



- ▶ **„Best of ASCO“:** 20-jähriges Jubiläum einer wichtigen Initiative der OeGHO anlässlich des Jahrestreffens der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Gemeinsam mit sieben weiteren onkologischen Fachgesellschaften werden Kongress-Highlights für die österreichische Community aufbereitet und diskutiert.
- ▶ **„My Best of ASCO“:** Eine Initiative der OeGHO und YHOGA zur Förderung junger Wissenschaftler rund um das Kongressgeschehen. Kritische Reflexion neuer ASCO-Daten durch die Teilnehmer mit abschließendem Kongressbericht in *SPECTRUM ONKOLOGIE*.

## American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: ein prägendes Ereignis 20 Jahre „Best of ASCO“

Redaktion: Gerhard Kahlhammer

**A**SCO, der Weltkongress für Onkologie, ist ein Fixpunkt der onkologischen Fachwelt und gilt als Bühne für die Erstpräsentation von Phase-III-Studien mit innovativen Substanzen. Immer wieder finden sich akademische Studien zur Klärung klinischer Fragestellungen vorne gereiht in den Presidential Sessions.

### „Best of ASCO“

Zur Verbreitung dieses Wissens in Österreich trägt die OeGHO wesentlich bei. Sie ist lizenzierter „Best of ASCO“-Partner und hat damit Zugang zu den Original-Slides, die wieder den Referenten zur Verfügung gestellt werden. „Best of ASCO“: eine Gelegenheit, neue Daten in die eigene Praxis einzuordnen, im besten Fall Antworten zu bekommen: Sind die Ergebnisse relevant, enttäuschend, richtungweisend, doch nicht spruchreif, ad hoc praxisverändernd? Die Studien sind komplexer geworden, mehr Substanzen, die Fragmentierung der Entitäten, das Pathway-Sharing jenseits anatomischer Grenzen: Klarheit in eigenen Schwerpunktbereichen kann herausfordernd sein, ein fundierter Überblick über assoziierte Fachbereiche, etliche mit eigenen Studiengruppen, ist selbstständig kaum mehr machbar. Teamgeist war das Motto von Primarius Wolfgang Hilbe, Präsident der OeGHO, für das heuer zum 20. Mal stattfindende „Best of ASCO“.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

*Ein Jubiläum und Anlass für einen Rückblick von Professor Wolfgang Hilbe:*

„ASCO, das war in meinen Anfängen die Onkologie auf der Weltbühne. Man hat Hunderte Fotos gemacht, Hunderte Dias ausgewertet, und dann haben wir in Konferenzen den ASCO-Kongress nachbesprochen, den Impulsgeber der Zeit, uns gefragt, was wir beachten müssen. Heute wird das Wissen auf einer Plattform gebündelt und weltweit heruntergeladen – die Wissensverbreiterung hat sich dramatisch geändert. Wir haben seitens der OeGHO vor 20 Jahren begonnen, unsere Post-ASCO-Veranstaltung zu entwickeln, haben vor einigen Jahren die Lizenz für den Zugriff auf die Original-Slides erworben und können sie zur Verfügung stellen. Letztlich sind

es Initiativen wie diese, mit denen wir gemeinsam für eine fortschrittliche Versorgung von Menschen mit Krebs eintreten.“

ASCO ist ein sehr stark interdisziplinär ausgerichteter Kongress. In Österreich sind es mittlerweile sieben onkologische Fachgesellschaften, die gemeinsam mit der OeGHO ihre Highlights präsentieren, immer stärker im Blickfeld ist dabei die Österreichische Gesellschaft für Klinische Pathologie und Molekularpathologie.

