

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Immuntherapie und EGFR-TKI mit neuen Phase-III-Daten

In den vergangenen 15 Jahren kam es in der Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu einem Paradigmenwechsel. Durch die Einführung von zielgerichteten Therapien mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) und neu auch durch die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren konnte die Prognose der Betroffenen schrittweise verbessert werden (1). Entsprechend standen auch die aktuellsten Therapiefortschritte im Mittelpunkt beim Thema Lungenkarzinom am Kongress der American Thoracic Society (ATS) in San Diego. Ein weiterer Schwerpunkt war die Früherkennung.

Derzeit werden Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC in der Erstlinie mit EGFR-TKI wie Erlotinib oder Gefitinib behandelt. Bei Auftreten der häufigen sekundären Resistenzmutation T790M stehe der Drittgenerations-TKI Osimertinib zur Verfügung, der speziell bei dieser, aber auch bei anderen aktivierenden EGFR-Mutationen wirke, erläuterte die Referentin Dr. Renda Soylemez Wiener aus den USA. Nun wurde in der multizentrischen Phase-III-Studie FLAURA (2) der Einsatz von Osimertinib auch in der Erstlinie im Vergleich zu den Erstgenerations-TKI Gefitinib und Erlotinib geprüft. Eingeschlossen wurden 271 therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen, darunter auch Patienten mit Hirnmetastasen. Patienten im Kontrollarm konnten bei Progress zu Osimertinib wechseln. Osimertinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant von 10,2 auf 18,9 Monate (HR [hazard ratio]: 0,46; $p < 0,001$). Alle untersuchten Subgruppen profitierten, auch Patienten mit Hirnmetastasen, was die aus früheren Studien bekannte gute ZNS-Wirksamkeit von Osimertinib bestätigte. Die noch unreifen Daten

zum Gesamtüberleben (OS) zeigten einen positiven Trend. Zudem war Osimertinib besser verträglich (Nebenwirkungen Grad ≥ 3 : 34 vs. 45%). In den USA erhielt Osimertinib bereits die Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen EGFR-positiven NSCLC. Aufgrund der noch offenen Frage zur Resistenzentwicklung gegenüber Osimertinib in der Erstlinie sowie der noch unreifen OS-Daten ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar, ob der Erstlinieneinsatz von Osimertinib einer Therapiesequenz von Erst- beziehungsweise Zweitgenerations-TKI gefolgt von Osimertinib überlegen ist.

Immuntherapie:

Durvalumab als neue Option im Stadium III

Beim lokal fortgeschrittenen, aber inoperablen NSCLC im Stadium III zeigte der PD-L1-Inhibitor Durvalumab als erstes Immuntherapeutikum in der Phase-III-Studie PACIFIC einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (3). 713 Patienten wurden nach zumindest zwei Zyklen simultaner Radiochemotherapie 2:1 randomisiert mit Durvalumab 10 mg/kg i.v. alle zwei Wochen oder Placebo behandelt. Durvalumab führte zu einer dramatischen Verdreifachung des PFS (16,8 vs. 5,6 Monate) und konnte dadurch das Risiko für Progression oder Tod halbieren (HR: 0,52, $p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse profitierten alle Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression. Die Verträglichkeit und insbesondere die Pneumonitisrate (6,3 vs. 4,3%) war mit dem Placeboarm vergleichbar. Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten bei 29,9 Prozent im Durvalumabarm und bei 26,1 Prozent im Placeboarm auf. Das Gesamtüberleben als koprimer Endpunkt war noch unreif.

PD-1/PD-L1-Inhibitoren: Gibt es Unterschiede im Toxizitätsprofil?

Derzeit untersuchen mehrere Studien verschiedene Kombinationen der Checkpoint-Inhibitoren oder Kombinationen aus Checkpoint-Inhibitoren und Radiochemotherapie in der Erstlinientherapie des NSCLC. Entscheidend dabei sei, das Nebenwirkungsprofil gut zu kennen und zu wissen, ob es

KURZ & BÜNDIG

- ▶ EGFR-TKI wie Osimertinib und Checkpoint-Inhibitoren wie Durvalumab etablieren sich zunehmend in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC.
- ▶ Nebenwirkungen sind unter Checkpoint-Inhibitoren häufig, kein signifikanter Unterschied besteht zwischen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren (Ausnahme: Pneumonitis).
- ▶ Der prinzipiell grössere Effekt des Lungenkrebscreenings auf die Mortalität in der Gruppe mit dem höchsten Risiko wird durch Komorbiditäten und verminderte Lebensqualität aufgehoben.
- ▶ Das Lungenkrebscreening ist kosteneffektiv, unabhängig von Alter, Packungsjahren oder risikobasierten Screeningfaktoren.

zwischen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren Unterschiede gebe, betonte Wiener und verwies auf zwei aktuelle Metaanalysen zu diesem Thema.

