

Aktuelle Therapiekonzepte beim fortgeschrittenen NSCLC

Optionen 2015

Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) bleibt die palliative duale platinbasierte Chemotherapie in der metastasierten Situation Behandlung der Wahl (mit einem medianen Überleben von zirka 12 Monaten), sofern keine bekannte Drivermutation vorliegt. Die zielgerichtete Therapie verlängert signifikant das Überleben und verbessert die Lebensqualität. Immuncheckpoint-Modulatoren sind eine weitere vielversprechende neue Option.

MICHAEL MARK

SZO 2015; 4: 12–17.



Michael
Mark

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist mit 85 bis 90% die häufigste Form des Lungenkrebses (1). Der Grossteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC wird im metastasierten Stadium diagnostiziert mit einem medianen Überleben von etwa 10 bis 12 Monaten (2). Bis vor wenigen Jahren stellte eine palliative Chemotherapie die einzige lebensverlängernde Therapiemöglichkeit in dieser Situation dar. Seit der Entdeckung molekularer Veränderungen im Tumorgenom sowie dem Wiedererwachen immuntherapeutischer Ansätze stehen uns nun weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Konventionelle Chemotherapie und Angiogenese-Inhibition

Die duale platinbasierte palliative Chemotherapie ist beim metastasierten NSCLC ohne Nachweis molekularer Veränderungen weiterhin die standardmässige Erstbehandlung. Bei Plattenepithelkarzinomen werden typischerweise Platinkombinationen mit Gemcitabin oder einem Taxan, bei Adenokarzinomen in der Regel Pemetrexed (Alimta®), bei nachgewiesenem Überlebensvorteil eingesetzt (3, 4). Bei Adenokarzi-

nomen besteht in der Schweiz in der Erstlinientherapie zudem die Zulassung für den gegen den vasculären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Antikörper Bevacizumab (Avastin®). Auch in der zweiten Therapielinie wurden Inhibitoren der Angiogenese beim NSCLC geprüft. Sowohl mit Nintedanib als auch mit Ramucirumab konnte in Kombination mit dem Standardzweitlinien-Chemotherapeutikum Docetaxel ein kleiner Überlebensvorteil gegenüber Docetaxel alleine nachgewiesen werden (5, 6). Interessanterweise scheinen insbesondere Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen mit einer Krankheitsprogression innerhalb von 9 Monaten nach begonnener Erstlinienbehandlung von einer solchen Behandlung zu profitieren. Die Therapien mit Ramucirumab und Nintedanib sind in der Schweiz für die Behandlung des NSCLC aber nicht zugelassen.

Immuntherapien

Das Immunsystem spielt bei der Kontrolle und der Eradikation von Krebserkrankungen eine wichtige Rolle. Malignome haben die Eigenschaft, eine effektive Antitumorantwort des Immunsystems durch multiple immunsuppressive Mechanismen verhindern zu können. Mit der Entwicklung zielgerichteter Antikörper gegen negative immunologische Regulatoren (sog. Checkpoints) scheint ein wichtiger neuer Therapieansatz in der Behandlung verschiedener Tumorarten inklusive NSCLC gefunden worden zu sein.

Der zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen-4-Rezeptor (CTLA-4) war der erste klinisch untersuchte Immuncheckpoint-Rezeptor. Die Wirksamkeit des anti-CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab (Yervoy®) wurde beim NSCLC in Kombination mit Carboplatin

ABSTRACT

Current treatment concepts in advanced NSCLC

Non small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Palliative platinum-doublet chemotherapy remains the treatment of choice in the metastatic setting without a known driver mutation. Targeted therapy is pushing the boundary to significantly improve patient outcomes and quality of life. Immune checkpoint modulators have become a new promising treatment option.

Keywords: Non-small cell lung cancer, targeted therapy, immune checkpoint modulator.

