

Update Lungenkarzinom

Personalisierte Therapieansätze für NSCLC und SCLC

Die Daten vom ASCO 2025-Kongress im Bereich Lungenkarzinom zeigen einmal mehr die enorme Dynamik in der Entwicklung zielgerichteter Therapien beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), sowohl für häufige Treibermutationen wie KRAS^{G12C} und EGFR als auch für molekulare Subtypen. Parallel dazu werden beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) neue immunonkologische Ansätze erprobt, die die bisherigen Standards infrage stellen.

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) – zunehmende Personalisierung

Zum NSCLC wurde unter anderem ein Update zur CheckMate-816-Studie präsentiert, die abschliessende Analyse nach 5 Jahren Nachbeobachtung (1). Diese randomisierte Phase-III-Studie untersuchte die neoadjuvante Kombination aus Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie bei Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium IB–IIIA ohne bekannte EGFR/ALK-Veränderungen. Die pCR-Rate lag bei 24%, und es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben (EFS). Als einzige Phase-III-Studie zur neoadjuvanten Immuntherapie konnte die CheckMate-816-Studie nach 5 Jahren einen statistisch und klinisch signifikanten OS-Vorteil bei resektablen soliden Tumoren nachweisen, so die Autoren. Ihr Fazit: Bei Patienten mit pCR war die Sterblichkeitsrate um 90% reduziert – die Ergebnisse bestätigen einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von resektablem NSCLC ohne verwertbare genomische Veränderungen.

In der Phase-III-Studie NeoADAURA wurde Osimertinib als neoadjuvante Therapie bei 358 erwachsenen Patienten mit einem resektablen EGFR-mutierten NSCLC untersucht (2). Als primärer Endpunkt war eine «major pathological response» (MPR) definiert. Die Patienten im Stadium II bis IIIB erhielten 1:1:1 randomisiert entweder eine Osimertinib-Monotherapie, Osimertinib plus Chemotherapie oder Chemotherapie plus Placebo. Patienten beider Osimertinibgruppen

erreichten ein tieferes pathologisches Ansprechen. Zum Zeitpunkt der Präsentation waren die PFS- und OS-Daten noch unreif, könnten aber eine neue Behandlungsoption für diese Subgruppe eröffnen.

Weitere Studien, die sich mit dem Einsatz zielgerichteter Therapien bei resistenten oder seltenen Subtypen beschäftigten, unterstreichen einen Trend zu molekular massgeschneiderten Therapien. So konnte etwa in der Phase-III-Studie SACHI, die den Einsatz von Savolitinib + Osimertinib mit einer Chemotherapie bei EGFR-mutierten, MET-amplifizierten NSCLC nach Progress auf EGFR-TKI verglich, unter Savolitinib, einem selektiven MET-TKI, eine signifikante Verlängerung des PFS erzielt werden – ein Hinweis auf eine gezielte Überwindung MET-getriebener Resistenzmechanismen (3).

Immuntherapien plus Pembrolizumab in der Erstlinie bei KRAS^{G12C}-mutiertem NSCLC

Bei der Erstlinientherapie bei KRAS^{G12C}-mutierten, fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC zeigten zwei Studien vielversprechende Ergebnisse für die Kombination einer Immuntherapie mit Pembrolizumab. In den von Jänne et al. präsentierten Phase-II-Daten der Studie KRYSTAL 7 (n = 149) wurde Adagrasib mit dem Checkpoint-Inhibitor kombiniert (4). Die Wirksamkeitsergebnisse fielen insgesamt ermutigend aus: Die objektive Ansprechrates (ORR) betrug 44,3% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 36,2–52,7). Die mediane Ansprechdauer (DOR) lag bei 26,3 Monaten (95%-KI: 14,9–nicht erreicht) und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 11,0 Monaten (95%-KI: 5,8–14,0). Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 18,3 Monaten angegeben (95%-KI: 14,3–nicht erreicht). Toxizitäten zeigten sich, wie bei diesen Substanzen bekannt, insbesondere gastrointestinally und die Leber betreffend. Auch in der Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor waren keine neuen Sicherheits-signale zu verzeichnen.

