

Neuste Fortschritte beim Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom

# Die systemische Behandlung des NSCLC

**Die grössten in der medikamentösen Behandlung des Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) kürzlich erzielten Fortschritte finden sich in Patienten mit einer Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation oder Anaplastischer Lymphoma Kinase (ALK) Translokation. Auch bei nicht molekular selektierten Patienten, welche im klinischen Alltag immer noch den Löwenanteil ausmachen, kann über Behandlungsverbesserungen berichtet werden; wenn auch in deutlich geringerem Ausmass.**

So zeigte der anti-EGFR Antikörper Necitumumab in der schwierig therapierbaren Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Kombination mit einer Erstlinienchemotherapie einen Überlebensvorteil, während in der zweiten Therapielinie unabhängig von der Histologie der anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Rezeptor Antikörper Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel die Behandlungsergebnisse verbessern konnte. Der immuntherapeutische Ansatz mit Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTL-4) Checkpoint Inhibitoren und insbesondere den anti-Programmed Death [-ligand] 1 (PD[L]1) Antikörpern führten in Phase I und II Studien zu äusserst vielversprechenden Ergebnissen, weswegen verschiedene Phase III Studien lanciert wurden. In diesem Artikel werden die wichtigsten neuen Studienergebnisse zusammengefasst.

## EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Während nicht selektierte Patienten mit metastasiertem NSCLC mit Chemotherapie typischerweise ein mittleres Überleben von unter 12 Monaten aufweisen, führt die Behandlung mit einem EGFR Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) bei Vorliegen einer klassischen EGFR Mutation (Deletion in Exon 19 oder L858R Mutation in Exon 21) zu Ansprechraten von 70%, einem progressionsfreien Überleben (PFS) von einem Jahr und einem Gesamtüberleben von zirka zwei Jahren (1). Bei EGFR Mutation ist somit eine Erstlinien TKI Behandlung einer Chemotherapie bezüglich Ansprechens, PFS und Verbesserung der Lebensqualität überlegen, wobei in den einzelnen Studien bisher kein Überlebensvorteil hat beobachtet werden können. Gefitinib and Erlotinib werden als Erstgeneration EGFR TKI bezeichnet. Sie inhibieren reversibel die ATP Bindungsstelle des EGFR. Afatinib und Dacomitinib gehören in die Gruppe der Zweitgeneration TKI. Charakteristisch ist deren irreversible Bindung an die ATP Bindungstasche sowie ihre Bindung an mehrere Rezeptoren der ErbB/HER Rezeptor Familie (pan-HER Inhibition). Der direkte Wirksamkeitsvergleich zwischen Erst- und Zweitgeneration TKI findet zurzeit in randomisierten Studien statt (LUX Lung 7 NCT01466660, ARCHER 1050 NCT01774721). Eine kürzlich präsentierte gepoolte Analyse der LUX Lung 3 und 6 Studien legt nahe, dass die Therapiesequenz auch bezüglich Gesamtüberlebens eine Rolle spielen könnte: In diesen zwei ähnlich aufgebauten randomisierten Schwesternstudien wurde Afatinib mit einer Cisplatin-



Dr. med. Martin Früh  
St. Gallen

haltigen Standardbehandlung in der ersten Therapielinie verglichen. Die Analyse umfasste 631 Patienten mit klassischer EGFR Mutation und zeigte einen 3-monatigen Überlebensvorteil für Patienten, welche mit Afatinib begonnen hatten (27.3 versus 24.3 Monate, HR 0.81,  $p=0.037$ ) (2). Dieser Überlebensvorteil konnte trotz hoher „cross over“ Rate nicht mehr „wettgemacht“ werden. Interessanterweise war der Überlebensvorteil auf die Subgruppe der Patienten mit einer Deletion in Exon 19 beschränkt (31.7 versus 20.7 Monate, HR 0.59;  $p=0.001$ ). Diese Analyse zeigt also auch eindrücklich, dass die Deletion in Exon 19 und die L858R Mutation in Exon 21 eine unterschiedliche prädiktive Bedeutung bezüglich Wirksamkeit der EGFR TKI aufweisen. Zusammengefasst legen diese Ergebnisse nahe, dass bei vorhandener EGFR Mutation initial mit einem EGFR TKI gestartet werden sollte.