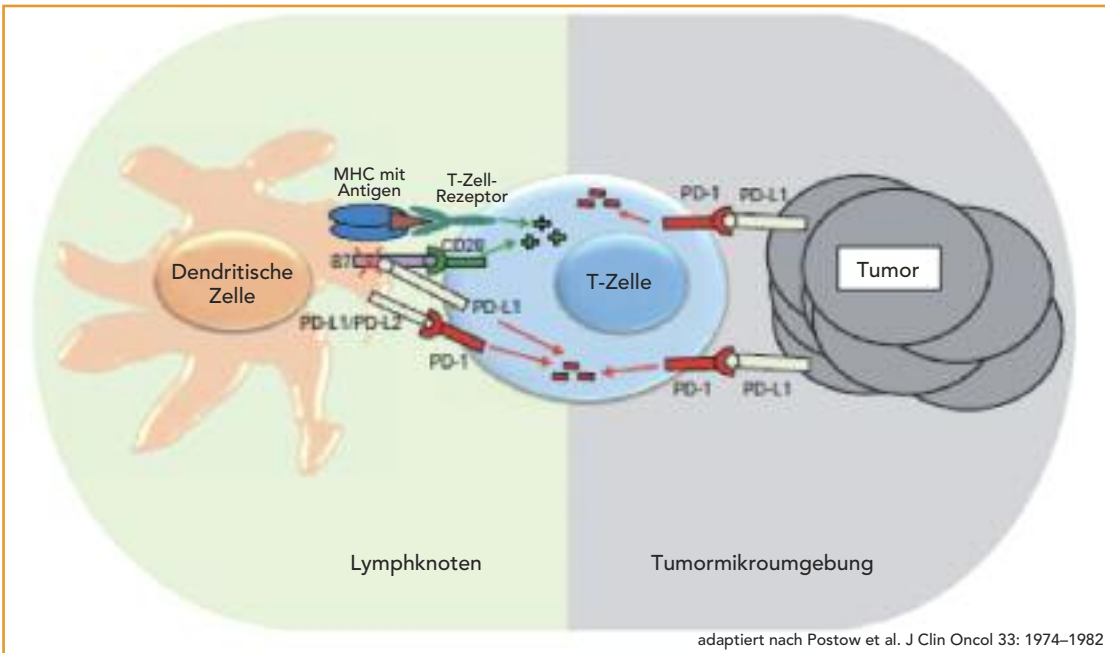


Abbildung 1: PD-1-immunologischer Checkpoint: Die Expression von PD-1 auf aktiven T-Zellen und deren Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf antigen-präsentierenden Zellen in Lymphknoten führen zu einer Negativregulation der T-Zell-Aktivität. PD-L1-exprimierende Tumore interagieren in der Tumormikroumgebung mit PD-1 auf T-Zellen mit folgender Supprimierung der T-Zell-Effektorfunktion.

