Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Therapieoptimierung mit zielgerichteten und Immuntherapien

Die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie sind zwei Strategien, mit denen in den letzten Jahren relevante Fortschritte bei vielen Tumorentitäten erreicht wurden. Auch für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) konnten beim diesjährigen Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vielversprechende Daten durch neue Therapien und die Optimierung bestehender Therapien über alle Therapielinien präsentiert werden. Der Stellenwert der Chemotherapie bleibt, insbesondere in Kombination mit den Immun-Checkpoint-Inhibitoren, erhalten.

Vor 15 Jahren wurde der Therapiealgorithmus durch die adjuvante platinbasierte Chemotherapie grundlegend verändert. Nun führten sowohl im neoadjuvanten als auch im adjuvanten Setting Kombinationen aus Chemo- und Immuntherapien zu einer Verbesserung der Prognose der Lungenkrebspatienten.

Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab plus Platin-Doublette

Im neoadjuvanten Setting verglich die randomisierte Phase-III-Studie CheckMate 816 die Kombination von 3 Zyklen des PD-1-Inhibitors Nivolumab (Opdivo®; 360 mg, q3w) plus platinhaltige Doublette gegen 3 Zyklen der alleinigen Chemotherapie bei NSCLC-Patienten mit resektablen Tumoren. Die Ergebnisse zur Rate pathologischer Komplettremissionen, einem primären Studienendpunkt, zeigten bereits die signifikante Überlegenheit der kombinierten Therapie. Nun wurden am ASCO-Jahrestreffen Ergebnisse zum Operationserfolg präsentiert (1).

Bei nahezu 90% der insgesamt 358 eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Raucher mit einem medianen Alter von 64 bis 65 Jahren. Je etwa die Hälfte der Patienten beider Studienarme wiesen Tumoren mit Plattenepithelkarzinom bzw. nicht squamöse Tumoren auf. 63–64% der Tumoren waren im Stadium IIIA. Die Tumoren von 50% der Patienten zeigten eine PD-L1-Expression von ≥ 1%.

In beiden Studienarmen erhielten 98% der randomisierten Patienten die neoadjuvante Behandlung; bei 83% (Nivolumab plus Chemotherapie) versus 75% (Chemotherapie) wurde die Operation schlussendlich durchgeführt. Die mediane Zeit von der letzten Dosis der neoadjuvanten Therapie bis zur Operation betrug 5,3 versus 5,0 Wochen. Im Nivolumab-Arm wurde, insbesondere für Patienten im Stadium IIIA, weniger häufig eine Pneumektomie durchgeführt.

Ein vitaler Tumorrest wurde bei median 28% der Patienten in den Tumorstadien IB und II sowie bei 8% im Studium IIIA unter Nivolumab-haltiger Therapie versus 79% und 70% unter alleiniger Chemotherapie festgestellt. Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils an R0- (83 vs. 78%), R1- (11 vs. 16%) und R2-Resektionen (3 vs. 3%) bei Behandlung mit oder ohne Nivolumab. Auch die Anzahl an resezierten Lymphknoten war mit median 19 versus 18,5 vergleichbar. Die mediane Länge der Hospitalisierung lag in beiden Behandlungsarmen bei 10,0 Monaten. Es kam durch die zusätzliche Nivolumab-Gabe nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate nach der Operation. Mit dem Eingriff assoziierte Nebenwirkungen traten bei 41% der Patienten im Kombinationsarm und bei 47% im Kontrollarm auf, mit Grad-3/4-Nebenwirkungen bei 11 versus 15% der Patienten. Die Ergebnisse zum co-primären Studienendpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) waren noch nicht reif für die Auswertung.

Adjuvante Therapie mit Atezolizumab plus Chemotherapie

Die zusätzliche adjuvante Gabe von Atezolizumab (Tecentriq®) nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie führte in der IMpower010-Studie zu einem Paradigmenwechsel bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% (2). In der Phase-III-Studie erhielten 1280 Patienten nach kompletter Resektion Cisplatin plus Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel oder Vinorelbin über eine Dauer von 1 bis 4 Zyklen. 1005 Patienten wurden anschliessend zur Therapie mit Atezolizumab (1200 mg, q21d) über 16 Zyklen oder bester supportiver Behandlung (Best Supportive Care; BSC) randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival; DFS) in hierarchischer Reihenfolge innerhalb der PD-L1 ≥ 1%-Stadium-II–IIIA-Population (n = 476), der gesamten Stadium-II–IIIA-Population (n = 882) und der ITT-Population (Stadien IB–IIIA; n = 1005) untersucht.