### YHOGA – „My Best of ASCO“

Die zweitägige Post-ASCO-Fortbildungsveranstaltung war für die OeGHO auch eine Motivation zur direkten Förderung

des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet der Internistischen Onkologie. So wurde gemeinsam mit der Young Hematologists and Oncologists Group Austria (YHOGA) die Initiative „My Best of ASCO“ durchgeführt. Das Ziel besteht darin, fünf Personen aus dem wissenschaftlichen Nachwuchs während und nach dem „Best of ASCO“ zu fördern. Die Auswahl der Kandidat:innen erfolgte durch die YHOGA-Leitung, Assoz.-Prof. PD DDr. Barbara Kiesewetter und Assoz.-Prof. Dr. Andreas Pircher, PhD. „My Best of ASCO“ ist ein 4-stufiger Pro-

zess, der die eigenständige virtuelle Teilnahme am ASCO Annual Meeting vorsieht, die persönliche Teilnahme am „Best of ASCO“ in Wien sowie die Nachbereitung der wissenschaftlichen Neuheiten im Rahmen eines virtuellen YHOGA-Stammtisches, d.h. das Abklopfen der Daten auf allfällige Auswirkungen für die klinische Praxis.

Stufe 4 schließlich erfolgt durch die Kooperation mit *SPECTRUM ONKOLOGIE*, indem wir die Teilnehmer:innen von „My Best of ASCO“ einer breiteren onkologischen Community vorstellen wollen und

eine Gelegenheit bieten, ihre Highlights als Kongressbericht darzustellen. Die nachfolgenden Seiten sind seitens des Verlages ein besonders geschätzter Ausdruck des Engagements junger Ärzt:innen. „Es braucht strukturierte Kommunikation, um das Wissen zu bündeln“, meint Professor Hilbe. „Es besteht die Notwendigkeit, neue Daten gemeinsam zur Patientin:zum Patienten zu bringen, und es ist eine herausfordernde Frage, ob man genügend Expert:innen wird vorhalten können.“ Nun ja, möchte man antworten: Es schaut gut aus. ■



- ▶ Leider wurden am ASCO 2022 **keine „practice-changing“ Neuigkeiten** in der Behandlung von Hirntumoren vorgestellt.
- ▶ Wie in den vergangenen Jahren wurden aber **einige spannende und lang erwartete Ergebnisse** präsentiert, welche die Grundlage für vielversprechende Folgestudien bilden können.

## „My Best of ASCO“

# Tumoren des ZNS

**W**ie in den vergangenen Jahren gab es auch beim heurigen ASCO keine „practice-changing“ Ergebnisse im Bereich der Neuroonkologie. Trotzdem wurden einige interessante Resultate vorgestellt, etwa zu PARP-Inhibitoren, zielgerichteten Therapien in spezifischen Indikationen oder neuen immuntherapeutischen Konzepten bei Gliomen. Was sekundäre Hirntumoren anbelangt, wurden zum ersten Mal Daten eines randomisierten Vergleichs zwischen Photon- und Protonenbestrahlung bei leptomeningealen Metastasen präsentiert.

**Veliparib beim neu diagnostizierten Glioblastom:** PARP-Inhibitoren wie Olaparib oder Niraparib sind bereits beim BRCA1/2-mutierten Mamma- sowie Ovarialkarzinom im klinischen Einsatz. In präklinischen Modellen konnte auch bei Glioblastomen eine Sensitivierung gegenüber Temozolomid, welches häufig als Erstlinientherapie im Rahmen einer Radiochemotherapie eingesetzt wird, beobachtet werden. Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen wurde Alliance A071102 als Phase-II/III-Studie bei Patient:innen mit neu diagnostiziertem, MGMT-Promotor-methyliertem Glioblastom durchgeführt. Aufgrund der nur eingeschränkten ZNS-Gängigkeit von anderen PARP-Inhibitoren wie Olaparib, Niraparib oder Talazoparib wurde hierbei Veliparib untersucht. Dennoch wurde im Overall Survival als primärem Endpunkt kein

signifikanter Benefit von Veliparib als Add-on zur Standardtherapie (Radiochemotherapie basierend auf Temozolomid) gesehen. Die Ergebnisse schließen an weitere negative Studien mit PARP-Inhibitoren bei Gliomen an – trotzdem wurde die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt ( $p=0,09$ ) und an intermediären Zeitpunkten wurde ein Trend zu höheren Überlebensraten beobachtet. Translationale Untersuchungen zu prädiktiven Biomarkern sollen nun zeigen, ob die Patient:innenselektion verbessert werden kann.

