von 141 Patienten vorzeitig beendet wurde. Grund dafür war eine zu langsame Rekrutierungsrate und Änderungen in der systemischen Therapielandschaft (Möglichkeit der Checkpoint-Inhibitor-Therapie ab CPS 1; Kombination von Checkpoint-Inhibition + HER2-adressierter Therapie; CLDN 18.2-adressierte Therapie). Die Reduktion der Fallzahl hatte jedoch nur minimale Auswirkungen auf die statistische Aussagekraft der Studie.

Die ITT-Population umfasste 139 Patienten (A: 67; B: 72): 20 % hatten eine rein retroperitoneale Lymphknotenmanifestation als M1-Situation (RPLN-Metastasen), 58 % reine Organmetastasen und 22 % zeigten eine Kombination aus beidem. In Arm A wurde bei 91 % der Patienten ein chirurgischer Eingriff durchgeführt, und die R0-Resektionsrate am Primärtumor betrug 82 %. Die 30-Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit in der chirurgischen Population betrug 3 % bzw. 8 %. Mindestens 4 zusätzliche Zyklen einer Chemotherapie nach der Operation oder nach der Randomisierung wurden bei 42 % der Patienten in Arm A gegenüber 71 % der Patienten in Arm B durchgeführt. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde aufgrund der erhöhten Frühsterblichkeit im Operationsarm nicht erreicht (mOS Arm A 19 vs. Arm B 24 Monate). Es wurden sich kreuzende Überlebenskurven beobachtet, wobei die 25 %- und 75 %-Quantile des OS 10 vs. 14 Monate und 65 vs. 41 Monate für die Arme A (mit OP) und B (ohne OP) betragen. Patienten mit alleinigen RPLN-Metastasen schienen den größten Nutzen von dem zusätzlichen chirurgischen Eingriff zu haben (mOS: 30 vs. 17 Monate; 5-Jahres-OS: 38 % vs. 19 %; immer noch mit erhöhter Frühmortalität), während Patienten, die kein objektives Ansprechen (stable disease) zeigten (mOS: 13 vs. 22 Monate), oder Patienten mit Peritonealkarzinose (mOS: 12 vs. 19 Monate) eher einen nachteiligen Effekt zeigten.

Im chirurgischen Arm konnten nur 4 % der Patienten die geplante maximale Anzahl von 12 Zyklen Chemotherapie erhalten, jedoch waren 39 % der Patienten im konventionellen Chemotherapie-Arm ohne Chirurgie in der Lage, die Zyklen zu komplettieren.

### **Zusammenfassung und Fazit**

Es lässt sich zusammenfassen, dass die IKF-AIO-RENAISSANCE-Studie ihren primären Endpunkt verfehlte. Die Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einer limitierten Metastasierung ein besseres Überleben zeigen, die Chirurgie jedoch nicht in der Lage ist, die Prognose an dieser Stelle zu verbessern. Im Gegenteil: Patienten, die operiert wurden, lebten im Median sogar kürzer (18,5 Monate vs. 23,6 Monate). Bei Patienten mit limitierter Peritonealkarzinose führte der operative Eingriff sogar zu einer Verschlechterung der

Prognose (11,9 vs. 18,6 Monate).

Aus der gegenwärtigen Sicht lassen die Ergebnisse der bisher zu diesem Thema größten durchgeführten Phase-III-Studie den Schluss zu, dass die Chirurgie bei oligometastasierten Patienten mit Organmetastasen, inklusive Peritonealkarzinose, nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führt.

**Statement:**

Eine Operation bei Oligometastasierung ist unserer Einschätzung nach weiterhin ein sehr experimentelles Verfahren, das nur in Ausnahmefällen erwogen werden sollte. Die Neufassung der S3-Leitlinienempfehlung (siehe oben) skizzierte enge Grenzen für diese gemeinsame Entscheidungsfindung (Konsens im Tumorboard, Remission nach Chemotherapie, vollständige Entfernung aller Tumormanifestationen). Auch diese Empfehlung muss jedoch durch zukünftige Studien weiter überprüft werden.

Berlin, 02. September 2024