Bezüglich des primären Endpunkts in der PD-L1-positiven Population wurde eine signifikante Überlegenheit der Atezolizumab-Therapie festgestellt. Das mediane DFS betrug 35,3 Monate unter BSC und war mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,8 Monaten im Atezolizumab-Arm noch nicht erreicht (Hazard Ratio [HR]: 0,66; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,50–0,88; p = 0,004). Nach 24 Monaten waren 74,6 versus 61,0%, nach 36 Monaten 60,0 versus 48,2% der Patienten krankheitsfrei. Die daraufhin durchgeführte Analyse der Population im Stadium II–IIIA zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,79; 95%-KI: 0,64–0,96; p = 0,02), mit einem medianen DFS von 42,3 versus 35,3 Monaten. In einer Subgruppenanalyse wurde bei dieser Studienpopulation ein deutlicher Vorteil der Atezolizumab-Therapie bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (≥ 50%) (HR: 0,43; 95%-KI: 0,27–0,68) und kein Vorteil bei Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1% (HR: 0,97; 95%-KI: 0,72–1,31) identifiziert. Innerhalb der ITT-Population wurde bei dieser Zwischenanalyse die Signifikanzgrenze noch nicht erreicht (HR: 0,81; 95%-KI: 0,67–0,99; p = 0,04).

Immuntherapie plus Chemotherapie in der ersten Therapielinie

Bei PD-L1-positiven Patienten ist die Immuntherapie eine Option mit lang anhaltendem Therapieerfolg bei Patienten mit Ansprechen. Die kombinierte Therapie mit PD-1- plus CTLA4-gerichteter Aktivität hat bei diversen Entitäten einen höheren Nutzen als eine alleinige PD-1-gerichtete Therapie gezeigt. Zudem kann mit einer Chemotherapie möglicherweise eine schnellere Remission erzielt und der Effekt der Immuntherapie erhöht werden. Die Phase-III-Studie CheckMate 9LA zeigte bereits die Überlegenheit der Kombination aus 2 Zyklen Chemotherapie (q3w) plus Nivolumab (360 mg, q3w) und Ipilimumab (Yervoy®; 1 mg/kg, q6w) versus 4 Zyklen Chemotherapie (q3w) und führte zur Zulassung der doppelten Immuncheckpoint-Blockade in Kombination mit 2 Zyklen Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne EGFR- oder ALK-Alterationen. Am ASCO-Jahrestreffen 2021 wurden nun aktualisierte Ergebnisse der Studie CheckMate 9LA mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren präsentiert (3).

Im Median lag das Gesamtüberleben bei 15,8 versus 11,0 Monaten, nach 24 Monaten waren 38% der Patienten unter der kombinierten versus 26% der Patienten unter alleiniger Chemotherapie am Leben. Das Risiko, zu versterben, wurde durch die Immuntherapie um 28% reduziert (HR: 0,72; 95%-KI: 0,61–0,86). Nahezu alle untersuchten Subgruppen profitierten mehr von der kombinierten Therapie. Patienten ≥ 70 Jahre und Nie-Raucher profitierten in beiden Studienarmen in vergleichbarer Weise. Hinweise auf einen besonderen Nutzen der Immuntherapie wurden für Patienten mit ECOG PS 0 und Patienten mit Hirnmetastasen beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression Free Survial; PFS) wurde durch die kombinierte Chemo-Immuntherapie von 5,3 Monaten unter alleiniger Chemotherapie auf 6,7 Monate verlängert, mit einer 24-Monats-PFS-Rate von 20 versus 8% und einer Risikoreduktion für einen Progress von 33% (HR: 0,67; 95% KI: 0,56–0,79). Es sprachen 38,0 versus 25,4% der insgesamt 719 eingeschlossenen Patienten auf die Studienmedikationen an, die mediane Dauer betrug 13,0 versus 5,6 Monate. Nach 24 Monaten waren noch 34 versus 12% der Patienten mit Ansprechen in anhaltender Remission. Ein grösserer Nutzen der Erstlinientherapie mit Nivolumab, Ipilimumab und Chemotherapie wurde für alle Subgruppen, einschliesslich aller PD-L1-Expressionsgruppen, den verschiedenen Histologien und der Hirnmetastasierung gesehen. In einer Post-hoc-Analyse wurde kein negativer Einfluss eines Therapieabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen beobachtet. 56% der ansprechenden Patienten, die Nivolumab, Ipilimumab und Chemotherapie (n = 61) aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatten, waren auch nach ≥ 1 Jahr noch in Remission. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebens (Overall Survival; OS)-Rate betrug 54%.

