



Meinung der Schweizer Experten

# 11<sup>th</sup> Swiss PostASCO

Bereits zum 11. Mal fand am 22. Juni in der Champions Lounge des Stade Suisse in Bern der Swiss PostASCO statt. Wie die Jahre zuvor informierten Schweizer Spezialisten ihre Kollegen in kurzen intensiven Präsentationen knapp und übersichtlich über die aus ihrer Sicht wichtigsten Studien bzw. Neuigkeiten des ASCO. Die neue Vize-Präsidentin der SAKK, Prof. Dr. med. Viviane Hess, führte in die Veranstaltung ein und moderierte die erste Hälfte der Präsentationsreihe, die dann vom SAKK-Präsidenten, Prof. Dr. med. Roger von Moos, fortgesetzt und abgeschlossen wurde.



Prof. V. Hess



Prof. R. von Moos

## Mammakarzinome

### HER2

Im Rahmen der APHINITY-Studie (abstr. LBA500) führte die adjuvante Eskalation der HER2-Therapie (Trastuzumab + Pertuzumab) zu einem leichten Therapievorteil, von dem Patientinnen mit Lymphknotenbefall und negativem ER-Status stärker profitierten. Nach Meinung des Referenten PD Dr. med. Khalil Zaman, Lausanne, «ist zu eruieren, welche Patienten am meisten profitieren und ob eine Anti-HER2-Eskalation zugunsten einer niedrigeren Chemotherapie (CT)-Dosierung oder neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab bzw. Trastuzumab vorteilhaft wären». Die sehr guten 7-Jahres-Resultate der APT-Studie (adjuvante Deeskalation der CT mittels Trastuzumab) erlaubten die Modifikation der Standardtherapie für Niedrigrisiko-Patientinnen. Die Deeskalation von Trastuzumab in der Short-HER-Studie zeigte negative Resultate. «Die viel niedrigere Rate an kardialen Ereignissen der 9-wöchigen Therapie (14.4 vs. 5.1%) bietet möglicherweise einen Vorteil für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko. Für Patientinnen mit Stage III oder Lymphknotenbefall N2-3 stellt die kürzere Therapie jedoch keine Option dar. Trastuzumab bleibt der Standard». In der MARIANNE-Studie waren OS für T-DM1 und Docetaxel + Trastuzumab vergleichbar, jedoch bei niedrigerer Toxizität. Der Goldstandard beim fortgeschrittenen HER2+ Mammakarzinom bleibt jedoch Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab, das Superiorität für OS zeigte. HR+/HER2+ Patientinnen hatten in der ALTERNATIVE-Studie (abstr. 1004) durch die doppelte HER2-Hemmung (Lapatinib + Trastuzumab) einen grösseren Therapievorteil als unter Monotherapie.

«Bei der endokrinen Therapie (ET) bleibt die kontinuierliche Gabe von Letrozol über 5 Jahre Therapiestandard von postmenopausalen Patientinnen». In der SOLE-Studie (abstr. 503) war die intermittierende Therapie mit Letrozol der kontinuierlichen Therapie nicht überlegen. «Jedoch könnten einige Patienten durch die Therapiepausen von einer besseren Lebensqualität ohne grosse negative Effekte profitieren».

### CDK 4/6 Inhibitoren

MONARCH-2 bestätigt die positiven Resultate der Kombination von CDK4/6 Inhibitor und Fulvestrant in der Zweitlinie. Ab-

maciclib verlängerte das PFS und verdoppelte die Ansprechrate, jedoch bei höherer Toxizität. Die TRENd-Studie zeigte, dass Patienten mit schneller Krankheitsprogression (<6 Monate) unter ET stärker von einer Palbociclib-Monotherapie, Patienten mit langsamerer Krankheitsprogression dagegen von der Kombination ET + Palbociclib profitieren. «Dies zeigt, dass Palbociclib erworbene ET-Resistenz überwinden kann». Die BOLERO-4-Studie (abstr. 1010) zeigte positive Daten für die Kombination Everolimus + Letrozol in der Erstlinie und limitierte Wirksamkeit von Everolimus + Exemestan in der Zweitlinie. «Die Verlängerung der ET über die Krankheitsprogression hinaus scheint limitiert wirksam zu sein. Jedoch handelt es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollarm».