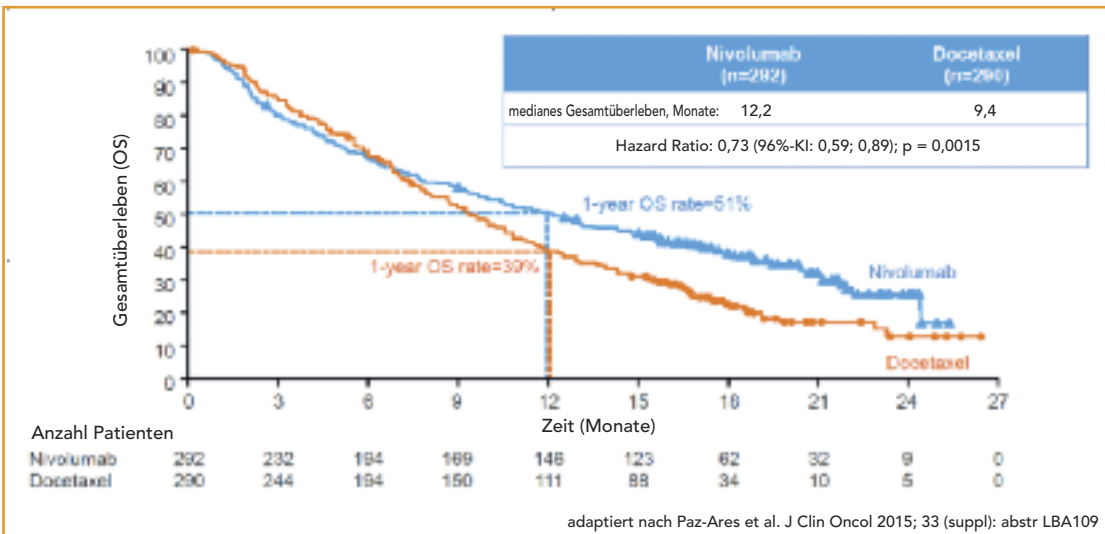


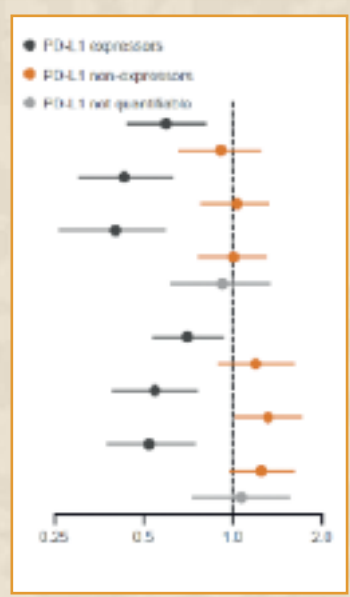
Abbildung 2: Gesamtüberlebensdaten der Phase-III-Studie mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge in der zweiten Therapielinie.

und Paclitaxel geprüft – mit dem Resultat einer geringen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7).

Vielversprechendere Daten zeigten Untersuchungen mit den gegen das «programmed cell death protein 1» (PD-1 und PD-L1) gerichteten Antikörpern (Abbildung 1). Sowohl bei metastasierten Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen konnte mit dem anti-PD-1-Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in zwei separaten Phase-III-Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3 Monate in der zweiten Therapielinie im Vergleich zum Standardarm mit Do-

cetaxel erzielt werden (8, 9). Das Nebenwirkungsprofil ist günstig, insbesondere treten im Vergleich zu den anti-CTLA-4-Antikörpern Autoimmunreaktionen deutlich seltener auf. Eine kleinere Anzahl von Patienten scheint einen langfristigen Benefit mit anhaltenden Remissionen von dieser Behandlung zu haben (Abbildung 2). Trotz des teilweise dramatischen Ansprechens profitiert jedoch nur ein Teil der Patienten mit NSCLC von einer Immuntherapie, weshalb nach prädiktiven Markern zur besseren Patientenselektion gesucht wird. Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom korrelierte die PD-L1-Expres-

PD-L1-Expressionslevel	Nivolumab (n)	Docetaxel (n)	Nicht stratifizierte Hazard Ratio (95%-KI)	«Interaction» p-Wert
Gesamtüberleben				
≥ 1%	123	123	0,59 (0,43; 0,82)	0,0646
< 1%	108	101	0,90 (0,66; 1,24)	
≥ 5%	95	86	0,43 (0,30; 0,63)	0,0004
< 5%	136	138	1,01 (0,77; 1,34)	
≥ 10%	86	79	0,40 (0,26; 0,59)	0,0002
< 10%	145	145	1,00 (0,76; 1,31)	
Nicht quantifizierbar bei Studienbeginn	61	66	0,91 (0,61; 1,35)	
Progressionsfreies Überleben				
≥ 1%	123	123	0,70 (0,53; 0,94)	0,0227
< 1%	108	101	1,19 (0,88; 1,61)	
≥ 5%	95	86	0,54 (0,39; 0,76)	<0,0001
< 5%	136	138	1,31 (1,01; 1,71)	
≥ 10%	86	79	0,52 (0,37; 0,75)	0,0002
< 10%	145	145	1,24 (0,96; 1,61)	
Nicht quantifizierbar bei Studienbeginn	61	66	1,06 (0,73; 1,56)	



adaptiert nach Paz-Ares et al. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl): abstr LBA109