**Langzeitergebnisse von Larotrectinib bei Kindern und Erwachsenen mit ZNS-Tumoren:** NTRK-Fusionen kommen in soliden Tumoren bei sowohl Kindern als auch Erwachsenen vor. Bereits vor einigen Jahren wurden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des NTRK-Inhibitors Larotrectinib bei extrakraniellen Tumoren vorgestellt, beim ASCO 2021 folgten dann spezifische Ergebnisse bei ZNS-Tumoren. Hierbei wurde bei > 80 % der Patient:innen eine Verkleinerung des Tumorumfanges beobachtet. Heuer wurde eine aktualisierte Kohorte vorgestellt, wobei sich eine Disease Control Rate (d. h. mindestens stabile Erkrankung) von 73 % nach 24 Wochen Behandlung zeigte. Das Ansprechen war in vielen Fällen anhaltend (64 % mit Ansprechen für 12 Monate oder länger). Außerdem wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. Nachdem NTRK-Fusionen jedoch nur in 1–2 % aller gli-

alen oder neuroepithelialen Tumoren vorkommen, handelt es sich hierbei jedoch um eine Therapieoption, welche nur einer kleinen Patient:innenpopulation zur Verfügung steht.

**Impfung mit DNA-Plasmiden in Kombination mit Anti-PD-1-Antikörpern beim Glioblastom:** Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigten bei Gliomen sowohl nach Erstdiagnose als auch im Rezidiv bislang keinen wesentlichen Benefit. Die Gründe hierfür sind vielfältig und noch nicht im Detail bekannt, dürften aber auch durch das immunsuppressive Milieu von Gliomen bedingt sein. Die Kombination von PD-1-Inhibitoren mit weiteren immunmodulatorischen Therapien könnte daher ein vielversprechender Ansatz sein. In der GBM-001-Studie, welche am ASCO 2022 präsentiert wurde, wurde die Kombination des PD-1-Inhibitors Cemiplimab mit zwei DNA-Plasmiden (INO-5401, INO-9012) untersucht. Letztere codieren für Tumor-assoziierte Antigene (hTERT, WT-1, PSMA) sowie Interleukin-12 und sollen so die antitumorale Immunantwort verstärken. Diese experimentelle Therapie wurde zusätzlich zu einer Temozolomid-basierten Radiochemotherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom getestet. Höhergradige Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad 4) wurden keine beobachtet. Das Gesamtüberleben war tendenziell besser als historische Kontrollen (Median 32 Monate), besonders spannend waren jedoch translationelle Resultate, welche aktivierte, Plasmid-

spezifische periphere T-Zellen zeigten. Zudem wurden Änderungen in der Expression von Genen beobachtet, welche in Apoptose, Proliferation sowie T-Zell-Aktivierung und -Infiltration involviert sind.

**Photonen- vs. Protonenbestrahlung bei leptomeningealen Metastasen:** Leptomeningeale Metastasen von soliden Tumoren werden meistens mittels Ganzhirnbestrahlung behandelt. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde eine Strahlentherapie mit Photonen mit einer Bestrahlung mit Protonen verglichen, wobei sich ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) in der Gruppe mit Protonenbestrahlung zeigte (medi-

anes PFS 7,5 vs. 2,3 Monate), und zwar bei vergleichbarer Toxizität. Definitive Phase-III-Studien sind jedoch noch notwendig, um diese positiven Signale zu bestätigen.

## Resümee

An der Behandlung von ZNS-Tumoren hat sich durch die beim heurigen ASCO präsentierten Ergebnisse nur wenig geändert. Es fehlt jedoch nicht an innovativen Studiendesigns und vielversprechenden therapeutischen Ansätzen, welche in Folgestudien weiter untersucht werden – es bleibt also spannend! ■

Literatur beim Verfasser



**Dr. Maximilian Mair**  
Abteilung für Onkologie,  
Universitätsklinik für  
Innere Medizin I,  
Medizinische Universität  
Wien

Dr. Maximilian Mair ist Arzt in Ausbildung an der Klinischen Abteilung für Onkologie/Universitätsklinik für Innere Medizin I der Medizinischen Universität Wien/AKH Wien. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen im Bereich der Neuroonkologie sowie COVID-19 bei onkologischen Patient:innen.