### PARP-Inhibitoren

Olaparib verlängerte im Vergleich zu CT in der OlympiAD-Studie (abstr. LBA4) das PFS und verdoppelte die ORR. «Die Lebensqualität war unter Olaparib besser und stellt möglicherweise eine gute Therapieoption für Patienten mit BRCA-Mutation dar». Talazoparib (abstr. 1007) zeigte ebenfalls positive Daten, dagegen war die Studie mit Veliparib negativ und bestätigt die positive Rolle von Carboplatin im neoadjuvanten Setting von TNBC-Patienten.

### Immuntherapie

Pembrolizumab führte im neoadjuvanten Setting der KEYNOTE-086-Studie zu besserer ORR und DCR (disease control rate) als in der Zweitlinie. In der I-SPY2-Studie erwies sich die neoadjuvante CT bei TNBC-Patientinnen in Kombination mit Pembrolizumab als wirksam. Ähnliche Daten zeigte die KEYNOTE-173-Studie für die Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin. Auf die Kombination von PD-L1- und CTLA-4-Inhibitor (Durvalumab + Tremelimumab) erfolgte nur bei einer begrenzten Anzahl an Patientinnen eine Therapieantwort, dann jedoch wieder sehr früh.

### Chirurgie

Bei DCIS sind tumorfreie Ränder <2 mm nur dann bedeutend, wenn keine adjuvante RT folgt (abstr. 559). Die Miteinbeziehung weiterer pathologischer Faktoren, wie Tumorgrosse und Alter der Patientin, in die Oncotype DX Analyse hilft die DCIS-Patientinnen zu identifizieren, die eine adjuvante RT erhalten sollten (abstr. 528).

### Hals-Kopf-Tumoren

Das dreiwöchige Cisplatin-Regime in Kombination mit RT (abstr. 6007) war dem einwöchigen in der lokalen Tumorkontrolle bei Patienten mit Karzinom der Mundhöhle eindeutig überlegen, so PD Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild, Basel. Eine adjuvante CT (abstr. 6002) zeigte auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nasopharyngealem Karzinom, die nach kombinierter CRT EBV-Level aufwiesen, keinen Therapiebenefit (RFS, relaps free survival, oder OS). Neoadjuvante CT (abstr. 6003) führt dazu, dass nur noch ein Bruchteil der Patienten für



PD Dr. med. S. Rothschild

einen dritten Zyklus CRT qualifizieren und die notwendige Dosis erhalten. So zeigte die ITT-Population einen Benefit bezüglich Tumorkontrolle und Kontrolle von Fernmetastasen nicht jedoch bezüglich OS und LRR (local or regional relapse). Letztere konnten in der per-protocol-Analysegruppe verzeichnet werden. In der **POST**-Studie (abstr. 6008) erzielte die adjuvante RCT bei postoperativem kutanem Plattenepithelkarzinom selbst bei Hochrisikopatienten keinen Therapievorteil bzgl. primären (FLRR) und sekundären Endpunkten (DFS, OS). Immuntherapie (Pembrolizumab + Epcadostat, ein IDO-Inhibitor) zeigte in der **ECHO**-Studie (abstr. 6010) bei vorbehandelten HNSCC (head and neck squamous cell carcinoma) ORR von 34% und DCR von 61%. Im Rahmen der **ROAR**-Studie (abstr. 6023) erwies sich bei anaplastischem Thyroid-Karzinom BRAF/MEK-Inhibition als wirksam.

## Oberer Gastrointestinaltrakt

### Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Tivantinib (selektiver MET-Inhibitor) führte in der **METIV-HCC**-Studie (abstr. 4000) zu keinem OS-Vorteil gegenüber Placebo. Obwohl die **SIRvenib**-Studie (abstr. 4002) negativ ausfiel, zeigte sie für SIRT (selective internal radiation therapy) bei lokal fortgeschrittenem HCC eine signifikant höhere Tumor-Ansprechrates und signifikant weniger Toxizität als für Sorafenib. Die Dropout-Rate war aufgrund technischer Schwierigkeiten hoch. SIRT ist ein vielversprechendes Verfahren in diesem Setting und nach Meinung von **PD Dr. med. Thomas Ruhstaller**, St. Gallen, wäre eine Kombination mit systemischer Therapie in Folge oder kombiniert eine vielversprechende Therapierichtung.