Abbildung 3: PD-L1-Expression und Therapieeffekt bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge in der 2. Therapielinie in der Phase-3-Studie mit Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel.

sion mit dem Ansprechen auf die Behandlung mit Nivolumab (Abbildung 3).

Hinweise für die Prädiktion der PD-L1-Expression finden sich auch bei weiteren Checkpoint-Inhibitoren wie dem anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab oder dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (10, 11). Untersuchungen mit Pembrolizumab konnten anhaltende Ansprechraten in bis zu 45% der Fälle zeigen, falls eine PD-L1-Expression in mindestens 50% der Tumorzellen vorliegt, welche nach bisherigem Kenntnisstand in zirka 25% der Fälle nachgewiesen werden kann. Infolge der Heterogenität der PD-L1-Expression im Tumorgewebe sowie deren grosser Variabilität mit den unterschiedlichen anti-PD-1- und anti-PD-L1-Antikörpern kann dieser Biomarker zurzeit noch nicht zur Prädiktion hinzugezogen werden.

Man darf gespannt sein auf weitere Studienresultate mit anti-PD-1- und anti-PD-L1-gerichteten Antikörpern in der ersten Linie, insbesondere auch in Kombination mit anti-CTLA-4-Antikörpern bei Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC. Erste Phase-I-Studien-daten solcher Kombinationen bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC wurden an der diesjährigen ASCO-Jahrestagung präsentiert. Unabhängig von der PD-L1-Expression zeigt sich ein über mehrere Monate dauerndes Ansprechen in über 30% der Fälle – bei jedoch deutlich erhöhter Toxizität (12). Die Behandlung mit Nivolumab ist in der Schweiz in der zweiten Therapielinie beim NSCLC im Rahmen eines «early access»-Programmes möglich. Es bleibt abzuwarten, ob die grossen Erwartungen in diese immuntherapeutischen Moleküle in den Folgestudien

erfüllt werden können. Ein grosses Fragezeichen muss hinter die exzessiven Kosten gesetzt werden, welche damit verursacht werden.

EGFR-gerichtete Therapie

Die Entdeckung von Mutationen der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptortyrosinkinase (epidermal growth factor receptor, EGFR) und die Entwicklung von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) konnten die Aussichten beim metastasierten NSCLC deutlich verbessern. Diese Mutation kann in etwa 10 bis 15% der Nichtplatteneithel-NSCLC nachgewiesen werden. Mit den EGFR-TKI der ersten Generation, Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®), sowie dem irreversibel an den Rezeptor bindenden Zweitgenerations-TKI Afatinib (Giotrif®) stehen wirksame und im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie nebenwirkungsärmere Moleküle mit Ansprechraten über 60% und einem mittleren progressionsfreien Überleben von etwa einem Jahr zur Verfügung (13). Mit Afatinib konnte bei Patienten mit einer Deletion im Exon 19 für einen EGFR-TKI in der ersten Therapielinie erstmalig ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden – mit einer mittleren Überlebensdauer von beinahe drei Jahren (14).

Bereits wurde mit der sogenannten Gatekeeper-Mutation T790M der häufigste erworbene Resistenzmechanismus unter einer EGFR-gerichteten Behandlung identifiziert (15). Das führte zur Entwicklung von EGFR-TKI der dritten Generation, welche auch die T790M-Mutation bei in vitro verminderter Aktivität gegen den Wildtyp-EGFR blockieren, womit das Nebenwirkungsprofil günstig beeinflusst werden könnte.

