

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Update molekularer Tests

In der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) führt die zunehmende Unterteilung in molekulare Subgruppen, welche erfolgreich mit zielgerichteten Medikamenten behandelt werden können, zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Gleichzeitig stellt diese rasche Entwicklung den behandelnden Onkologen jedoch auch vor grosse Herausforderungen, da von ihm erwartet wird, mit den rasch wechselnden Behandlungsoptionen inner- und ausserhalb von Studienprotokollen vertraut zu sein.

+ Dans le traitement du NSCLC (NSCLC), la division croissante en sous-groupes moléculaires qui peuvent être traités avec succès par des médicaments ciblés, amène à une amélioration des résultats du traitement. En même temps, cependant, ce développement rapide également représente un défi majeur pour l'oncologue traitant parce que l'on attend de lui d'être familier avec les options de traitement, en dehors des protocoles d'étude et dedans, qui changent rapidement.

Während die Erstlinienbehandlung mit Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) bei Vorliegen einer Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation (ca. 10% der Patienten) oder einer Anaplastischen Lymphom Kinase (ALK) Translokation (ca. 4% der Patienten) im Vergleich zu einer Chemotherapie zu besseren Ansprechraten, besserem progressionsfreien Überleben (PFS) und besserer Lebensqualität führt, wurden zahlreiche weitere molekulare Subgruppen identifiziert, bei welchen Patienten von einer zielgerichteten Behandlung profitieren können. Wegen der Seltenheit dieser Mutationen (meistens 2% oder seltener) ist die Evidenzlage betreffend des therapeutischen Nutzens von zielgerichteten Medikamenten bei Fehlen von randomisierten Studien geringer. Die nachfolgende Zusammenfassung dient als Überblick über Neuigkeiten in der systemischen Behandlung von Patienten mit einer EGFR Mutation oder ALK Translokation sowie über die klinische Bedeutung der wichtigsten seltenen molekularen Alterationen.

Neuigkeiten über EGFR und ALK TKI

Zurzeit sind drei EGFR TKI (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib) zugelassen. Erstmals konnte am ESMO Asia im Dezember 2015 in einer randomisierten Phase-IIb-Studie in der Erstlinientherapie von Patienten, deren Tumoren eine EGFR Mutation aufwiesen, ein Vorteil des Zweitgeneration TKI Afatinib im Vergleich zum Erstgeneration TKI Gefitinib gezeigt werden: Die LUX Lung-Studie zeigte eine Verbesserung des medianen PFS (11 vs. 10.9 Monate, HR 0.73, $p=0.0165$) bei PFS Raten nach 18 Monaten von 27% vs. 15% ($p=0.017$) und 18% vs. 8% nach 24 Monaten. Zudem war die Zeit bis zur Umstellung der Behandlung oder deren Abbruch länger im



PDDr. med. Martin Früh
St. Gallen

Afatinib Arm (13.7 vs. 11.5 Monate, HR 0.73, $p=0.0073$). Auch die Ansprechraten waren höher (70% vs. 56%, $p=0.0083$). Trotz höherer Raten an Grad 3 Toxizitäten (11.9% vs. 1% Diarrhoe, 9.4% vs. 3.1% Hautausschlag) war in der Studienpopulation der Anteil der Patienten, welche die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen hatten gleich (6%). Eine weitere vielversprechende Behandlungsoption in dieser Patientenpopulation stellt gemäss der am ESMO 2015 präsentierten BELIEF-Studie die Kombinationsbehandlung mit Erlotinib und Bevacizumab dar. Das mediane PFS in dieser einarmigen Studie mit 109 Patienten betrug 13.8 Monate. Die Kombinationsbehandlung erscheint insbesondere bei Patienten mit einer de novo T790M Mutation mit einem medianen PFS von 16 Monaten besonders wirksam zu sein.