Leider kann mit einer EGFR TKI Behandlung keine Heilung erreicht werden. Nach median 12 Monaten kommt es zu einer erworbenen sekundären Resistenzbildung, welche in 50-60% durch eine T790M Mutation bedingt ist (3). Neben einer Änderung der Bindung des EGFR TKIs führt T790M auch zur Erhöhung der Bindungsaffinität von ATP. Andere Mechanismen sind die Aktivierung von alternativen Aktivierungswegen bzw. einem Kinase „switch“ (MET Amplifikation, PI3CA Mutation, HER2 Amplifikation, BRAF Mutation, ERK Amplifikation und erhöhte AXL Expression) oder eine histologische Transformation. Frühe Phase I und II Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse mit neuen Drittgeneration TKI, welche selektiv am mutierten EGFR Rezeptor sowie auf die T790M Resistenzmutation wirken und keine Wild Typ Rezeptoraktivität besitzen, was durch das Ausbleiben der klassischen TKI Nebenwirkungen wie Hautausschlag und Diarrhoe widerspiegelt wird. Die ersten Ergebnisse von Phase I Studien und deren Extensionskohorten mit den Drittgeneration TKI CO 1686, AZD 9291 and HM61713 führen in 28–64% der Patienten mit nachgewiesener T790M Mutation zu teilweise langanhaltendem erneutem Tumorsprechen (4–6). Aufgrund dieser Ergebnisse ist es empfehlenswert, diesen Patienten eine entsprechende Studienteilnahme mit einem Drittgeneration TKI zu ermöglichen.

## ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Bei zirka 4% der Patienten mit NSCLC findet sich ein EML-4 ALK Gen Rearrangement, welches zur Aktivierung der ALK-Tyrosin-

kinase führt. Eine Behandlung mit dem ALK-TKI Crizotinib ist sowohl in der ersten als auch in der zweiten Therapielinie einer Chemotherapie hinsichtlich Ansprechraten und PFS, jedoch nicht bezüglich Gesamtüberlebens überlegen (7, 8). Leider kommt es auch unter Crizotinib bei Behandlung in der ersten Therapielinie nach median 11 und in der zweiten nach 8 Monaten zur Therapieresistenz. Neben verschiedenen ALK-Resistenzmutationen in zirka einem Drittel der Patienten wurden KRAS Mutationen, EGFR Mutationen, eine zunehmende Anzahl an ALK Gen Kopien u. a. beschrieben. Bei erworbener Resistenz führen die Zweitgeneration ALK-TKI LDK378 (Ceritinib), AP26113 und RO5424802 in zirka der Hälfte der Patienten zu einem erneuten Tumoransprechen. Im Gegensatz zu Crizotinib erscheinen die Zweitgeneration TKI auch bei ZNS Metastasen wirksam zu sein, welche in bis zu 50% der mit Crizotinib behandelten Patienten auftreten und somit ein relevantes klinisches Problem darstellen. Die meisten klinischen Daten liegen uns für das von der FDA zugelassene Ceritinib vor, dessen Wirkung im enzymatischen Assay im Vergleich zu Crizotinib 20fach potenter ist. Die Ansprechrate bei Crizotinib vorbehandelten Patienten (n=121) betrug 55% bei einem PFS von 6.9 Monaten; während Crizotinib-naïve Patienten (n=59) in 69.5% auf die Behandlung angesprochen haben (9). Bezüglich Toxizität sind gastrointestinale Nebenwirkungen zu erwähnen, wobei insbesondere Diarrhoe und Nausea in über der Hälfte der Patienten beobachtet werden.

### Neue Antikörpertherapien

Eine Behandlung mit dem anti-EGFR Antikörper Necitumumab führte in der Erstlinienbehandlung in Kombination mit Gemcitabine und Cisplatin bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zu einer Verbesserung des PFS (5.7 versus 5.5 Monate, HR 0.85; p= 0.02) und des Gesamtüberlebens (11.5 versus 9.9 Monate, HR 0.84, p=0.012) (SQUIRE Studie) (10). Interessanterweise war die Ansprechrate nicht signifikant unterschiedlich. Leider fand sich in dieser mit 1093 Patienten sehr grossen Phase III Studie wie schon in früheren Studien mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab kein prädiktiver Marker. Dennoch stellen diese Resultate einen kleinen Fortschritt bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen dar, bei welchen mit zielgerichteten Therapien bisher keine Erfolge erzielt werden konnten. Zudem wurden trotz Miteinschluss von Patienten mit einem Performance Status von 2 im Wesentlichen keine signifikanten Unterschiede in schwereren Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Eine weitere grosse Phase III Studie mit insgesamt 1253 NSCLC Patienten prüfte den kürzlich beim Magenkarzinom zugelassenen anti-VEGFR-2 Antikörper Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel gegen Docetaxel alleine (REVEL Studie) (11). In dieser Placebo kontrollierten Studie wurde nicht nur der erste Endpunkt, das Gesamtüberleben, signifikant verlängert (10.5 versus 9.1 Monate, HR 0.857, p=0.0235), sondern auch das PFS (4.5 versus 3 Monate, HR 0.76, p<0.0001) und die Ansprechrate (22.9% versus 13.6%, p<0.001). Es handelt sich somit um die erste Zweitlinienstudie, welche mit dem Zusatz eines neuen Medikamentes zur Chemotherapie einen Überlebensvorteil zeigte. Es ist erwähnenswert, dass auch die Subgruppe der Plattenepithelkarzinom Patienten einen Vorteil aufwies, ohne dass es zu erhöhtem Blutungsrisiko gekommen war. Leider konnte auch in dieser Studie kein prädiktiver Marker eruiert werden, welcher Patienten identifizieren kann, die einen besonderen Nutzen von einer Ramucirumab Therapie haben. Die Wirksamkeit einer anti-VEGFR