Mit diesen neueren Molekülen konnten bei Patienten nach aufgetretener T790M-Resistenz unter Erstlinientherapie mit EGFR-TKI nochmals Ansprechraten um 60% erreicht werden, welche durchschnittlich über 9 Monate anhielten (16, 17). Der Einsatz dieser Drittgenerations-TKI in der ersten Linie bei Patienten mit EGFR-mutierten NSCLC scheint die Aktivität weiter zu verbessern (18), sodass sie nun in Phase-III-Protokollen geprüft werden.

Ein logischer Therapieansatz in der Behandlung von Patienten mit EGFR-mutiertem metastasiertem NSCLC könnte die Kombination eines EGFR-TKI mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sein. Erste Ergebnisse zeigen Aktivität (19), weshalb auch dieses Vorgehen weiterverfolgt wird. Demzufolge sollten auch Patienten mit EGFR-mutiertem metastasiertem NSCLC wenn immer möglich im Rahmen eines Studienprotokolls behandelt werden.

ALK- und ROS1-gerichtete Therapie

ALK (anaplastic lymphoma kinase) ist eine weitere Tyrosinkinase, deren Fusion mit EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) oder anderen Partnern in seltenen Fällen bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge nachgewiesen werden kann (in etwa 5% der Fälle). Auch hier steht mit dem ALK-TKI Crizotinib (Xalkori®) ein hochwirksames Medikament zur Verfügung mit durchschnittlich bis zu einem Jahr anhaltendem Ansprechen in über 70% der Fälle (20). Ähnlich gute Resultate mit Crizotinib liegen bei Patienten mit der noch selteneren Genfusion ROS1-(c-ros oncogene 1) vor – welche sich mit der ALK-Kinase-Domäne signifikante Homologien teilt (21). Crizotinib ist in der Schweiz bis anhin nur bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem Bronchuskarzinom zugelassen.

Bei ALK- und ROS1-positiven NSCLC befinden sich bereits neuere und spezifischere TKI in der klinischen Prüfung. Erste Daten bei ALK-positivem NSCLC wurden dieses Jahr an der European Lung Cancer Conference (ELCC) in Genf sowie an der ASCO-Jahrestagung vorgestellt. In einer Phase-II-Studie zeigte sich eine ermutigende Anzahl von Remissionen insbesondere auch im ZNS (22). Das ist von besonderer Wichtigkeit, da bei ALK-positiven Patienten überdurchschnittlich häufig eine Hirnmetastasierung im Verlauf der Erkrankung zu finden ist.

BRAF-Mutationen beim NSCLC

BRAF-Mutationen kommen beim NSCLC in etwa 2 bis 3% der Fälle vor. Eine Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor analog zum malignen Melanom scheint in diesem Falle zielführend, jedoch handelt es sich beim metastasierten NSCLC in nur etwa der Hälfte der Fälle um die spezifische V600E-Mutation, für die eine gezielte Therapiemöglichkeit existiert. Kleine retrospektive Analysen mit dem BRAF-Inhibi-

tor Vemurafenib (Zelboraf®) konnten bei Vorliegen einer V600E-Mutation gute Ansprechraten nachweisen. An der ASCO-Jahrestagung 2015 wurden erste Zwischenresultate einer Phase-II-Studie, einer Kombinationsbehandlung mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Tafinlar®) und dem MEK-Inhibitor Trametinib, präsentiert mit Ansprechraten > 60% bei vorbehandelten Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer V600E-Mutation, weshalb diesem Therapieansatz weiter nachgegangen wird (23).