Die erste Metaanalyse aus 23 Studien mit insgesamt 5744 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen PD-1- und PD-L1-Inhibitoren (4). Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren waren aber häufig und betrafen etwa zwei Drittel der Patienten (64 vs. 66%; $p = 0,08$). Auch die Inzidenz immunvermittelter Nebenwirkungen unterschied sich mit 16 (Anti-PD-1-Gruppe) und 11 Prozent (Anti-PD-L1-Gruppe) numerisch, aber nicht signifikant ($p = 0,07$) – mit Ausnahme von immunvermittelter Pneumonitis, die unter PD-1-Inhibition doppelt so häufig auftrat (4 vs. 2%; $p = 0,01$). Die zweite Publikation (5) – ein systematischer Review mit Metaanalyse speziell zur Häufigkeit der Pneumonitis – ergab ebenfalls eine höhere und ähnliche Inzidenz unter PD-1- im Vergleich zur PD-L1-Inhibition (3,6 vs. 1,4%; $p = 0,001$). Therapienaive Patienten hatten dabei ein höheres Risiko als vorbehandelte (4,3 vs. 2,8%; $p = 0,03$). Im Rahmen von Kombinationstherapien dürfte das Risiko aber noch höher sein. So entwickelten in einer Studie von Oshima et al. 26 Prozent der NSCLC-Patienten, die Nivolumab und einen EGFR-TKI erhalten hatten, eine Pneumonitis (6). Die Pneumonitis sei daher ein Bereich mit besonderem Forschungsinteresse, so Wiener. Erste Hinweise gibt es auch darauf, dass ein Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen für ein Ansprechen auf die Immuntherapie prädiktiv sein könnte. In einer kürzlich publizierten Studie waren das PFS und das OS zwischen NSCLC-Patienten mit und ohne immunvermittelten Nebenwirkungen unter Nivolumab signifikant unterschiedlich (medianes PFS: 9,2 vs. 4,8 Monate; $p = 0,04$; medianes OS: nicht erreicht vs. 11,1 Monate; $p = 0,01$) (7).

Update: Lungenkrebscreening in den USA

In den USA wird seit 2012 vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ein jährliches Lungenkrebscreening mittels niedrig dosierter Computertomografie (Low-Dose-CT, LDCT) für aktuelle oder ehemalige starke Raucher ab 55 Jahren und mindestens 30 Packungsjahren empfohlen. Grundlage waren die 2011 publizierten Ergebnisse der grossen Screeningstudie NLST (National Lung Screening Trial), die für die LDCT im Vergleich zum konventionellen Thoraxröntgen eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität um 20 Prozent und eine Reduktion der Gesamtmortalität um knapp 7 Prozent zeigen konnte (8). 2014 gaben die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) und weitere US-Fachgesellschaften ebenfalls eine Empfehlung für das Screening heraus, dessen Kosten seit 2015 von den privaten wie auch den öffentlichen Krankenkassen (Medicare) erstattet werden.

Eine 2017 publizierte Studie zeigte nun, dass die Möglichkeit zum Screening in der klinischen Praxis bis anhin kaum genutzt wird: Nur 3,9 Prozent der starken Raucher gaben bei einer Umfrage im Jahr 2015 an, dass sie im Vorjahr ein Lungen-CT erhalten hätten (9). Als mögliche Gründe werden unter anderen die zu kurze Zeit zwischen Einführung des Screenings und der Umfrage, die zeit- und ressourcenaufwendige Implementierung oder auch ein gewisser Fatalismus bei den Rauchern diskutiert. Um die Implementierung des Scree-

nings stärker zu fördern, liefern derzeit verschiedenste Bestrebungen der Fachgesellschaften, erklärte Wiener unter Verweis auf das Update 2018 der die CHEST-Guidelines zum Lungenkrebscreening (10) oder die neuen Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) vom November 2017 zum Rauchstopp und Lungenkrebscreening (11). Ein weiterhin kritischer Punkt des Screenings ist die Wahl der Zielpopulation. Während die USPSTF- und CHEST-Guidelines basierend auf den NLST-Einschlusskriterien Alter und Packungsjahre heranziehen, erlauben die kürzlich aktualisierten NCCN-Guidelines den Einsatz von Risikomodellen (z.B. Tammemagi PLCOM2012), um das Screening gezielter auf Hochrisikopatienten auszurichten (12). In einer kürzlich publizierten Analyse der NLST-Daten konnten Kumer et al. zeigen, dass der positive Effekt des Screenings auf die Lungenkrebsmortalität in der Gruppe mit dem höchsten Risiko durch konkurrierende Todesursachen und durch eine geringere Lebensqualität weitestgehend wieder aufgehoben wird (13). Komorbiditäten sollten daher bei der Patientenselektion berücksichtigt werden, so Wiener. Hinsichtlich der Kosten und des Nutzens erwies sich das Lungenkrebscreening unabhängig von Alter und Packungsjahren oder von risikobasierten Screeningfaktoren als kosteneffektiv (13). ▲

Gerhard Emrich

Referenzen

1. Reck M et al.: Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 849–861.
2. Soria JC et al.: Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113–125.
3. Antonia SJ et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919–1929.
4. Pillai RN et al.: Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer* 2018; 124: 271–277.
5. Khunger M et al.: Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest* 2017; 152: 271–281.
6. Oshima Y et al.: EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; Epub ahead of print.
7. Haratani K et al.: Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374–378.
8. National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
9. Jemal A et al.: Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the united states 2010 to 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1278–1281.
10. Mazzone PJ et al.: Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 153: 954–985.
11. Kathuria H et al.: Stakeholder research priorities for smoking cessation interventions within lung cancer screening programs. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1202–1212.
12. Katki HA et al.: Implications of nine risk prediction models for selecting ever-smokers for computed tomography lung cancer screening. *Ann Intern Med* 2018; Epub ahead of print.
13. Kumar V et al.: Risk-targeted lung cancer screening: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2018; 168: 161–169.

Quelle: «Clinical year in Review: Lungcancer», Jahreskongress der American Thoracic Society, 18. bis 23. Mai 2018, San Diego.