### Gallenwegskarzinom

Der Therapiebenefit in Bezug auf RFS unter Capecitabin war in der **BILCAP**-Studie (abstr. 4006) sowohl für die ITT- als auch die per Protokoll-Analyse signifikant. «Adjuvantes Capecitabin ist wirksam bei Gallenwegskarzinom und sollte die neue Standardtherapie und der Kontrollarm für weitere Studien werden».

### Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs

In der **FLOT4**-Studie (abstr. 4004) lagen bei fortgeschrittenem Magenkarzinom oder Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs nach 2, 3 oder 5 Jahren FLOT-Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) PFS und OS statistisch signifikant und klinisch bedeutsam um jeweils 10% höher als in der Vergleichstherapie (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU oder Capecitabin) bei vergleichbarer Sicherheit der beiden Regime. «FLOT sollte der neue Therapiestandard werden. Jedoch konnten auch unter FLOT nur ca. 50% der vortherapierten und operierten Patienten die postoperative FLOT-Therapie erhalten».

In der **SAKK 75/08-Studie** (abstr. 4019) waren, adjuvant mit Cetuximab therapiert, sowohl PFS als auch OS der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom verbessert. Nach vier Jahren betrug der mediane OS-Benefit 14% und R0-resezierte Patienten zeigten signifikant weniger Rezidive. Dagegen konnte kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen bezüglich Fernmetastasen verzeichnet werden. «Cetuximab scheint die Wirkung der RT im RT-Feld zu verstärken, systemisch dagegen zeigt sich kein Therapiebenefit. Einen Cetuximab-Benefit zeigten auch nur Patienten, die operiert wurden.»



PD Dr. med.  
Th. Ruhstaller

## Kolorektalkarzinom (CRC)

In der **IDEA**-Studie (abstr. LBA1) konnte die Non-Inferiority Hypothese (Verkürzung der adjuvanten Oxaliplatintherapie auf 3 Monate) bei Patienten mit CRC zwar knapp nicht nachgewiesen werden, so **Prof. Dr. med. Arnaud Roth**, Genf, jedoch scheinen Tumorprognose (Risiko-Gruppe) und Therapiekombination (FOLFOX oder CAPOX) eine Rolle zu spielen. «3 Monate Oxaliplatin scheinen für Niedrigrisiko-Patienten ausreichend zu sein, für Hochrisiko-Patienten sind 6 Monate empfehlenswert. CAPOX scheint vorteilhafter zu sein als FOLFOX. Das Wichtigste scheint jedoch zu sein, die adjuvante Therapie nicht hinauszuzögern». Die **SWOG S1406**-Studie (abstr. 3505) unterstreicht die Bedeutung des Verstehens biologischer Mechanismen für die Wahl der richtigen Kombination bei der Therapie des **BRAF**-mut. CRC. «Die Daten des primären Endpunkts PFS bestätigen die Vermutung, dass CRC bei BRAF-Hemmung ebenfalls eine Hemmung des PI3K/Akt-Signalwegs benötigt. Aber auch in dieser Kombination sind die Ansprechrates nicht so hoch wie beim Melanom, so dass unterschiedliche Biologie von Melanom und CRC vermutet werden können. Noch ein weiter Weg!» Der hochselektive VEGFR-Inhibitor Fruquintinib zeigte in der Drittlinientherapie des mCRC im Rahmen der **FRESCO**-Studie (abstr. 3508) signifikante PFS- und OS-Therapievorteile. «Fruquintinib scheint wirksamer zu sein als Regorafenib. Es werden jedoch mehr Daten benötigt, um eine Aussage machen zu können». ctDNA ist ein guter prognostischer Marker und kann möglicherweise helfen die RC-Patienten zu selektieren, bei denen eine RCT ausreicht und Chirurgie vermieden werden kann (abstr. 3521). «Liquid Biopsies sind im Kommen und nähern sich dem Einzug in die klinische Praxis».



