

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

## Erste zielgerichtete KRAS-Inhibition

Der spezifische KRAS-Hemmer Sotorasib führte in einer Phase-II-Studie bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und KRAS-G12C-Mutation dauerhaft zu einem klinischen Nutzen. Primärer Endpunkt der Studie war das objektive Ansprechen, definiert als komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR). Eine Kontrollgruppe gab es nicht. 81 % der 126 rekrutierten Patienten hatten zuvor bereits sowohl eine platinbasierte Chemotherapie als auch PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren erhalten. 124 Patienten wiesen zu Therapiebeginn eine messbare Erkrankung auf und wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die objektive Ansprechrates unter Sotorasib lag bei 37,1 % (95 %-Konfidenzintervall 28,6–46,2). 3,2 % der Patienten mit Ansprechen wiesen ein CR auf, 33,9 % ein

PR. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 11,1 Monate. 80,6 % der Patienten wiesen unter der Therapie eine kontrollierte Erkrankung auf (CR + PR + stabile Erkrankung).

Ein Ansprechen wurde in verschiedenen Subgruppen gesehen, u. a. unabhängig von der PD-L1-Expression, der Tumormutationslast und gleichzeitig nachgewiesenen Mutationen von STK11, KEAP1 oder TP53. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,8 Monate, das mediane Gesamtüberleben 12,5 Monate.

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse traten bei 69,8 % der Patienten auf und erreichten bei 19,8 % der Betroffenen den Grad 3 sowie bei 0,8 % den Grad 4. Am häufigsten wurden dabei Diarrhö (31,7 %), Übelkeit (19,0 %), Leberwerterhöhungen (AST 15,1 %, ALT



Der zielgerichtete KRAS-Hemmer Sotorasib wird oral verabreicht.

15,1 %) und Fatigue (11,1 %) dokumentiert.

In einer Phase-III-Studie wird Sotorasib derzeit im Vergleich zu Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem oder metastasiertem NSCLC mit KRAS-G12C-Mutation untersucht. Außerdem werden Kombinationstherapien mit Sotorasib für die Erstlinientherapie entwickelt.

Friederike Klein

Skoulidis F et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-81.

### kurz notiert

#### Mammografie: Noch nicht, KI!

Wird Künstliche Intelligenz (KI) Menschen in der Auswertung von digitalen Mammogrammen (DMG) ersetzen? Im Moment zumindest (noch) nicht, könnte man auf Basis der Ergebnisse eines aktuellen Reviews antworten. Britische Forschende haben zwölf Studien ausgewertet, in denen die Genauigkeit von KI und Radiolog\*innen in der Brustbefundung miteinander verglichen worden waren [Freeman K et al. *BMJ.* 2021; <https://doi.org/gtqv>]. In drei großen retrospektiven Studien schnitten 94 % (34 von 36) der untersuchten KI-Systeme schlechter ab als ein\*e einzelne\*r Radiolog\*in – und 100 % schlechter, wenn sie mit der Leistung von zwei menschlichen Beurteilenden verglichen wurden. Zwar gab es auch fünf Studien, in denen die KI jeweils ein\*e einzelne\*r Radiolog\*in in puncto Genauigkeit schlug – allerdings seien diese fünf kleinen Untersuchungen mit einem besonders hohen Risiko für Verzerrungen assoziiert gewesen, so die Forschenden. In den übrigen drei Studien war die KI als Vortest eingesetzt worden, um zu entscheiden, welche DMG eine vertiefte menschliche Analyse verdienen. Korrekt von der KI aussortiert wurden Befunde von Frauen mit niedrigem Risiko in 53 %, 45 % und 50 % der Fälle – allerdings auch DMG mit tatsächlichen Tumoren in 10 %, 4 % und 0 %. Referenzkriterium war jeweils die Biopsie bzw. der Follow-up (für negativ Gescreente). *Moritz Borchers*

### Rezidierte oder refraktäre Haarzellleukämie

## Kurze chemofreie Therapie sehr effektiv

Die Entdeckung der BRAF-V600E-Mutation als wichtiger pathogenetischer Treiber der Haarzelleukämie (HCL) führte zur Prüfung einer Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib im Rezidiv. In einer monozentrischen Studie hatten 30 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer HCL (im Median 3 Vortherapien) im Rahmen der Studie Vemurafenib (960 mg, zweimal täglich über 8 Wochen) und zusätzlich Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, 8 Dosen über 18 Wochen) erhalten.

Von den 30 Patienten sprachen 26 (87 %) komplett auf die Therapie an. Ein vollständiges Ansprechen (CR) war bei allen Patienten, die refraktär auf eine Chemotherapie (n = 10) oder Rituximab (n = 5) gewesen waren, zu beobachten, und auch bei allen Patienten, die zuvor schon eine BRAF-Inhibitor-Therapie erhalten hatten (n = 7). Von den 26 Patienten mit CR waren 17 (65 %) auch frei von messbarer minimaler Resterkrankung (MRD) in Knochenmark und Blut-

proben. Vier Patienten mit CR entwickelten ein Rezidiv – alle waren zuvor MRD-positiv gewesen.

Die progressionsfreie Überlebensrate betrug über alle 30 Patienten hinweg nach median 37 Monaten 78 % und bei Patienten mit CR nach median 34 Monaten 85 %. In einer Post-hoc-Analyse waren die Abwesenheit einer MRD und das Fehlen einer vorangegangenen BRAF-gerichteten Therapie mit einem längeren rezidivfreien Überleben assoziiert.

Die toxischen Effekte beschränkten sich überwiegend auf die Schweregrade 1 und 2. Unter Rituximab traten vor allem Infusionsreaktionen und transiente Neutropenien, unter Vemurafenib vor allem Hyperbilirubinämien, Pankreasenzym erhöhungen, Arthralgien und Hautausschläge auf.

Friederike Klein

Tiacci E et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1810-23.