- ▶ **Immunchemotherapie** ist beim resektablen/early stage NSCLC in der klinischen Praxis angekommen und ist einer alleinigen Chemotherapie überlegen.
- ▶ Die Entscheidung Immunchemotherapie gegenüber alleiniger Immuntherapie im Stadium IV des NSCLC bleibt weiterhin individuell und erfordert eine gemeinsame Arzt-Patienten-Entscheidung. Während **Patienten mit PD-L1 >50%** mit Immunchemotherapie ein besseres PFS, jedoch gleichwertiges OS erreichen, profitieren ältere Patienten (> 75 Jahre) mehr von alleiniger Immuntherapie. Zu beachten bleibt weiterhin die Fehleranfälligkeit der PD-L1-Testung und die hier unzureichend abgebildeten PD-L1-„very high“-Patienten.
- ▶ **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)** sind ein aufstrebendes Therapiekonzept und werden in Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms einen neuen Standard darstellen.
- ▶ **Liquid-Biopsy-Techniken** sind ein Konzept der Zukunft, um adjuvante Therapien präziser steuern zu können.

## „My Best of ASCO“

# Meine Highlights vom ASCO

**D**urch das Programm „My Best of ASCO“ der YHOGA konnte ich mit der Unterstützung der OeGHO virtuell am ASCO 2022 und persönlich an der traditionsreichen Best-of-Veranstaltung in Wien teilnehmen. Im Folgenden werde ich meine Highlights mit Fokus vor allem auf das Bronchialkarzinom darstellen.

## Bronchialkarzinom

Beim diesjährigen ASCO wurde den frühen Stadien des Lungenkarzinoms wiederum einiges an Aufmerksamkeit geschenkt, insbesondere drängt die (Chemo-)Immuntherapie definitiv in die neoadjuvante Anwendung.

### Neoadjuvante Immunchemotherapie:

Bereits aus der CheckMate-816-Studie<sup>1</sup> ist bekannt, dass neoadjuvante Immunchemotherapie (hier Nivolumab) zu hohen pathologischen Ansprechraten führt und, verglichen mit alleiniger Chemotherapie, zu einem verbesserten „event-free survival“.<sup>2</sup> So zeigten sich auch in den Ergebnissen der NADIM-II-Studie<sup>3</sup> hohe Raten an „major pathological“ (MPR 52 %) und „complete pathological response“ (CPR 36 %) bei Patient:innen

mit NSCLC im Stadium IIIA–B. Der absolute Großteil der Patienten konnte nach neoadjuvanter Therapie operiert werden und auch die Toxizitäten wurden als kontrollierbar beschrieben. Der Frage nach der Anzahl der Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie (Platin-Doublette) in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Sintilimab – 2 vs. 3 Zyklen – ging die neoSCORE-Studie<sup>4</sup> (Phase II) nach. Hier zeigte sich ein Signal Richtung Überlegenheit von 3 Zyklen bezüglich pathologischen Ansprechens, was den derzeitigen Standard der Gabe von 3 Zyklen weiter festigt und keine Deeskalation rechtfertigt. Neben der Beantwortung wichtiger klinischer Fragestellungen bieten neoadjuvante Immuntherapiestudien nicht nur im fortgeschrittenen operablen Stadium, sondern auch im sog. „window of opportunity“ eine große Chance zur Erforschung der Immunbiologie von Krebserkrankungen, hier wird in Zukunft sicherlich noch viel Spannendes auf uns zukommen.

**PD-(L)1-Expression, KRAS-Status:** Zur Fragestellung des Stellenwertes der Immunchemotherapie oder alleinigen Immuntherapie bei nach PD-(L)1-Expressi-

on bzw. KRAS-Mutationsstatus selektierten NSCLC-Patient:innen im Stadium IV wurden zwei gepoolte Analysen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA<sup>5,6</sup> präsentiert. Hier konnte zum einen keine Überlegenheit einer alleinigen Immuntherapie gegenüber einer Immunchemotherapie bei Patient:innen mit >50%iger PD-L1-Expression gezeigt werden, wobei Patient:innen >75 Jahre mehr von einer alleinigen Immuntherapie und Niemalsraucher eher von einer Kombinationstherapie zu profitieren schienen. Zum anderen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich „overall survival“ (OS) zwischen KRAS-mutierten und Wildtyp-Patient:innen, die mit (Chemo-)Immuntherapie behandelt wurden, festgestellt werden. Im Vergleich zur alleinigen Immuntherapie imponiert auch hier ein Trend in Richtung Immunchemotherapie über die KRAS-Gruppen hinweg.