Prof. A. Roth

## Gynäkologische Karzinome

«Verschiedene randomisierte prospektive Studien – manche mit dem Potential, die Standardtherapie zu verändern – waren bei den gynäkologischen Karzinomen zu verzeichnen», liess **Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann**, Basel, wissen.

### Debulking Chirurgie bei Ovarialkarzinom

Die **LION**-Studie (abstr. 5500) zeigte, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem OvarialCA (FIGO III/IV) und R0-Resektion keine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte. «Dies sind die Standardtherapie ändernde Daten. Für Patienten mit neoadjuvanter Therapie und mit OvarialCA im Frühstadium könnte eine Lymphadenektomie erforderlich sein». Bei Rezidivchirurgie des OvarialCA erwies sich der AGO-Score in der **DESKTOP III**-Studie (abstr. 5501) als prädiktiver Marker für Komplettresektionen. «Ein Therapievorteil ist nur im Falle einer Komplettresektion gegeben, was spezielle chirurgische Fähigkeiten voraussetzt und ausserhalb spezialisierter Zentren selten gegeben ist. Dann jedoch handelt es sich um eine neue Standardtherapie.»

### Radio-/Chemotherapie bei Endometriumkarzinom

In der **PORTEC 3**-Studie (abstr. 5502) zeigte sich bei Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenen EndometriumCA-Patientinnen weder für 5-Jahre rezidivfreies Überleben noch für OS eine statistisch signifikante Differenz zwischen RT und RCT. «Die CT bedingt für Hoch-



Prof. V. Heinzelmann

risikopatientinnen im Frühstadium keinen Therapievorteil». Die **NRG GOG 258**-Studie (abstr. 5505), die CRT vs. CT bei fortgeschrittener Erkrankung untersuchte, zeigte ein OS wie die PORTEC 3-Studie, jedoch kumulative Inzidenz von Rezidiven bei weniger Fernmetastasen im CT-Arm. «Die Abschlussrate der CT war niedriger als die der RT». «Diese beiden Studien lassen verschiedene Fragen zur Therapiesequenz und der optimalen Therapieoption offen. Wobei bei fortgeschrittener Krankheit CT in der Kontrolle von Fernmetastasen tendenziell besser ist als RT. Lokale Rezidive werden besser mittels RT kontrolliert».

#### Immuntherapie bei Cervixkarzinom

Die **CheckMate 358**-Studie mit Nivolumab Monotherapie zeigte bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasierten Cervix-, Vaginal und VulvarCA (kleine heterogene Studienpopulation) ermutigende klinische Aktivität mit früher Krankheitsstabilisierung unabhängig von der PD-L1-Expression. Auch Pembrolizumab zeigte in der Zweitlinie in der **KEYNOTE-158**-Studie bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Cervix Therapieansprechen unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

#### Melanom

«Auch für das Melanom wurden, laut **Prof. Dr. med. Olivier Michielin**, Lausanne, in diesem Jahr wieder sehr interessante Studiendaten präsentiert, mit neuen Strategien für bedeutsame Patientensituationen».

**Dabrafenib + Trametinib** steigerten das Langzeitüberleben (abstr. 9505) von *BRAF* V600M mut. Patienten mit metastatischem Melanom ohne neue Sicherheitssignale. Die **KEYNOTE-006**-Studie (abstr. 9504) bestätigte die Superiorität von Pembrolizumab über Ipilimumab bei besserem Sicherheitsprofil. 91% der Patienten, die die 2-jährige Pembrolizumab-Therapie abschlossen, waren progressionsfrei nach einem medianen Follow-up von 9,7 Monaten. «Diese Daten sprechen für Pembrolizumab als Standardtherapie bei fortgeschrittenem Melanom». In der präliminären Adhoc-Analyse der **Intergroup E1609**-Studie (abstr. 9500) war die adjuvante Therapie von Hochrisiko-Melanom-Patienten mit 10 mg/kg Ipilimumab mit signifikant höherer Toxizität und Therapie-bezogenen Todesfällen assoziiert als die 3 mg/kg Dosierung. Die RFS zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. «Dies ist ein interessantes Signal, jedoch ist die Follow-up Zeit noch zu kurz, um eine Aussage bezüglich einer Dosisreduktion von Ipilimumab machen zu können». In der **Combi-MB**-Studie (abstr. 9506) erwiesen sich die *BRAF*- und *MEK*-Inhibitoren Dabrafenib und Trametinib als Therapieoption für *BRAF* V600M mutierte Melanom-Patienten mit Hirn-Metastasen. Die Ansprechrate war unerwartet hoch, jedoch mit nur geringen CR-Raten. Generell waren PFS und OS kürzer als bei Patienten ohne Hirnmetastasen. «Es sind noch weitere Studien notwendig, um das Outcome dieser Population zu verbessern». Die Kombinationsinduktionstherapie Nivolumab + Ipilimumab, gefolgt von Nivolumab-Erhaltungstherapie zeigte in der **CheckMate 204**-Studie (abstr. 9507) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und unbehandelten Hirnmetastasen klinisch bedeutsame Wirksamkeit und könnte die neue Standardtherapie werden. Nach 9 Monaten Follow-up zeigten 55% der Patienten ein intrakrani-



