

INTEGA Studie

Die INTEGA Studie ist ein eigeninitiiertes Studienprojekt, welches mit Unterstützung des pharmazeutischen Unternehmens Bristol-Myers Squibb durchgeführt wurde. Die Studie wurde von 2018 bis 2020 an 21 deutschen Zentren mit dem Hauptzentrum (Studienleitung und meiste Patienteneinschlüsse) in Hamburg durchgeführt. In der Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen und/oder metastasierten Speiseröhren- und Magenkrebsen eingeschlossen. Zusätzliche Voraussetzung war das Vorliegen des Wachstumsrezeptors HER2 an der Tumorzelloberfläche. Ungefähr 15% der Speiseröhren- und Magentumoren weisen diese Veränderung auf. In dieser Situation ist die Therapie der Wahl eine Chemotherapie in Kombination mit dem Antikörper Trastuzumab, der spezifisch den o.g. Wachstumsrezept blockiert.

In der INTEGA Studie wurde nunmehr die Kombination aus einer Immuntherapie (Nivolumab als Antikörper gegen PD-1 – ein Rezeptor der Immunreaktionen reduziert) und Trastuzumab mit entweder Chemotherapie oder einer weiteren Immuntherapie (Ipilimumab als Antikörper gegen CTLA4 – ein Rezeptor, der die Aktivität von T Zellen einer Untergruppe des Immunsystems reguliert). Die Studie untersuchte demnach zum einen eine Therapieintensivierung (Nivolumab zusätzlich zur Standardtherapie) und zum anderen eine chemofreie Kombination. Ziel der Studie war es, die beste der beiden Strategien zu definieren, um diese dann in einer weiteren größeren Studie gegen den aktuellen Standard zu untersuchen. Begleitend erfolgten Untersuchungen von Tumorzellen und Tumorgenmaterial im Blut und im Tumorgewebe.

Die Studie zeigte an erster Stelle einen Vorteil für die Chemotherapie-Kombination mit einer hohen Ansprechrate (im CT sichtbarer Tumorrückgang) von 56% und verhältnismäßig langer Zeit bis zum Voranschreiten der Tumorerkrankung von 10,7 Monaten bei akzeptabler Verträglichkeit und Lebensqualität (1). Die Therapie mit Trastuzumab, Chemotherapie und Immuntherapie ist aufgrund einer parallelen Studie bereits seit einigen Monaten die neue Standardtherapie (2). Allerdings konnte aufgrund der begleitenden Untersuchung eine Patientengruppe gefunden werden, bei der die anfängliche chemotherapiefreie Therapie einen Vorteil darstellen könnte (3, 4). Aktuell ist eine Folgestudie zur Bestätigung dieser Daten in Planung.

Literaturquellen:

1. Stein A, Paschold L, Tintelnot J, Goekkurt E, Henkes SS, Simnica D, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(8):1150-8.
2. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023.
3. Paschold L, Stein A, Thiele B, Tintelnot J, Henkes SS, Coith C, et al. First-line treatment of unresectable or metastatic HER2 positive esophagogastric adenocarcinoma: liquid biomarker analysis of the phase 2 INTEGA trial. *J Immunother Cancer.* 2023;11(6).

4. Tintelnot J, Stein A, and Paschold L. Final survival results of ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive esophago gastric adenocarcinoma: The randomized AIO INTEGA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:4026.