### Kombination mit zielgerichteter Therapie:

Unverändert interessant bleibt die Situation bei IO-Kombinationspartnern und der Therapie der Immunresistenz. Hier wurden am diesjährigen ASCO zwei Abstracts präsentiert: In der Lung-MAP-S1800A-Studie<sup>7</sup> (Phase II) erhielten

NSCLC-Patient:innen, die bereits Immuntherapie erhalten hatten, Pembrolizumab plus den VEGFR2-Antikörper Ramucirumab. Es konnte eine Verbesserung des OS mit dieser Kombination gegenüber einer „Standard of Care“-Chemotherapie gezeigt werden. In der COSMIC-021-Studie<sup>8</sup> (Phase Ib) wurde der Multikinaseinhibitor Cabozantinib in Kombination mit Atezolizumab angewandt, hier zeigte sich eine gute Krankheitskontrollrate von 80%. In beiden Studien wurden akzeptable Toxizitätsprofile beschrieben.

## Mammakarzinom

Zum spannenden Therapiekonzept der „antibody drug conjugates“ (ADCs) wurde in der Late-breaker-Session die DESTINY-Breast04-Studie<sup>9</sup> präsentiert, die ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber „treatment of physician's choice“ bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasierten HER2-low-Brustkrebs zeigen konnte. Pneumonitiden sind jedoch relevante Nebenwirkungen der ADC-Therapie. Die Studie ist sicherlich für die Praxis relevant und gibt Hoffnung auf den vielversprechenden Einsatz von ADCs bei weiteren Entitäten.

## Kolorektalkarzinom

Schon seit einiger Zeit mehren sich die Hinweise, dass Liquid-Biopsy-Techniken einen entscheidenden Beitrag nicht nur zum Erkennen von Rezidiven leisten, sondern auch zur Steuerung von adjuvanter Therapie dienen können. In der australischen DYNAMIC-Studie<sup>10</sup> (Phase II) zum Kolorektalkarzinom wurde eine adjuvante Chemotherapie nach zirkulierender Tumor-DNA (ct-DNA) gesteuert, was zu einem reduzierten Einsatz von adjuvanter Chemotherapie bei gleichem rezidivfreiem Überleben führte. So profitieren ct-DNA-negative Patient:innen

nicht sicher von der adjuvanten Therapie, wohingegen ct-DNA-positive Patient:innen sehr wohl profitieren.

## Mein Resümee

Am diesjährigen ASCO wurde erneut eine Vielfalt an Beiträgen aus allen Bereichen der klinischen Onkologie präsentiert, die beim „Best of ASCO“ in Wien für die Besucher angenehm aufgearbeitet und gemeinsam diskutiert wurden. So konnte ich viele Informationen für meine klinische Praxis und viele Denkanstöße für zukünftige Perspektiven der Onkologie mitnehmen. Meine Highlights waren die sich rasch entwickelnde Therapielandschaft v. a. beim early stage NSCLC und der anhaltende Erfolg der ADCs. ■