In der laufenden Phase-I/II-Studie LOXO-RAS-2001 (n = 48) wird der KRAS^{G12C}-Inhibitor Olomorasib in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinie geprüft (5). Die am ASCO 2025-Kongress vorgestellten frühen Daten zeigen nach einem

Immuncheckpoint-Inhibitoren – spielt die Tageszeit der Einnahme eine Rolle?

Ein neuer, bislang wenig untersuchter Aspekt wurde in einer retrospektiven Analyse vorgestellt: die Rolle der Tageszeit bei der Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren (10). Es zeigte sich, dass Patienten, die ihre Medikation vor 15 Uhr erhielten, ein signifikant besseres PFS und OS hatten als jene, die nachmittags behandelt wurden. Dieses Ergebnis legt eine mögliche Rolle zirkadianer Rhythmen in der Immuntherapie nahe, muss aber prospektiv validiert werden.

Mü

medianen Follow-up von 7,5 Monaten vielversprechende Anzeichen klinischer Aktivität: eine ORR von 74% (95%-KI: 58,9–85,7), in der Subgruppe der Patienten mit einer PDL-1 $\geq 50\%$ (n = 20) sogar eine Ansprechrates von 90% (95%-KI: 68,3–98,8). Die Krankheitskontrollrate (DCR) lag bei 91 und 95% respektive. Auch in dieser Studie waren keine neuen Sicherheitssignale zu verzeichnen. Die endgültige OS-Analyse steht noch aus.

Kleinzelliges Lungenkarzinom: Immuntherapie als neue Option

Eine neue Option für die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zeigen die Ergebnisse der Phase-III-Studie DeLLphi-304 (6), die zeitgleich im «New England Journal of Medicine» publiziert wurde (7). Insgesamt 509 vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem SCLC erhielten randomisiert entweder Tarlatamab, einen bispezifischen T-Zell-Engager, der auf das Oberflächenmolekül DLL3 abzielt (n = 254), oder Standard-Chemotherapeutika wie Topotecan, Lurbinectedin oder Amrubicin (n = 255). Unter Tarlatamab wurde eine objektive Ansprechrates (ORR) von 40% erreicht. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 13,6 versus 8,3 Monaten (Hazard Ratio [HR]: 0,63). Auch die Nebenwirkungen waren handhabbar: Patienten berichteten unter dem T-Zell-Engager von weniger Dyspnoe und Husten im Vergleich zur Chemotherapie. Ausserdem traten weniger hochgradige unerwünschte Ereignisse auf, und es kam seltener zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse bestätigen Tarlatamab als vielversprechende neue Option in der Zweitlinie.

Auch der Einsatz von Atezolizumab wurde in der Phase-III-Studie IMforte bei Patienten mit einem fortgeschrittenen kleinzelligen SCLC untersucht. Paz-Ares et al. prüften, ob im Vergleich zu Atezolizumab allein die Kombination von Lurbinectedin mit Atezolizumab nach Erstbehandlung als Erhaltungstherapie bessere Ergebnisse erzielt (8). Unter der Kombination konnte sowohl eine Verbesserung des PFS als auch des OS gezeigt werden. 483 von 660 Patienten mit nicht vorbehandeltem ES-SCLC erzielten nach einer Induktionstherapie mit 4 Zyklen Atezolizumab, Carboplatin und Etoposid ein anhaltendes komplettes oder partielles Ansprechen und wurden zu einer Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin plus Atezolizumab (n = 242) oder Atezolizumab allein (n = 218) bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität randomisiert. Ein Crossover war nicht erlaubt, als primäre Endpunkte waren PFS und OS definiert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten lag das mediane PFS bei 5,4 vs. 2,1 Monaten mit bzw. ohne Lurbinectedin (HR: 0,54; p < 0,0001). Auch beim medianen OS gab es einen signifikanten Vorteil für die Kombination (13,2 vs. 10,6 Monate; HR: 0,73; p = 0,0174). Behandlungsbedingte Nebenwirkungen waren mit 83,5 vs. 40% unter der Kombination häufiger. Bei 6,2 respektive 3,3% wurde deshalb die Therapie abgebrochen. IMforte ist die erste globale Phase-3-Studie, die eine Verbesserung von PFS und OS bei einer Erstlinien-Erhaltungstherapie für ES-SCLC zeigt. Die Daten