Prof. O. Michielin

elles objektives Ansprechen, mit 21% CR. Die Therapieantwort war dauerhaft und hielt bei 93% der Patienten zum Zeitpunkt der Evaluierung noch an. Das Sicherheitsprofil entsprach dem früherer Studien mit Patienten ohne Hirn-Metastasen. In der **Anti-PD1 Brain Collaboration** (abstr. 9508) war die Therapie von Hirnmetastasen mit Nivolumab + Ipilimumab wirksamer (intrakranielle RR und PFS) als die Nivolumab-Monotherapie «und könnte als upfront Therapie bei Patienten mit Hirnmetastasen in Betracht gezogen werden». Die Kombinationstherapie erwies sich ohne TKI-Vorbehandlung als wirksamer mit scheinbar starker Korrelation zwischen intra- und extrakraniellm Ansprechen. «Diese Therapie ist sicher eine Option für spezielle Gruppen von Patienten, wie beispielweise solche, die nicht sofort mit Stereotaktischer Radiochirurgie therapiert werden können».

#### Urogenitale Karzinome

##### Prostatakarzinom

«Bei der Therapie des Prostatakarzinoms, so **PD Dr. med. Richard Cathomas**, Chur, wurden die Standardtherapie modifizierende Studien präsentiert». Im Rahmen der **LATITUDE**-Studie (abstr. LBA3) bei Hochrisiko-Patienten mit metastatischem hormonsensitivem ProstataCA (mHNPC) verbesserte Abirateron + Prednison mit Androgendeprivationstherapie (ADT) statistisch signifikant die Überlebensrate, ebenso wie alle sekundären Endpunkte. Die Zeit bis zu PSA-Progression betrug 33,2 Monate vs. 7,4 Monate für den Placebo-Arm. Auch in der **STAMPEDE**-Studie (abstr. LBA5003) konnte das OS von Hochrisiko-Patienten mit ProstataCA durch ADP + Abirateron verlängert werden, wobei in der **LATITUDE**-Studie Hochrisiko-Patient anders definiert war. Das Gesamt-OS erwies sich als unabhängig vom Metastasen-Status. Der Referent empfiehlt Hochrisiko-Patienten, die fit genug für Docetaxel sind, Abirateron/Prednison oder Docetaxel zu verabreichen. Ist der Patient unfit für Docetaxel würde er auf Abirateron/Prednison ausweichen. Niedrigrisiko-Patienten empfiehlt er, ob fit oder unfit, Docetaxel nur mit ADT zu therapieren. Dennoch sollten beim Therapieentscheid immer die persönlichen Faktoren des Patienten berücksichtigt werden. «Abirateron/Prednison ist der neue zusätzliche Therapiestandard für neu diagnostizierte Hochrisiko mCNPC (jedoch noch nicht rückerstattet)». Untersuchungen zur **Therapiesequenz des mCRPC** zeigten keine Wirkung für Abirateron in Anwendung direkt im Anschluss an Enzalutamid (abstr. 5004) und umgekehrt ist Enzalutamid auch nicht direkt nach Abirateron anzuwenden. In der Erstlinie (abstr. 5002 und 5036) erzielte Enzalutamid eine bessere Therapieantwort (PSA RR50) als Abirateron, die Zeit bis Krankheitsprogression war für beide Therapieoptionen jedoch gleich. Die Lebensqualität unter Abirateron in der Erstlinie signifikant besser und Patienten unter Enzalutamid in der Erstlinie wiesen höhere Depressionsraten und häufiger kognitive Einschränkungen auf.