Neue potenzielle Therapien für EGFR-mutierte rezidivierte Tumoren

Die Resistenz gegenüber EGFR-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) kann über verschiedene Mechanismen getriggert sein, was die nachfolgende Behandlung zu einer Herausforderung macht. Am ASCO-Jahrestreffen wurden zwei neue potenzielle Therapieoptionen für das EGFR-mutierte, rezidivierte NSCLC vorgestellt: Die Kombination des EGFR- und MET-gerichteten bispezifischen Antikörpers Amivantamab mit dem Multikinase-Inhibitor Lazertinib sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Patritumab Deruxtecan, das Resistenzen am HER3-Rezeptor angreift. HER3 wird bei etwa 83% der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome exprimiert.

Die Phase-I-Studie CHRYSALIS schloss 45 Patienten mit metastasiertem, nicht resektablem NSCLC und EGFR Exon19-Deletion oder L858R-Alteration ein, die chemotherapienaiv waren und unter Osimertinib rezidivierten (4). Sie erhielten 1050 mg (Körpergewicht < 80 kg) oder 1400 mg (Körpergewicht ≥ 80 kg) Amivantamab ab dem zweiten Zyklus zweiwöchentlich intravenös appliziert sowie täglich 240 mg orales Lazertinib. Im Median wurden die Patienten über eine Dauer von 5,6 Monaten behandelt. Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 11,0 Monaten betrug die Ansprechrate 36%, die mediane Dauer des Ansprechens 9,6 Monate und der Anteil an Patienten mit einem Ansprechen über ≥ 6 Monate 69%. Die klinische Kontrollrate lag bei 64%, das mediane PFS betrug 4,9 Monate. Mit Next-Generation-Sequencing (NGS) wurde die Subgruppe mit EGFR/MET-basierter Resistenz als potenziell besser ansprechende Patienten identifiziert. Laut IHC-Analyse könnte auch eine höhere EGFR- und MET-Expression ein potenzielles Ansprechen vorhersagen.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) wurden 57 Patienten in der Phase-I-Studie U31402-A-U102 mit einer Dosis von 5,6 mg behandelt, davon 12 im Dosiseskalations- und 45 im Expansionsteil der Studie (5). In die Sicherheitsanalyse gingen die Daten von 81 Patienten ein. Die Patienten waren im Median 65 Jahre alt, häufiger Frauen (63%) und in etwa der Hälfte der Fälle bestand eine Historie von Hirnmetastasen. Die Patienten hatten median 4 und eine Spanne von 1 bis 9 vorangegangenen Therapielinien erhalten. 86% der Patienten waren bereits mit Osimertinib, 91% mit einer platinbasierten Chemotherapie und 40% mit einer Immuntherapie behandelt worden. Im Ergebnis wurde sowohl bei allen mit 5,6 mg HER3-DXd behandelten als auch bei den mit Osimertinib und platinbasierter Chemotherapie behandelten Patienten eine vergleichbare Effektivität beobachtet: Die Ansprechrate lag in beiden Populationen bei 39% und die Krankheitskontrollrate bei 72 bzw. 68%. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,6–2,7 Monate und die Dauer des Ansprechens 6,9 bzw. 7,0 Monate. Bezüglich des PFS wurde ein Median von 8,2 Monaten gesehen. Vergleichbare Ergebnisse für das PFS wurden auch für Patienten mit oder ohne Hirnmetastasierung (8,2 bzw. 8,3 Monate) beobachtet. Eine frühe Clearance von EGFR-Mutationen in der zirkulierenden Tumor-DNA, definiert als nicht-detektierbare EGFR-Ex19del- oder EGFR-L858R-Mutationen in Woche 3 oder 6, war mit einer höheren Ansprechrate (68 vs. 19%) und längerem PFS (Median: 8,3 vs. 4,4 Monate; HR: 0,33; 95%-KI: 0,13–0,81) assoziiert.

Hohe Effektivität bei $KRAS^{G12C}$-Punktmutationen

Die $KRAS^{G12C}$-Mutation wird bei etwa 13% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge identifiziert und kann mögli-

Tabelle

Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von Mutationen in STK11 und KEAP1 bei darauf auswertbaren Patienten (n = 108)

STK11-Status	KEAP1-Status	n	Median PFS, Monate (95%-KI)	Median OS, Monate (95%-KI)
mutiert	mutiert	13	2,6 (1,4–11,1)	4,8 (2,1–10,8)
mutiert	Wildtyp	22	11,0 (2,8–nicht erreicht)	15,3 (4,8–nicht erreicht)
Wildtyp	mutiert	7	5,5 (0–0,7)	7,5 (0–nicht erreicht)
Wildtyp	Wildtyp	62	6,8 (4,0–11,0)	nicht erreicht
alle	alle	104	6,3 (4,1–8,3)	13,1 (9,5–nicht erreicht)