- Forde PM, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022 May 26; 386(21): 1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841.
- Girard N, Spicer J, Provencio M et al. Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy vs chemo as neoadjuvant treatment for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer: Event-free survival results from the phase 3 CheckMate 816 trial. *AAO Annual Meeting 2022*. Abstract CT012.
- Provencio-Pulla M, Nadal E, Gonzalez-Larriba JL et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA NSCLC: Primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 8501. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16; abstr 8501)
- Qiu F, Fan J, Shao M et al. Two cycles versus three cycles of neoadjuvant sintilimab plus platinum-doublet chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer (neoSCORE): A randomized, single center, two-arm phase II trial. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 8500. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr 8500)
- Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score  $\geq$  50%: FDA pooled analysis. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 9000. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr 9000)
- Nakajima EC, Ren Y, Vallejo JJ. Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 9001. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr 9001)
- Reckamp KL, Weber Redman M, Dragnev KH et al. Overall survival from a phase II randomized study of ramucirumab plus pembrolizumab versus standard of care for advanced non-small cell lung cancer previously treated with immunotherapy: Lung-MAP nonmatched substudy S1800A. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 9004. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr 9004)
- Neal JW, Santoro A, Santiago Viteri S et al. Cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) or C alone in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) previously treated with an immune checkpoint inhibitor (ICI): Results from Cohorts 7 and 20 of the COSMIC-021 study. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract 9005. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr 9005)
- Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract LBA3. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr LBA3)
- Tie J, Cohen J, Lahouel K et al. Adjuvant chemotherapy guided by circulating tumor DNA analysis in stage II colon cancer: The randomized DYNAMIC Trial. *ASCO Annual Meeting 2022*. Abstract LBA100. *J Clin Oncol* 2022; 40(suppl 16, abstr LBA100)



**Dr. Laurenz Nagl**  
Hämatologie und  
internistische Onkologie,  
Medizinische Universität  
Innsbruck

FOTO: THOMAS SCHÜTZ

Als Assistenzarzt für Innere Medizin im Sonderfach Hämatologie und klinische Onkologie an der Innsbrucker Universitätsklinik befinde ich mich derzeit im dritten Ausbildungsjahr. Neben der Klinik interessiere ich mich besonders für translationale und klinische Forschung in der Onkologie, weshalb ich mich für ein berufsbegleitendes Clinical-PhD-Studium entschieden habe. In meiner Forschung beschäftige ich mich mit dem Bronchialkarzinom, wobei ich einen besonderen Fokus auf die Erforschung des Tumor Microenvironment und das kleinzellige Bronchialkarzinom lege.

An der Onkologie begeistert mich besonders die hochdynamische Forschungs- und Innovationslandschaft und der intensive persönliche Kontakt mit Patient:innen. Durch die Teilnahme am Programm „My Best of ASCO“ der YHOGA (Young Hematologists & Oncologists Group Austria) konnte ich durch das von der OeGHO unterstützte Kongressstipendium sowohl virtuell am ASCO als auch bei der österreichischen Best-of-Veranstaltung in Wien teilnehmen. Das erlaubte mir nicht nur, mich fortzubilden und am Puls aktueller klinischer Studien zu bleiben, sondern auch die österreichische Community weiter kennenzulernen und mein persönliches Netzwerk auszubauen.



- ▶ **Neoadjuvantes Pembrolizumab und palliatives Sacituzumab-Govitecan** nicht nur für triple-negativen Brustkrebs (TNBC), sondern auch für HR+/HER2– Mammakarzinome
- ▶ **Denosumab** bei postmenopausalen HR+/HER2– Patient:innen unter Aromatasehemmertherapie
- ▶ **Keine adjuvante Radiotherapie** für >55-Jährige mit T1N0, Luminal-A-Karzinom
- ▶ Gute Gesamtüberlebensdaten für **Ribociclib**, allerdings ist **Palbociclib** weniger toxisch.

## „My Best of ASCO“

# Neuigkeiten zum HR+/HER2– Mammakarzinom

### Pembrolizumab

2009 wurde erstmals die I-SPY2-Studie von Barker et al. vorgestellt.<sup>1</sup> Dabei handelt es sich um eine randomisierte, adaptive Phase-II-Studie im neoadjuvanten Setting, bei der unterschiedliche Substanzen anhand von Biomarkern zu einem Standardchemotherapie-Backbone addiert werden. Der primäre Endpunkt ist die Wahrscheinlichkeit von > 85 %, in einer daraus simulierten Phase-III-Studie einen signifikanten Vorteil in Hinblick auf die pathologische Komplettremission (pCR) zu erreichen. Dieses Jahr wurden unter anderem die Ergebnisse einer Kohorte von Patient:innen mit HR+/HER2– Mammakarzinom präsentiert, die zur Standardchemotherapie Pembrolizumab erhalten haben. Die Fragestellung war, welche Patient:innen von einer zusätzlichen Therapie mit Pembrolizumab profitieren. Es zeigte sich, dass eine bestimmte Signatur von 35 Genen ein gutes Ansprechen auf Pembrolizumab wahrscheinlich macht. Diese Genprägung wurde im Rahmen dieser Analyse identifiziert und als „Im-Print-Immunsignatur“ bezeichnet.<sup>2</sup> Auf Basis der Keynote-522-Studie wurde Pembrolizumab für das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) zugelassen. Für HR+/HER2– Mammakarzinome gibt es allerdings noch keine Zulassung.

