

## Kleinzelliges Lungenkarzinom

### Neue Studiendaten zur Behandlung ab der zweiten und dritten Therapielinie

**Aggressives Wachstum und eine frühe Metastasenbildung sind charakteristisch für das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) und tragen dazu bei, dass die Krankheit oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die systemische platinhaltige Chemotherapie, häufig in Kombination mit Etoposid, gilt als Standard in der Erstlinientherapie (1, 2). Trotz meist gutem und schnellem Ansprechen erleiden fast alle Patienten mit initial fortgeschrittener Erkrankung ein Rezidiv. Hier ein Überblick über aktuelle Studiendaten zum Vorgehen in der Rezidivsituation.**

Mit Topotecan wurde in der zweiten Therapielinie im Vergleich zur besten unterstützenden Therapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) um wenige Monate und eine gewisse Steigerung der Lebensqualität beobachtet, die Behandlungsoptionen sind darüber hinaus jedoch stark limitiert (3, 4). In der dritten Behandlungslinie stehen keine zugelassenen Therapien zur Verfügung, und es besteht ein grosser klinischer Bedarf an neuen Optionen, der zukünftig durch neue Substanzen gedeckt werden könnte (2).

#### Antibody-Drug-Conjugate (ADC): Rovalpituzumab tesirin

Die meisten SCLC exprimieren das Delta-like Protein 3 (DLL3), welches durch die Inhibition des Notch-Rezeptor-Signalwegs die Tumorbildung fördert. Somit kann DLL3 als Zielmolekül spezifisch für das SCLC-Gewebe genutzt werden und unterscheidet es vom gesunden Lungengewebe. Das gegen DLL3 gerichtete Antikörper-Drug-Conjugate (ADC) Rovalpituzumab tesirin (Rova-T) besteht aus einem IgG1-monoklonalen Antikörper und einem Chemotherapeutikum (Pyrrolbenzodiazepin). Über die Bindung von Rova-T an DLL3 wird das Chemotherapeutikum direkt in die Tumorzelle eingeschleust, wirkt durch die selektive Bindung an DNA, behindert deren Prozessierung und führt letztlich zum Zelltod (5). Nach ersten vielversprechenden Resultaten aus einer Phase-I-Studie (5) wird Rova-T in der TRINITY-Studie (NCT02674568) als Monotherapie zur Behandlung des in der Immunhistoche-

mie DLL-positiven, rezidiert/refraktären SCLC in der dritten Therapielinie untersucht (siehe Abstract). Die Wirksamkeit von Rova-T wird zudem in verschiedenen weiteren Studien untersucht (Tabelle 1).

#### Immuntherapien: Pembrolizumab und Nivolumab

In einer Phase-Ib-Studie (KEYNOTE-028, NCT02054806) wird momentan der monoklonale Anti-PD1-(Programmed Death-1-)Antikörper Pembrolizumab unter anderem bei SCLC-Patienten (n = 16) nach vorgängiger platinhaltiger Chemotherapie/Etoposid untersucht. Bei vier Patienten (25%) wurde ein partielles Ansprechen und bei einem (7%) eine Stabilisierung beobachtet, was zu einer Krankheitskontrollrate von 31% führte (7). Mit dem Anti-PD1-Antikörper Nivolumab wurde in der Phase-I/II-Studie Checkmate-032 (NCT01928394) bei SCLC nach der Erstlinientherapie mit platinhaltiger

Chemotherapie ein ORR von 11% und mit Nivolumab/Ipilimumab ein ORR von 25% erreicht (8). Die mediane Dauer des Ansprechens war unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug unter Nivolumab/Ipilimumab 11,7 Monate. Dabei wurde ein medianes OS von 4,1 Monaten (Nivolumab) beziehungsweise 7,9 Monaten (Nivolumab/Ipilimumab) beobachtet. Unerwünschte Nebenwirkungen traten unter der Kombinationstherapie häufiger auf (8). Pembrolizumab und Nivolumab sind zur Behandlung des SCLC nicht zugelassen.

#### Zielgerichtete Therapie: Alisertib

Der orale Aurora-Kinase-A-Inhibitor Alisertib (MLN8237) hat in einer Phase-II-Studie mit 48 SCLC-Patienten in der zweiten oder dritten Therapielinie zu einem Gesamtansprechen (ORR) von 21% geführt. Allerdings betrug die Zeit bis zur Progression (TTP) lediglich 2,6 Monate (9).