cherweise mit dem ersten irreversiblen und selektiven KRAS^{G12C}-Inhibitor Sotorasib gezielt behandelt werden (6). In der einarmigen Phase-II-Studie CodeBreaK100 erhielten 126 mit 1–3 Therapielinien vorbehandelte Patienten Sotorasib in einer Dosierung von 960 mg täglich. 90% der Patienten hatten bereits eine platinbasierte Chemotherapie, 91% eine PD-(L)1-gerichtete Therapie und 81% beide Therapien erhalten. Mehr als 80% der Patienten zeigten eine Krankheitskontrolle. Bei 3,5% der Patienten wurde ein komplettes und bei 33,9% ein partielles Ansprechen, mit einer medianen Dauer von 11,1 Monaten, beobachtet. Eine Krankheitsstabilisierung wurde bei 43,5% der Patienten gesehen. Das PFS betrug im Median 6,8 Monate (95%-KI: 5,1–8,2) und das OS median 12,5 Monate (95%-KI: 10,0–nicht erreicht). Die Ansprechrate war konsistent über alle untersuchten Subgruppen. Insbesondere Patienten, die eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie, aber keine Chemotherapie erhalten hatten, scheinen von Sotorasib zu profitieren: Die Ansprechrate betrug bei dieser kleinen Gruppe von Patienten (n = 13) 69,2% (95%-KI: 38,8–90,9) und das OS median 17,7 Monate (95%-KI: 11,7–nicht erreicht). In einer explorativen Analyse molekular definierter Subgruppen wurde eine Ansprechrate von 40 bzw. 42% bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumormutationslast festgestellt. Effektivität wurde auch bei Subgruppen mit Indikatoren für einen suboptimalen Therapieerfolg mit den Standardtherapien, wie beispielsweise den Mutationen STK11 oder, in geringerem Masse, KEAP1, gesehen *(Tabelle)*. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. *Spicer J et al.: Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #8503.*
2. *Wakelee HA et al.: IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #8500.*
3. *Reck M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two-year update from CheckMate 9LA. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #9000.*
4. *Bauml JM et al.: Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naive EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #9006.*
5. *Jänne PA et al.: Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #9007.*
6. *Skoulidis F et al.: Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #9003.*

Immuntherapie bei Lungenkrebs

Möglicher Marker für den Erfolg identifiziert

Lungenkarzinome haben die höchste Sterblichkeitsrate, und vor allem bei onkogenen Mutationen im KRAS-Gen sind die Behandlungsmöglichkeiten deutlich limitiert. Viel Hoffnung ging mit der Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren einher, auf die einige der Patienten auch sehr gut ansprechen. Bei vielen aber bleibt diese Therapie ohne Wirkung. Einer Gruppe der MedUni Wien ist es nun gelungen, einen möglichen Marker für den Erfolg einer Immuntherapie bei Patienten mit einem Lungenkarzinom zu finden.

KRAS-mutierte Tumoren findet man häufig bei Patienten mit chronisch entzündeten Lungen, vor allem bei starken Rauchern; die Entzündungsvorgänge unterstützen das Wachstum der Tumorzellen. Breitenecker et al. konnten nun zeigen, dass diese Zellen das im Körper gebildete stark entzündungshemmende Protein A20 oft nur in geringen Mengen produzieren und dass dessen Expression einen direkten Zusammenhang mit der Lebenserwartung der Patienten hat. Gemäss Studienleiter Herwig Moll vom Zentrum für Physiologie und Pharmakologie der MedUni Wien können sich Tumorzellen mit geringen Mengen an A20 der Erkennung durch das körpereigene Immunsystem entziehen – und daraus resultiert ein deutlich schnelleres Tumorwachstum. In der Hauptsache sei dafür eine erhöhte Sensitivität der Tumorzellen gegenüber dem immunmodulierenden Zytokin Interferon Gamma verantwortlich. Zudem konnten die Forscher ein besonders gutes Ansprechen der Tumorzellen mit verringertem A20 auf Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachten wie auch schon bei Melanompatienten mit ähnlichem Genexpressionsmuster. «Wir konnten mit A20 einen bisher unbekannten Tumorsuppressor bei Lungenkrebs entdecken, dessen Verlust als Immuncheckpoint zur Entwicklung dieser bösartigen Krankheit beiträgt», wie Co-Autor Emilio Casanova vom Institut für Pharmakologie in einer Presseerklärung darlegte. *Mü*

Quelle: «Möglicher Marker für den Erfolg der Immuntherapie bei Lungenkrebs identifiziert», Pressemitteilung der Medizinischen Universität Wien vom 8.7.2021

Zur Studie: Breitenecker K et al.: Down-regulation of A20 promotes immune escape of lung adenocarcinomas. Sci Transl Med. 2021;13(601):eabc3911.