### Denosumab

Wir wissen seit August 2015, als die ABCSG-18-Studie im „Lancet“ veröffentlicht

wurde, dass die adjuvante, 6-monatige Verabreichung von Denosumab parallel zur Aromataseinhibitor(AI)-Therapie das Frakturrisiko bei postmenopausalen Patient:innen mit HR+/HER2– Mammakarzinom reduziert.<sup>3</sup> Seit März 2019 wissen wir, dass Denosumab auch das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert (HR: 0,82).<sup>4</sup> Beim diesjährigen ASCO wurden die finalen Langzeitergebnisse präsentiert und der Benefit einer prophylaktischen Therapie mit Denosumab bestätigt. Denosumab verlängert das krankheitsfreie Überleben um 3,5 % (HR: 0,83), das Knochenmetastasen-freie Überleben um 19 % (HR: 0,81) und sogar das Gesamtüberleben (OS) um 26 % (HR: 0,74).<sup>5</sup> In Leitlinien wird der Benefit von Denosumab bei postmenopausalen Patient:innen unter AI-Therapie noch nicht erwähnt.

### Radiotherapie

Die Vermutung, dass bei > 55-jährigen Patient:innen mit kleinen, T1N0, Luminal-A-Tumoren nach einer brusterhaltenden Operation auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden kann, konnte bestätigt werden. Timothy Whelan hat erstmals prospektive Daten präsentiert und gezeigt, dass das 5-Jahres-Risiko für ein Lokalrezidiv in diesem Fall nur bei 2,3 % liegt.<sup>6</sup>

### Sacituzumab-Govitecan

Sacituzumab-Govitecan (SG) ist seit November 2021 bei Patient:innen mit triple-

negativem Mammakarzinom (TNBC) zugelassen, wenn sie schon zwei Vortherapien erhalten haben, darunter mindestens eine im metastasierten Setting. In der TROPiCS-02-Studie wurden Patient:innen mit fortgeschrittenem HR+/HER2– Mammakarzinom zu SG oder TPC (Treatment of Physician's Choice) randomisiert. Die ersten Studienergebnisse wurden dieses Jahr präsentiert. Der primäre Endpunkt, progressionsfreies Überleben (PFS), wurde erreicht und ein PFS-Benefit von 1,5 Monaten erzielt (5,5 vs. 4,0 Monate, HR: 0,66, p=0,0003). Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend für eine Verbesserung, aber der Unterschied war nicht signifikant.<sup>7</sup>

### CDK4/6-Inhibitoren

CDK4/6-Inhibitoren sind seit 2016 bei metastasierten HR+/HER2– Mammakarzinomen zugelassen. Palbociclib wurde als erster CDK4/6-Inhibitor zugelassen, Ribociclib plus endokrine Therapie zeigte im Rahmen der MonaLEESA-2-Studie bei postmenopausalen Patient:innen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 12,5 Monate gegenüber einer alleinigen Chemotherapie.<sup>8</sup> Dieses Jahr wurden die finalen Daten zum Gesamtüberleben von Palbociclib aus der PALOMA-2-Studie vorgestellt, die 2016 publiziert worden war.<sup>9</sup> Nach einer Beobachtungszeit von 90 Monaten betrug das Gesamtüberleben bei Patient:innen, die Palbociclib und Letrozol erhielten, 51,6 Monate im Vergleich zu 44,6 Monaten bei

Patient:innen, die nur Letrozol erhielten (HR: 0,869 [95 % CI: 0,706–1,069]). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.<sup>10</sup> Diese Ergebnisse wurden als enttäuschend aufgefasst und suggerieren, dass entgegen den Erwartungen klinisch relevante Unterschiede zwischen den drei kommerziell verfügbaren CDK4/6-Inhibitoren bestehen dürften.