RET-Fusionen beim NSCLC

RET (rearranged during transfection) ist ein Fusionsgen mit verschiedenen Partnern wie KIF5B (kinesin family member 5B), CCDC6, NCOA4 und TRIM33, welches in 1 bis 2% der Fälle bei Adenokarzinomen vorzugsweise bei Nichtrauchern nachgewiesen werden kann. Ein spezifischer RET-Inhibitor ist bisher nicht erhältlich. Interessante Phase-II-Daten wurden auch diesbezüglich am ASCO-Kongress mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib bei Patienten mit RET-positivem NSCLC im Stadium IV gezeigt mit 38% bestätigten Partialremissionen und einem medianen progressionsfreien Überleben von 7 Monaten (24).

PARP-Inhibitoren beim NSCLC

Durch die Hemmung des Poly-ADP-Ribose-Polymerase-(PARP)-Enzyms, welches an der DNA-Reparatur beteiligt ist, konnte ein weiterer möglicher Therapieansatz in der Behandlung maligner Tumore gefunden werden. Ramalingam und Kollegen demonstrieren an der ASCO-Jahrestagung dieses Jahr erste Phase-II-Resultate mit dem PARP-Inhibitor Veliparib in Kombination mit einer konventionellen platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem metastasiertem NSCLC. Ein Benefit von Veliparib scheint vor allem bei aktiven Rauchern vorzuliegen (Gesamtüberleben 12,5 vs. 5,4 Monate, HR: 0,43 [95%-KI: 0,26–0,7] für die kombinierte Behandlung gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel) (25). Basierend auf diesen Daten wurden bereits Phase-III-Studienprotokolle initiiert. ▲

Dr. med. Michael Mark

Abteilung Medizinische Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital Graubünden

7000 Chur

E-Mail: michael.mark@ksgr.ch

Der Autor hat keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel anzugeben.

Verdankung

Für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen danke ich meinem Kollegen Herrn Dr. med. Richard Cathomas.

Quellen:

1. Jemal A et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Dela Cruz CS: Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605–44.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
5. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155.
6. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–673.
7. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al.: Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046–2054.
8. Brahmer J et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Published online May 31, 2015.
9. Paz-Ares L et al.: Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr LBA109.
10. Garon MD et al.: Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–2028.
11. Spira AI et al.: Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8010.
12. Antonia SJ et al.: Phase Ib study of MEDI4736, a programmed cell death ligand-1 (PD-L1) antibody, in combination with tremelimumab, a cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) antibody, in patients (pts) with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 3014.
13. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al.: Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 595–605.
14. Yang JC-H, Sequist LV, Schuler MH, et al.: Overall survival in patients with advanced NSCLC harboring common (Del19/L858R) EGFR mutations: Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8004.
15. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al.: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–2247.

Merkpunkte

- ▲ **Die duale platinbasierte palliative Chemotherapie** ist beim metastasierten NSCLC ohne Nachweis molekularer Veränderungen weiterhin die standardmäßige Erstbehandlung.
- ▲ **Mit dem PD-1-Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab** konnte bei Patienten mit metastasierten NSCLC in Phase-III-Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 3 Monate in der zweiten Therapielinie erreicht werden.
- ▲ **Weiterentwickelte EGFR- und ALK-TKI** können Resistenzmechanismen überwinden und nochmals mehrere Monate andauernde Ansprechraten erzielen.

16. Jänne PA et al.: AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689–1699.
17. Sequist LV: Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1700–1709.
18. Ramalingam SS et al.: AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase 1 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8000.
19. Creelan BC et al.: Safety and tolerability results from a phase I study of MEDI4736, a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib in patients (pts) with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 3047.
20. Solomon BJ et al.: First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167–2177.
21. Mazieres J et al.: Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results from the EUROS1 Cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 992–999.
22. Ou SH et al.: Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: An open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8008.
23. Planchard D et al.: Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8006.
24. Drilon AE et al.: Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8007.
25. Ramalingam SS et al.: Smoking status to predict sensitivity to PARP inhibitor, veliparib, in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): abstr 8038.

Weitere Referenzen, die aus Restriktionsgründen nicht aufgeführt sind, können beim Autor erfragt werden.