#### Fazit

Die Behandlung von SCLC bei Progression nach der Erstlinienbehandlung bleibt eine Herausforderung mit limitierten Optionen. Neue Substanzen wie Rova-T zeigen jedoch vielversprechende Resultate bei dieser schwierig zu behandelnden Patientengruppe. ■

Catherine Haberthür-Müller

Tabelle 1:  
Rova-T-Studien (nach [6])

Therapie	Therapielinie	Phase	Studiename	NCT-Nummer
Rova-T mit/ohne Chemotherapie vs. Chemotherapie	1. Linie	I	-	NCT02819999
Rova-T	Erhaltungstherapie nach platinhaltiger Chemotherapie in der 1. Linie	III	MERU	NCT03033511
Rova-T vs. Topotecan	2. Linie	III	TAHOE	NCT03061812
Rova-T plus Nivolumab mit/ohne Ipilimumab	Ab der 2. Linie	I/II	M16-300	NCT03026166
Rova-T	Ab der 3. Linie	II	TRINITY	NCT02674568

**ASCO Annual Meeting – Abstract 8507**

**Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients with DLL3-expressing, ≥ 3rd line small cell lung cancer: results from the Phase 2 TRINITY study**

Carbone, DP et al., J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 8507)

**Background:** Small cell lung cancer (SCLC) accounts for ~15% of lung cancer with no approved therapies in ≥ 3<sup>rd</sup> line (3L) patients (pts). In 3L pts, historical data demonstrate a median overall survival (mOS) of 4.7 mo and a best overall response of 18%; no historical data exist for objective response rate (ORR). Rovalpituzumab tesirine (Rova-T<sup>™</sup>) is an antibody-drug conjugate targeting Delta-like 3 protein (DLL3), an atypical Notch ligand that is highly expressed in SCLC but not normal tissue. A Ph1 study showed that Rova-T has antitumor activity in pts with recurrent SCLC and high DLL3 expression, and a manageable safety profile. **Methods:** TRINITY was an open-label, single-arm, Ph2 study of Rova-T in adult pts with DLL3-expressing SCLC (NCT02674568). Eligibility: ≥ 2 prior systemic regimens including ≥ 1 platinum-based regimen; ECOG 0-1; stable CNS disease. Pts received 0.3 mg/kg Rova-T intravenously on Day 1 of a 6-week cycle for 2 cycles. DLL3-high (hi) pts had ≥ 75% tumor cells positive by immunohistochemistry; DLL3-positive (pos) pts had ≥ 25%. Primary endpoints: confirmed ORR, overall survival (OS). **Results:** Interim analysis (6 Oct 17) included 199 pts, of which 64% were 3L. Common drug-related adverse events (AEs) were fatigue (32%), photosensitivity (31%), pleural effusion (26%), peripheral edema (26%), thrombocytopenia (23%). Drug-related Grade 3/4 AEs were thrombocytopenia (15%), photosensitivity (7%), pleural effusion (7%), fatigue (5%). In DLL3-hi 3L pts, median progression-free survival (mPFS) = 4.1 mo, mOS = 6.7 mo. **Conclusions:** Rova-T demonstrated antitumor activity and a favorable benefit:risk profile in ≥ 3L SCLC pts, with clinically meaningful mOS and mPFS. Updated analysis will be shown at presentation. Clinical trial information: NCT02674568

n (%)	DLL3-hi		DLL3-pos	
	3L n = 85	≥ 3L n = 140	3L n = 103	≥ 3L n = 165
<b>Best Overall Response</b>				
IA	27 (32)	39 (28)	31 (30)	45 (27)
IRC	24 (28)	32 (23)	27 (26)	36 (22)
<b>ORR</b>				
IA	20 (24)	30 (21)	23 (22)	35 (21)
IRC	15 (18)	20 (14)	17 (17)	23 (14)
<b>Clinical Benefit Rate</b> (complete response + partial response + stable disease)				
IA	59 (69)	100 (71)	67 (65)	111 (67)
IRC	60 (71)	105 (75)	67 (65)	117 (71)

IA: investigator assessment; IRC: independent radiology committee

Literatur:

- Früh M et al.: Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(suppl\_6): vi99-vi105.
- Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft – Kurzfassung. 2011, S3 Leitlinie.
- O'Brien ME et al.: Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24(34): 5441–5447.
- Eckardt JR et al.: Phase III Study of Oral Compared With Intravenous Topotecan As Second-Line Therapy in Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2086–2092.
- Rudin CM et al.: Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol 2017; 18(1): 42–51.
- Waqar SN, Morgensztern D: Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC). Pharmacol Ther 2017; 180: 16–23.
- Ott PA et al.: Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEY-NOTE-028 Study. J Clin Oncol 2017; 35(34): 3823–3829.
- Hellmann MD et al.: Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. J Clin Oncol 2017; 35(15\_suppl): 8503–8503.
- Melichar B et al.: Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(4): 395–405.

Dieser Beitrag erscheint mit freundlicher Genehmigung der Redaktion von Oncology Update (Erstveröffentlichung in Oncology Update Ausgabe 1, Juni 2018).