##### Nierenzellkarzinom

In der **PROTECT**-Studie (abstr. LBA4507) führte Pazopanib im adjuvanten Setting lokal fortgeschrittener NierenzellCA nach Nephrektomie zu keinem Therapievorteil. «Dies ist der dritte Trial mit adjuvanter Therapie und ähnlichem Ergebnis».



PD Dr. med. R. Cathomas

## Maligne Lymphome

**CLL:** In der **RESONATE**-Studie (abstr. 7510) zeigte Ibrutinib unabhängig von der Zytogenetik längeres OS als Ofatumumab. Es kam zu Grad  $\geq 3$  Ereignissen, jedoch ohne neue Sicherheitshinweise, präsentierte **Prof. Dr. med. Christoph Renner**, Zürich.



**Indolentes B-Zell-Lymphom:** Die Ergebnisse zweier Langzeitstudien **StiL NHL1** (abstr. 7501) und **BRIGHT** (abstr. 7500) bestätigten die Wirksamkeit von Bendamustin + Rituximab (BR) in der Erstlinie. BR zeigte im kurzen Verlauf in StiL ein viel längerer PFS und weniger Toxizität als R-CHOP ohne höhere Rate an Sekundärtumoren. «In BRIGHT erwies sich BR bezüglich PFS als statistisch nicht besser, ein sich abzeichnender Trend zeigt jedoch bereits, dass es sicher nicht schlechter ist! Ein Kompromiss bzgl. Toxizität ist im kurzen Verlauf, obwohl die QoL besser ist, einzugehen». Die OS ist in beiden Studien vergleichbar. «BR ohne Erhaltungstherapie sollte die bevorzugte Therapie bleiben».

Für **aggressive B-Zell-Lymphome** zeigte die **OPTIMAL>60-Studie** (abstr. 7506), dass bei nach Immuntherapie der «bulky disease» PET-negativen Patienten die RT möglicherweise vermieden werden kann. Dagegen sollte bei PET-positiven Patienten die verbleibende Tumormasse bestrahlt werden.

**Multiples Myelom (MM):** Updates der Studien **CASTOR** und **POLLUX** (abstr. 8006) zeigten gute Wirksamkeit von Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (DRd) bzw. Daratumumab + Bortezomid + Dexamethason (DvD) bei rezidiviertem MM. DRd erzielte bisher das längste PFS nach Rezidiv. Hochrisiko-Patienten in POLLUX erreichten unter Daratumumab MRD (Minimale residuale Resterkrankung)-Negativität und blieben progressionsfrei. «MRD-Negativität ist nun ein realistisches Ziel und sollte ein primäres (Ersatz) Ziel sein, wofür die Einrichtung von MRD-Monitoring erforderlich ist».

## Lungenkarzinom

### Immuntherapie

Im Rahmen der **KEYNOTE-024**-Studie (abstr. 9000) zeigte die zweite Interimsanalyse der Daten der NSCLC-Patienten unter Pembrolizumab statistisch signifikante Verbesserung des PFS2 von 46% mit median 18.3 Monaten gegenüber 8.4 Monate für CT. Nach 18 Monaten waren noch 61.2% (vs. 43%) der mit Pembrolizumab therapierten Patienten am Leben.