Durchschnittlich 1 Jahr nach Beginn einer Erstlinien EGFR TKI Behandlung tritt eine erworbene Therapieresistenz auf. In rund 50% der Patienten ist diese die Folge einer T790M «gate keeper» Mutation im Exon 20. Neben einer Änderung der Bindung des EGFR TKIs führt T790M auch zur Erhöhung der Bindungsaffinität von ATP. In dieser Situation ist die Wirksamkeit der 3. Generation EGFR TKI unbestritten. Diese wirken selektiv am mutierten EGFR Rezeptor sowie auf die T790M Resistenzmutation und besitzen keine Wild Typ Rezeptoraktivität, was durch das Ausbleiben der klassischen EGFR TKI-assoziierten Nebenwirkungen wie Hautausschlag und Diarrhoe widerspiegelt wird. Die Ansprechraten dieser Medikamente (Rociletinib, Osimertinib, BI 1482694 u. a.) betragen 60%. Leider entwickeln sich auch unter 3. Generation TKIs nach ca. 9–12 Monaten Therapieresistenzen. Bei Osimertinib, zeigte sich in einem Viertel der Patienten eine zusätzliche C797S Resistenzmutation. Eine präklinische Studie von Matthew et al. konnte zeigen, dass in dieser Situation das Tumorwachstum durch eine erneute Behandlung mit einem 1. Generation EGFR TKI potentiell wieder unterdrückt werden kann. Weitere Ursachen einer Therapieresistenz sind die Aktivierung von alternativen Aktivierungswegen wie BRAF, PIK3CA, MET oder HER2.

Bezüglich ALK Translokation konnte Duruisseaux et al an der World Lung Cancer Conference (WCLC) 2015 in einer retrospektiven französischen Studie zeigen, dass bei 141 Patienten, welche mit 1. UND 2. Generation ALK TKI behandelt wurden, ein media-

nes Überleben von über 34 Monate beobachtet werden konnte. An demselben Kongress präsentierten Bauer et al. die Resultate einer Phase-I-Studie mit 50 Patienten mit dem ALK und ROS1 Inhibitor Lorlatinib. Diese Studie zeigte eine vielversprechende Ansprechrate in einer Population von Patienten, welche in knapp 50 % bereits mit zwei ALK Inhibitoren behandelt worden sind und zudem in 60 % Hirnmetastasen aufwiesen. Diese Daten unterstützen die präklinische Beobachtung, dass die Substanz auch bei Vorliegen verschiedener ALK Resistenzmutationen wirksam ist. Phase-II-Studien mit Lorlatinib sind zurzeit auch in Europa offen.

Seltene Molekulare Subgruppen gehören zur Substanz der Studien

ROS1 kodiert ebenfalls für eine Tyrosinkinase. Ein Gen-Rearrangement führt zu einer Aktivierung eines transmembranösen Proteins mit einer intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne, wobei der Rezeptorligand bisher noch nicht gefunden worden ist. Bisher sind mindestens 11 verschiedene ROS1 Fusionsgene bekannt. Die Inzidenz ist mit 1 % aller NSCLC sehr tief, kann jedoch in selektionierten Populationen (z.B. Adenokarzinome mit EGFR, KRAS und ALK Wild Typ) bis zu 12 % betragen. Trotz fehlenden randomisierten Studien ist die Wirksamkeit von Crizotinib aufgrund von einer prospektiven Studie von Shaw et al. mit 50 Patienten (Ansprechen 72 %, PFS 19 Monate) und einer retrospektiven Serie von Mazières et al. mit 22 Patienten (Ansprechen 58 %, PFS 7.2 Monate) eindeutig. Bei Auftreten der Resistenzmutation G2032R könnten aufgrund präklinischer Studien Cabozantinib, Foretinib oder Lorlatinib wirksam sein.