### Ribociclib

Eine relevante Fragestellung ist die optimale Therapie für Patient:innen, die auf CDK4/6-Inhibitoren progredient sind. Diesbezüglich wurden die Daten der Phase-II-Studie MAINTAIN präsentiert, in der gezeigt wurde, dass Ribociclib mit Fulvestrant oder Exemestan das PFS um 2,57 Monate verlängert im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie (5,3 vs. 2,8 Monate, HR: 0,56,  $p = 0,004$ ).<sup>11</sup>

Dabei handelt es sich um hypothesengenerierende Ergebnisse.

### Capivasertib

In der Phase-II-Studie FAKTION zeigte sich, dass Patient:innen mit einer AI-Resistenz und einer PTEN/PI3K/AKT- oder mTOR-Alteration von der Hinzugabe von Capivasertib zu Fulvestrant sehr profitiert haben. Das Gesamtüberleben konnte in dieser Population um 19 Monate verlängert werden (39 vs. 20 Monate, HR: 0,45,  $p = 0,0047$ ).<sup>12</sup> Allerdings wurden Patient:innen, die CKD-4/6-Inhibitoren erhielten, nicht inkludiert.

### Resümee

Es ist sehr erfreulich, dass beim Mammakarzinom jedes Jahr Fortschritte zu Diagnose- und Therapiemöglichkeiten präsentiert werden. Dadurch können das



**Dr.<sup>in</sup> Ladislava Wolff**  
Abteilung für Onkologie,  
Universitätsklinik für  
Innere Medizin I, Medizinische  
Universität Wien

Ich möchte mich bei der OeGHO für das ASCO-Kongressstipendium bedanken und für die Möglichkeit, mit folgendem Artikel meine ASCO-Highlights zum luminalen Mammakarzinom vorstellen zu dürfen. Ich bin seit einem Jahr als Ärztin in Facharzt Ausbildung an der klinischen Abteilung für Onkologie der MUW tätig.

Gesamtüberleben und die Lebensqualität in allen drei Mammakarzinom-Subtypen stetig verbessert werden. ■

<sup>1</sup> Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Sep 1]; 86(1): 97-100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440188/>

<sup>2</sup> Mittempergher L, Kuilman MM, Barcaru A, Nota B, Delahaye LMJ, Audeh MW et al. The ImPrint immune signature to identify patients with high-risk early breast cancer who may benefit from PD1 checkpoint inhibition in I-SPY2. *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 1; 40(16\_suppl): 514-514

<sup>3</sup> Gnani M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Aug 25]; 386(9992): 433-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040499/>

<sup>4</sup> Gnani M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Aug 25]; 20(3): 339-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30795951/>

<sup>5</sup> Gnani M, Frantal S, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer: Fracture reduction and survival results from 3,425 patients in the randomised, double-blind, placebo-controlled ABCSG-18 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 1; 40(16\_suppl): 507-507

<sup>6</sup> Whelan TJ, Smith S, Nielsen TO, Parpia S, Fyles AW, Bane A et al. LUMINA: A prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 10; 40(17\_suppl): LBA501-LBA501

<sup>7</sup> Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D et al. Primary results from TROPICS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 10; 40(17\_suppl): LBA1001-LBA1001

<sup>8</sup> Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2022 Aug 26]; 375(18): 1738-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/>

<sup>9</sup> Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib

and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2022 Aug 26]; 375(20): 1925-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/>

<sup>10</sup> Finn et al. Program guide – ASCO meeting program guide [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 26]. Available from: <https://meetings.asco.org/2022-asco-annual-meeting/14341?presentation=208988#208988>

<sup>11</sup> Kalinsky K, Accordini MK, Chiuhan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 10; 40(17\_suppl): LBA1004-LBA1004

<sup>12</sup> Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S et al. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, estrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): Overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2022 Jun 1; 40(16\_suppl): 1005-1005