

Seltene Krebserkrankungen

Sind sie genetisch vorbestimmt?

Die Implementierung von Krebsprädispositionstests könnte die Präzisionsonkologie auch bei seltenen Tumoren verbessern. Mit einer Keimbahntestung von Menschen mit seltenen Krebserkrankungen kann eine Prädisposition für eine erbliche Krebserkrankung aufgedeckt werden, die ebenso für die Familie des Betroffenen bedeutsam sein kann. Möglicherweise ist sogar eine entsprechende Therapieanpassung möglich. Das lässt sich aus den Ergebnissen der prospektiven MASTER-Studie schließen, an der 1.485 Personen mit einer seltenen oder schon in jungen Jahren aufgetretenen Krebserkrankung teilnahmen. Ihr Tumorgenom wurde mit einem Kontrollgenom/-exom abgeglichen, zusätzlich erfolgte eine RNA-Sequenzierung.

10% der Patientinnen und Patienten wiesen pathogene Varianten eines Keimbahngens (PGV) auf, die mit einer autosomal dominanten Prädisposition für eine Krebserkrankung assoziiert waren. Bei



Durch Keimbahntests könnte ein familiäres Risiko für seltene Tumoren erkannt werden.

75% von ihnen war diese Prädisposition vorher unbekannt. 5% der Personen mit PGV waren heterozygote Träger für rezessiv vererbte Tumorsyndrome. Besonders häufig fanden sich PGV bei Menschen mit gastrointestinalen Stromatumoren vom Wildtyp, bei Leiomyosarkomen und bei hepatopankreatikobiliären Krebserkrankungen. Bei den seltenen Tumorentitäten könnte zudem eine unerwartet hohe PGV-Dichte in den Genen ATM, BRCA2 oder PALB2 auf eine mögliche neue Genotyp-Phänotyp-Assoziation hinweisen.

45% der PGV konnten für eine Therapieempfehlung herangezogen werden, wodurch sich bei 40% der Behandelten eine klinisch bedeutsame Verbesserung ergab.

Sabrina Kempe

Jahn A et al. Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Ann Oncol.* 2022;33(11):1186-99

Imatinib bei chronischer myeloischer Leukämie

Therapieversagen besser prognostizieren

Mit einem neuen Modell lassen sich fünf Gruppen von Menschen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) hinsichtlich des Risikos für ein Versagen der Imatinib-Therapie unterscheiden. Damit kann das Modell bei der Entscheidung helfen, ob ein frühzeitiger Wechsel oder gleich ein Therapiebeginn mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der zweiten Generation sinnvoll sein könnte.

Basis für das Modell waren Daten von 1.364 konsekutiven Patientinnen und Patienten mit einer CML in der chronischen Phase, die initial Imatinib erhalten hatten. Im Trainingsset mit 908 Personen waren die folgenden Faktoren signifikant mit dem versagensfreien Überleben assoziiert: Leukozytenzahl $\geq 120 \times 10^9/l$, Hämoglobinkonzentration $< 115 \text{ g/l}$, Basophile im Blut $\geq 12\%$ und ein mittleres oder hohes Risiko gemäß European Treatment and Outcome Study for CML Long-Term Survival (ELTS).

Für das Vorhersagemodell wurde jede Kovariate mit einem Punkt bewertet, nur ein hohes ELTS-Risiko mit zwei Punkten. Bei einem niedrigen Risiko (Wert 1) war das Risiko für ein Therapieversagen gut

dreifach gegenüber Patienten ohne einen Risikofaktor erhöht (Hazard Ratio [HR] 3,2), bei einem sehr hohen Risiko (≥ 4 Punkte) um mehr als das 14-fache (HR 14,2). Das ließ sich in der Validierungskohorte der übrigen 456 Patienten in etwa bestätigen (niedriges Risiko: HR 2,7, sehr hohes Risiko: HR 12,2).

Zwischen den fünf Risikokohorten zeigten sich signifikante Unterschiede in der kumulativen Inzidenz eines Therapieversagens von Imatinib und der Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne Therapieversagen. Das Modell korrelierte auch mit dem progressionsfreien Überleben und mit dem Gesamtüberleben.

Friederike Klein

Zhang XS et al. A predictive scoring system for therapy-failure in persons with chronic myeloid leukemia receiving initial imatinib therapy. *Leukemia.* 2022;36(5):1336-42

kurz notiert

Multiples Myelom: Belantamab mafodotin wird vom US-Markt genommen

Am 22. November hat das pharmazeutische Unternehmen GSK mitgeteilt, dass es das beim multiplen Myelom (MM) eingesetzte Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Belantamab mafodotin vom US-Markt nehmen wird. Dieser Entscheidung war laut GSK eine Aufforderung der US-Zulassungsbehörde FDA vorausgegangen, die wiederum auf den Daten der Phase-III-Studie DREAMM-3 basiert. Mit der ADC-Therapie wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt – das progressionsfreie Überleben (PFS) – verfehlt. Die Hazard Ratio [HR] für den PFS-Vergleich ADC versus Pomalidomid/Dexamethason (PomDex) bei schwer vorbehandelten MM-Erkrankten betrug laut GSK 1,03 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,72–1,47); das PFS lag bei 11,2 Monaten unter Belantamab mafodotin und bei 7 Monaten unter PomDex. Ein noch unreife Analyse des Gesamtüberlebens ergab 21,2 versus 21,1 Monate (ADC vs. PomDex; HR 1,14; 95%-KI 0,77–1,68).

Das ADC war zuvor – vorbehaltlich der nun vorliegenden Daten – auf Basis der DREAMM-2-Studie [Lonial S et al. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21] bedingt zugelassen worden; eine ähnliche bedingte EU-Zulassung besteht aktuell weiter (Stand 28. November 2022). GSK hat zudem angekündigt, dass gegenwärtig laufende Studien mit Belantamab mafodotin – etwa in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder in früheren Therapielinien – weiter laufen.

Moritz Borchers