

Fortgeschrittene NSCLC

Onkogene Treibermutationen – die Grenzen der Immuntherapie

Die Substanzgruppe der Checkpointinhibitoren hat die Therapie des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms deutlich verändert und verhilft vielen Patienten zu längerem Überleben. Allerdings profitieren nicht alle Betroffenen. Zu den Gründen für schlechtes oder überhaupt fehlendes Ansprechen auf Immuntherapien zählen sogenannte onkogene Treibermutationen (EGFR, ALK usw.). Für die Betroffenen werden wirksame Therapiestrategien dringend gesucht.

Patienten mit einem nicht resezierbaren nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Stadium III profitieren von einer Kombination aus Radiochemotherapie und nachfolgender Immuntherapie mit dem Checkpointinhibitor Durvalumab, der in dieser Indikation aktuell eine Standardtherapie darstellt. Durvalumab führte in dieser Indikation in der PACIFIC-Studie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (1), was sich letztlich in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens über fünf Jahre niederschlägt (2). Dies dürfte jedoch nicht auf alle Patienten zutreffen, so Dr. Ross Soo vom Nationalen Universitätsspital in Singapur. Denn exploratorische Subgruppenanalysen der PACIFIC-Studie legen nahe, dass Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutationen nicht von Durvalumab profitieren. Dies sei von Bedeutung, so Soo, da Checkpointinhibitoren durchaus Nebenwirkungen und Risiken mit sich bringen und daher eine Exposition der Patienten, die voraussichtlich nicht von diesen Therapien profitieren werden, vermieden werden sollte (3). Hinzu kommen spezielle Bedenken, dass eine Vorbehandlung mit einem Checkpointinhibitor im Falle einer späteren Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor das Risiko von Toxizitäten erhöht.

Immuntherapie bei EGFR-Mutationen nicht besser als Zweitlinienchemotherapie

Insgesamt stelle sich die Frage, so Soo, ob Patienten mit onkogenen Treibermutationen von einer Behandlung mit Checkpointinhibitoren profitieren. So erwiesen sich Checkpointinhibitoren in einem Review mit Metaanalyse bei Pati-

enten mit EGFR Wild Type als signifikant überlegen im Vergleich zu Docetaxel, während bei Patienten mit EGFR-Mutationen dieser Vorteil nicht nachweisbar war (4). Ebenso zeigt die Registerstudie Immunotarget, dass das progressionsfreie Überleben unter Immuntherapie für Patienten mit EGFR- oder ALK-Mutationen deutlich ungünstiger ausfällt als für alle anderen Patientengruppen (5). Und bereits in den Phase-II-Studien zu Pembrolizumab zeigte sich, dass Patienten mit onkogenen Treibermutationen auch dann nicht auf die Immuntherapie ansprechen, wenn sie PD-L1 exprimieren (6). Mehrere retrospektive Studien zeigen Ähnliches für Durvalumab bei einem Karzinom Stadium III (7). Im Gegensatz dazu ist das Ansprechen auf Checkpointinhibitoren bei KRAS-Mutationen jedoch nicht eingeschränkt (8). Patienten mit onkogenen Treibermutationen zeigten nach Radiochemotherapie ein längeres progressionsfreies Überleben, wenn sie kein Durvalumab erhielten. Eine Analyse einer kleinen Subpopulation dieser Studie ergab, dass Patienten, die einen gegen EGFR gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) entweder als Induktions- oder Konsolidierungstherapie erhielten, eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zeigten (9). Als mechanistischer Hintergrund wird vermutet, dass Tumoren mit onkogenen Treibermutationen ein für Checkpointinhibitoren ungünstiges Milieu erzeugen, in dem zahlreiche immunsupprimierende Faktoren wirksam werden, erklärt Soo. Dies führe dazu, dass die betroffenen Patienten generell ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) und kürzeres Gesamtüberleben (OS) zeigen.

Auch die Metastasierung verläuft nach einem spezifischen Muster mit vermehrtem Auftreten von ZNS-Metastasen (10).

Tyrosinkinaseinhibitoren nach Radiochemotherapie

Aktuell wird in mehreren Studien versucht, Strategien und Sequenzen zu definieren, von denen Patienten mit NSCLC und onkogenen Treibermutationen profitieren können. Eine dieser Strategien verwendet EGFR-TKI als Induktionstherapie. In einer einarmigen japanischen Studie wurde so ein medianes Gesamtüberleben von fünf Jahren erreicht (11). In einer koreanischen Studie zeigte die Kombination von Induktionstherapie mit Erlotinib, gefolgt von Strahlentherapie und Konsolidierung, hohe Ansprechraten und verlängertes Überleben (12). Für den EGFR-TKI Gefitinib in Kombination mit Strahlentherapie wurden eine Ansprechrate von mehr als 80% sowie ein progressionsfreies Überleben von fast 30 Monaten gezeigt (13). Ein ungeklärtes Problem bleibt in allen diesen Studien das Auftreten von Gehirnmetastasen, so Soo. In der zuletzt genannten Studie mit Gefitinib waren 44% der Patienten davon betroffen. Mit grosser Spannung werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie LAURA erwartet, die den Tyrosinkinaseinhibitor Osimertinib als Konsolidierungstherapie nach Radiochemotherapie im Vergleich zu Placebo untersucht. ■

Reno Barth

Quelle: WCLC 2022, Session «Optimizing Radio-Chemo-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC», am 8. August in Wien

Referenzen:

1. Antonia SJ et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
2. Spigel DR et al.: Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301-1311.
3. Schoenfeld AJ et al.: Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol.* 2019;30(5):839-844.

4. Lee CK et al.: Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):210-216.
5. Mazieres J et al.: Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-1328.
6. Lisberg A et al.: A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1138-1145.
7. Hellyer JA et al.: Role of Consolidation Durvalumab in Patients With EGFR- and HER2-Mutant Unresectable Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):868-872.
8. Riudavets M et al.: Durvalumab consolidation in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer with driver genomic alterations. *Eur J Cancer.* 2022;167:142-148.
9. Aredo JV et al.: Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2021;16(6):1030-1041.
10. Tanaka K et al.: EGFR Mutation Impact on Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy for Inoperable Stage III Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1720-5.
11. Hotta K et al.: Gefitinib induction followed by chemoradiotherapy in EGFR-mutant, locally advanced non-small-cell lung cancer: LOGIK0902/OLCSG0905 phase II study. *ESMO Open.* 2021;6(4):100191.
12. Lee Y et al.: Incorporating Erlotinib or Irinotecan Plus Cisplatin into Chemoradiotherapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer According to EGFR Mutation Status. *Cancer Res Treat.* 2017;49(4):981-989.
13. Akamatsu H et al.: Gefitinib With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Unresectable Locally Advanced NSCLC With EGFR Mutation; West Japan Oncology Group 6911L. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1745-1752.