**Dr. med. M. Mark**

«Pembrolizumab sollte Erstlinientherapie bei NSCLC mit  $\geq 50\%$  PD-L1-Expression und ohne aktivierende *EGFR*-Mutationen oder *ALK*-Translokationen werden», plädierte **Dr. med. Michael Mark**, Chur. Die **KEYNOTE-001**-Studie (abstr. 9011) bestätigt den OS-Benefit der Pembrolizumab-Therapie von NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expression sowohl in der Erstlinie als auch für vorbehandelte Patienten. Im Rahmen der **CheckMate 032**-Studie (abstr. 8503) zeigte die Studienpopulation von Patienten mit fortgeschrittenem SCLC unter der Kombination Nivolumab + Ipilimumab vielversprechendes durables Therapieansprechen und Überleben unabhängig von der Platinsensitivität, Therapielinie und PD-L1-Expression. Die Toxizität war durch die Kombination erhöht. In der **MAPS-2**-Studie (abstr. LBA8507) erwies sich die Immunthera-

pie Nivolumab + Ipilimumab als Therapieoption für Mesotheliom in der Zweitlinie, wobei die höhere Toxizität der Kombinationstherapie zu berücksichtigen ist.

### *EGFR*-Mutation

Im Rahmen der **CTONG 1104**-Studie (abstr. 8500) verlängerte Gefitinib im Vergleich zu CT im adjuvanten Setting signifikant das DFS von resezierten NSCLC-Patienten mit Stadium II/IIIA und *EGFR* Mutation. «Es kann daher als Therapieoption betrachtet werden. Zu bedenken sind Staging (kein PET), Kosten und hohe Dropout-Raten (32% nach 18 Monaten)». Für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC mit *EGFR*-Mutation erwies sich in der **ARCHER 1050**-Studie (abstr. LBA9007) Dacomitinib Gefitinib als überlegen, jedoch auch als toxischer. «Dacomitinib stellt eine Therapieoption für die Erstlinie fitter *EGFR*-mut. NSCLC-Patienten dar». Osimertinib zeigte in der **AURA3**-Studie (abstr. 9005) im Vergleich zu CT statistisch signifikant längere PFS und höhere ORR für Patienten mit ZNS-Metastasen zur Baseline. Die Therapieantwort war unabhängig von vorangegangener RT des Gehirns. Auch Patienten mit leptomeningealen Metastasen und Patienten ohne ZNS-Metastasen profitierten von einer PFS-Verlängerung unter Osimertinib. «Osimertinib bietet sich für die Erstlinie an».

### *ALK*-Translokation

«In der Erstlinie (abstr. LBA9008) scheint Alectinib bei *ALK*+ fortgeschrittenem NSCLC bessere Wirksamkeit zu zeigen als in der Zweitlinie nach Crizotinib-Vorbehandlung. Alectinib könnte der neue Firstline Standard werden (weniger gastrointestinale Toxizitäten als Crizotinib, ZNS-gängig und gut verträglich)».

## Genomforschung und Medikamentenentwicklung

Neu definieren Biomarker Krankheiten und nicht das Organ, erläuterte **Prof. Dr. med. Cristina Sessa**, Bellinzona. So wurde im Mai diesen Jahres erstmals Pembrolizumab für die Therapie von MSI-H (high microsatellite instability) / dMMR (mismatch repair deficient) solider Tumoren unabhängig vom Tumortyp zugelassen.



**Prof. C. Sessa**

Das Abzielen auf onkogene Treibermutationen über die Gewebepathologie hinweg ist ein biologischer Balanceakt, da einerseits onkogene Abhängigkeit besteht und andererseits Zelllinien oder Gewebefaktoren/-eigenschaften eine Rolle spielen. Andererseits stellen gezielte Therapieoptionen, die spezifisch auf aktivierende Fusionen seltener Genalterationen abzielen, eine sehr wirksame Therapie dar. Es zeigte sich durable Anti-Tumor-Aktivität bei fusionsbedingten Krebserkrankungen und gezielte Therapie mit nachgewiesener Wirkung ohne histologischen Nachweis. Daneben ermöglichen Biomarker die Real-time Abschätzung erworbener Resistenzmechanismen. Ein routinemässiges Pan-Krebs Screening könnte Patienten frühzeitig in der klinischen Praxis selektieren.

Genomgestützte Medikamentenentwicklung ist nur sinnvoll, wenn der Tumor von der entsprechenden genomischen Aberration abhängig und diese zu inhibieren ist. Ein Biomarker mit korrespondierendem Standardtest müssen ebenfalls zur Verfügung stehen.

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Quelle: 11th Swiss PostASCO, 22.6.2017, Bern