Die vom Melanom bekannte BRAF V600E Mutation findet man in zirka 2 % auch bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Hyman et al. publizierten letztes Jahr eine prospektive Studie mit 19 Patienten mit einem Tumoransprechen mit dem BRAF Inhibitor Vemurafenib von 42 % und einem medianen PFS von 7.3 Monaten bei vorbehandelten Patienten. Am ASCO 2015 wurden mit der Kombination von Dabrafenib mit dem MEK Inhibitor Trametinib vielversprechende Ansprechraten von 63 % in 24 Patienten beobachtet. Eine nicht randomisierte Phase-II-Studie (NCT01336634) mit dieser Kombinationstherapie rekrutiert zurzeit an verschiedenen Zentren in Europa. In ca. 3 % der Patienten mit NSCLC findet man eine MET Amplifikation. Ungleich der bisher besprochenen Alterationen tritt sie nicht mehrheitlich bei Adeno- sondern auch bei Plattenepithelkar-

zinomen auf. Eine Gruppe aus Colorado berichtete am ASCO 2014 über ein Ansprechen mit Crizotinib, welches neben ALK, ROS1 auch MET inhibiert, in 5 von 12 Patienten. In dieser Studie wurde nur ein Ansprechen bei einem MET/CEP7 Verhältnis von über 2.2 (intermediat) bzw. über 5 (hoch) beobachtet.

Die Inzidenz der RET Translokation beträgt je nach Patientenpopulation zwischen unter 1% in einer nicht selektionierten Population bis 15% in Nie-Rauchern mit Wild Typ Tumoren für multiple andere Alterationen. Aufgrund der Präsentation von Drilon am ASCO 2015 kann unter Cabozantinib (n=16) mit einem Ansprechen von 28 % und einem vorläufigen PFS von 7 Monaten gerechnet werden. Einzelfälle mit Tumoransprechen wurden auch mit Vandetanib beschrieben.

Bei der in 1–2 % der Fälle vorliegenden Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Mutation wurden Ansprechen mit Trastuzumab und Afatinib sowie mit der Kombinationstherapie mit Trastuzumab und T-DM1 beschrieben. Um hier mehr Evidenz bezüglich Wirksamkeit dieser Medikamente zu gewinnen, ist der Einschluss in klinische Studien wie zum Beispiel in die ETOP NICHE-Studie, welche die Wirksamkeit von Afatinib in vorbehandelten Patienten prüft, prioritär.

Erste klinische Fälle von Tumoransprechen mit Crizotinib gibt es zudem bei Patienten mit einer MET Mutation (Exon 14), welche sich in 3 % der non-squamösen NSCLC Patienten und möglicherweise gehäuft beim sarkomatoiden Subtyp findet. Eine erste Fallbeschreibung gibt es auch mit Entrectinib bei Vorliegen eines Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type1 (NTRK1) Gen-Rearrangement, welches bei lediglich 0.1 % aller Patienten jedoch in ca. 3 % im Falle eines Wild Typs für KRAS, EGFR und ALK und ROS1 auftritt. Entrectinib ist im Rahmen von Studienprotokollen in Europa verfügbar.

PD Dr. med. Martin Früh

Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95, 9000 St. Gallen
martin.frueh@kssg.ch

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

+ Literatur beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ 30–40% der Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC zeigen potentielle onkogene «driver» Mutationen.
- ◆ Nur für Patienten mit einer EGFR Mutation oder einer ALK Translokation liegen randomisierte Studien vor.
- ◆ EGFR und ALK TKI der nächsten Generation sind bei erworbener Therapieresistenz hochwirksam und haben Einzug in den klinischen Alltag gefunden.
- ◆ Die Wirksamkeit zielgerichteter Medikamente wurde in zahlreichen selteneren molekularen Subgruppen nachgewiesen. Der Einschluss dieser Patienten in Studienprotokolle bzw. Registerstudien zur Optimierung der Therapieresultate ist entscheidend.

Messages à retenir

- ◆ 30–40% des patients avec un NSCLC non épidermoïde montrent des mutations «pilote» potentielles oncogènes
- ◆ Des essais randomisés existent seulement pour les patients avec une mutation de l'EGFR ou une translocation ALK
- ◆ Les inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR et ALK de la prochaine génération sont très efficaces dans les cas de résistance acquise à la thérapie et ont trouvé leur chemin dans la pratique clinique
- ◆ L'efficacité des médicaments ciblés a été démontrée dans de nombreux sous-groupes moléculaires plus rares. L'inclusion de ces patients dans des protocoles d'étude ou des études de registre pour optimiser les résultats de la thérapie est décisive