gerichteten Behandlung in der zweiten Therapielinie wurde auch durch den oralen VEGFR1/2/3, FGFR1/2/3 and PDGFRα/β Inhibitor Nintedanib belegt. In Kombination mit Docetaxel konnte in der aus 658 Patienten bestehenden Subgruppenanalyse der LUME Lung 1 Studie ein Überlebensvorteil für Patienten mit einem Adenokarzinom gezeigt werden (12.6 versus 10.3 Monate, HR 0.83, p=0.0359) (12). Bei Adenokarzinom bestehen somit in der Zweitlinienbehandlung mit Ramucirumab oder Nintedanib in Kombination mit Docetaxel prinzipiell zwei Optionen einer Kombinationsbehandlung.

### Immunotherapien

Immunotherapeutische Ansätze mit CTL-4 Checkpoint Inhibitoren und anti-1 PD(L)1 Antikörpern stellen beim NSCLC zurzeit ein Gebiet mit sehr lebhafter Forschungsaktivität dar. Bei stark vorbehandelten Patienten erscheinen die Behandlungsergebnisse in unkontrollierten Studien eher besser als mit einer klassischen Chemotherapie. So wurde beispielsweise mit dem anti-PD1 Antikörper Nivolumab in 129 Patienten über eine Ansprechrate von 17%, ein medianes Überleben von 9.9 Monaten und ein 2-Jahresüberleben von 24% berichtet (13). Eine entsprechende Phase III Studie, welche Nivolumab gegen Docetaxel in vorbehandelten Patienten prüft wurde aktiviert. In der Erstlinienbehandlung zeigte sich bei immunohistochemisch nachgewiesener PDL-1 Expression in einer Dosisfindungsstudie mit dem anti-PDL-1 Antikörper MK3475 (Pembrolizumab) in 42 Patienten eine Ansprechrate von 26% bei einem PFS von 27 Wochen (14). Trotz dieser vielversprechenden frühen Studienresultate bleiben viele Fragen offen. Unklar sind insbesondere die prädiktive Bedeutung des PDL-1 Status sowie der optimale Einsatz dieser neuen Medikamente. Potentiell wirksam sind Immuntherapien als Monotherapie, in Kombination mit einer Chemotherapie, einem TKI oder mit anderen experimentellen Ansätzen wie Vakzination oder epigenetischen Therapien. Diese Fragen werden zurzeit in zahlreichen klinischen Studien untersucht und die Zukunft wird zeigen, welche Substanzen in welcher Situation den grössten Nutzen für die Patienten aufweisen werden.

**Dr. med. Martin Früh, St. Gallen**

Leitender Arzt Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital, 9000 St. Gallen  
martin.frueh@kssg.ch

#### ✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

✚ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Erste Ergebnisse mit Drittgeneration TKI bei nachgewiesener T790M-Mutation nach erworbener TKI-Resistenz zeigen hohe Ansprechraten; deshalb sollen diese Patienten für eine entsprechende Studienbehandlung evaluiert werden
- ◆ Zweitgeneration ALK-TKI führt bei Resistenz unter Crizotinib bei der Hälfte der Patienten zu einem erneuten Tumoransprechen und einem PFS von median 7 Monaten. Deshalb sollten auch diese Patienten in klinischen Studien behandelt werden
- ◆ Frühe Ergebnisse mit CTL-4-Checkpoint-Inhibitoren und anti-1-PD(L)1-Antikörpern sind vielversprechend und werden zurzeit in verschiedensten Studien in der Schweiz geprüft