ASCO und Google Cloud kooperieren für besseren Zugriff auf Leitlinien

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und Google Cloud stellen seit Mai allen Mitgliedern der ASCO einen KI-basierten ASCO-Guidelines-Assistenten zur Verfügung. Das Tool nutzt ausschliesslich die publizierten, evidenzbasierten Leitlinien der ASCO. Es liefert genaue Quellenangaben und markiert den zitierten Text in den Originalquellen. Diese sind direkt zugänglich. Nutzer können Folgefragen stellen und durch ihr Feedback zu einer Verbesserung des Tools beitragen. **Mü**

stützen die Erhaltungstherapie mit Lurbinectedin und Atezolizumab als neue Option für Patienten mit dieser aggressiven Erkrankung, so das Fazit der Autoren. Die Studie wurde zeitgleich im «Lancet» publiziert (9).

Die ASCO-2025-Daten markieren einen deutlichen Fortschritt in der personalisierten Therapie des NSCLC, mit starken Signalen für neue Erstlinienkombinationen bei KRAS^{G12C}-mutierten, fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, wirksamen Optionen in seltenen molekularen Subtypen und Strategien zur Resistenzüberwindung bei MET-Amplifikation. Im SCLC zeichnen sich Tarlatamab und Lurbinectedin-Kombinationen als vielversprechend ab. **□**

Christine Mücke

Quelle: 2025 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 30. Mai – 3. Juni 2025, Chicago & online.

Referenzen:

1. Forde PM et al.: Overall survival with neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) in patients with resectable NSCLC in CheckMate 816. ASCO Annual Meeting 2025. Abstract LBA800.
2. He J et al.: Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. ASCO 2025, Abstract 8001.
3. Lu S et al.: Savolitinib combined with osimertinib versus chemotherapy in EGFR-mutant and MET-amplified advanced NSCLC after disease progression on EGFR tyrosine kinase inhibitor: results from a randomized phase 3 SACHI study. ASCO 2025, Abstract 8505.
4. Jänne P et al.: First-line adagrasib (ADA) with pembrolizumab (PEMBRO) in patients (pts) with advanced/metastatic KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) from the phase 2 portion of the KRYSTAL-7 study. ASCO 2025, 8500.
5. Dagnev KH et al.: Safety and efficacy of olomorasib + immunotherapy in first-line treatment of patients with KRAS G12C-mutant advanced NSCLC: Update from the LOXO-RAS-20001 trial. ASCO 2025, Abstract 8519.
6. Rudin CM et al.: Tarlatamab versus chemotherapy (CTx) as second-line (2L) treatment for small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of Ph3 DeLLphi-30. ASCO 2025, LBA8008.
7. Mountzios G et al.: Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. N Engl J Med. 2025;393(4):349-361. doi:10.1056/NEJMoa2502099
8. Paz Ares LG et al.: Lurbinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): Primary results of the phase 3 IMforte trial. ASCO 2025, Abstract 8006.
9. Paz-Ares L et al.: Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;405(10495):2129-2143. doi:10.1016/S0140-6736(25)01011-6
10. Zhang Y et al.: Randomized trial of relevance of time-of-day of immunotherapy for progression-free and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. ASCO 2025, Abstract 8516.