

Fortgeschrittenes EGFR-mutiertes Lungenkarzinom

TP53-Ko-Mutationen als möglicher Wegweiser für die Therapieintensität

Personen mit einem EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom können heute von hochwirksamen zielgerichteten Therapien profitieren. Dennoch entwickeln viele Betroffene im Verlauf Resistenzen. Dabei sind insbesondere zusätzliche TP53-Mutationen mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Am European Lung Cancer Congress (ELCC) vorgestellte Daten deuten darauf hin, dass gerade diese Hochrisikogruppe von einer Intensivierung der Erstlinientherapie profitieren könnte.

Die Einführung der EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TKI) hat die Therapie des EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) grundlegend verändert. Osimertinib, ein EGFR-TKI der dritten Generation, gilt heute international als Standard in der Erstlinientherapie (1). In der Phase-III-Studie FLAURA verlängerte Osimertinib sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) gegenüber EGFR-TKI der früheren Generationen signifikant (2,3). Die Phase-III-Studie FLAURA2 zeigte anschliessend, dass die Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie das PFS gegenüber einer Osimertinib-Monotherapie weiter verlängern kann (4,5). Auch andere Studien wie MARIPOSA bestätigten den Trend hin zu intensiveren Erstlinienstrategien (6).

Die Studien machten aber auch deutlich, dass solche Kombinationstherapien mit einer erhöhten Toxizität und damit einer grösseren Belastung für die Patienten einhergehen. Aus diesem Grund dreht sich aktuell die Debatte weniger um die Wirksamkeit der Kombinationstherapie als vielmehr

um die Frage, welche Patientengruppe tatsächlich eine Intensivierung der Behandlung benötigt. Dieser Fragestellung ging die am ELCC präsentierte Phase-III-Studie TOP nach (7).

Gezielt Hochrisikopatienten untersucht

In die randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie TOP wurden 294 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC eingeschlossen (7). Voraussetzung war neben einer EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-(L858R)-Mutation auch das Vorliegen von TP53-Ko-Mutationen. Solche Ko-Mutationen treten bei etwa der Hälfte aller EGFR-mutierten fortgeschrittenen NSCLC auf und sind mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. So zeigten retrospektive Analysen für Patienten mit einer TP53-Ko-Mutation unter einer EGFR-TKI-Monotherapie ein kürzeres PFS und OS (8). Knapp die Hälfte der in TOP eingeschlossenen Patienten wies zu Studienbeginn zudem Hirnmetastasen auf. Die Behandlung umfasste entweder Osimertinib als Monotherapie (n = 148) oder Osimertinib kombiniert mit Carboplatin und Pemetrexed (4 Zyklen), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Osimertinib und Pemetrexed (n = 146). Primärer Endpunkt war das durch die Prüfer ermittelte PFS.

Kombinationstherapie deutlich besser

Nach einem medianen Follow-up von rund 25 Monaten zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Kombinationstherapie. So lag das mediane PFS unter Osimertinib plus Chemotherapie bei 34,0 Monaten gegenüber 15,6 Monaten unter der Monotherapie (Hazard Ratio [HR] 0,44; p<0,001). Damit konnte das Risiko für Progression oder Tod um mehr als die Hälfte reduziert werden. Bei der Präsentation der Studie wurde betont, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS bereits früh nach Behandlungsbeginn trennten und der Vorteil der Kombinationstherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit erhalten blieb. Der Vorteil der Kombinationstherapie zeigte sich zudem konsistent über alle vordefinierten Subgruppen hinweg.

Auf einen Blick

- TP53-Ko-Mutationen gelten beim EGFR-mutierten NSCLC als negativer prognostischer Faktor.
- Die Phase-III-Studie TOP untersuchte bei dieser Hochrisikogruppe den Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie zu Osimertinib (1).
- Die Kombinationstherapie verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben deutlich (34,0 vs. 15,6 Monate).
- Auch Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens verbesserten sich unter der Kombinationstherapie.
- Gleichzeitig traten deutlich mehr Nebenwirkungen > Grad 3 sowie Therapieabbrüche auf.
- TP53-Ko-Mutationen könnten künftig helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Therapieintensivierung profitieren.

Auch die Gesamtansprechrate (ORR) fiel unter der Kombination höher aus (82,9% vs. 71,6%). Besonders eindrücklich war die Dauer des Ansprechens. Diese lag unter der Kombinationstherapie bei median 32,7 Monaten gegenüber 15,3 Monaten unter Osimertinib-Monotherapie. Die Daten sprechen somit dafür, dass sich durch die zusätzliche Chemotherapie nicht nur höhere Ansprechraten, sondern auch länger anhaltende Tumorremissionen erzielen lassen.

Zum Zeitpunkt der präsentierten Interimsanalyse zeigte sich im Weiteren ein Trend zu einem verlängerten OS (48,4 Monate vs. 36,5 Monate, HR 0,57).

Höhere Wirksamkeit hat ihren Preis

Dem deutlichen klinischen Nutzen stand allerdings eine substanzielle Zunahme therapieassoziiierter Nebenwirkungen gegenüber. Nebenwirkungen > Grad 3 traten unter der Kombinationstherapie bei 62,4% der Patienten auf, verglichen mit 14,9% unter Osimertinib allein (7). Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren deutlich häufiger (26,2% vs. 1,4%).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Kombination waren hämatologische Toxizitäten. Insgesamt wurde das Sicherheitsprofil jedoch als beherrschbar eingestuft und entsprach weitgehend den bereits aus FLAURA2 bekannten Daten (4,5).

Biomarker-basierte Therapieintensivierung als Zukunftsmodell?

Betont wurde anschliessend ebenfalls die generell ungünstigere Prognose TP53-mutierter Tumore. Offen bleibe daher, ob TP53 tatsächlich als prädiktiver Biomarker für eine Therapieintensivierung geeignet sei oder vielmehr einen allgemeiner Hochrisikofaktor darstelle. Die TOP-Studie zeige zwar, dass Patienten mit TP53-Ko-Mutationen von der Kombinationstherapie profitieren können. Sie könne jedoch nicht beantworten, ob dieser Nutzen spezifisch auf die TP53-Mutation zurückzuführen ist oder ob auch andere Patientengruppen in ähnlichem Ausmass profitieren würden. Es wurde entsprechend davor gewarnt, die vorgestellten Resultate bereits als Etablierung eines neuen Therapiestandards zu interpretieren.

Ebenfalls diskutiert wurde die Frage, welchen Anteil die Dauer der Chemotherapie-Exposition am beobachteten Nutzen hat. In der TOP-Studie war die Exposition gegenüber Pemetrexed mit im Median 17 Zyklen höher als in früheren Studien, was möglicherweise zum verlängerten PFS beigetragen haben könnte.

Auffällig war zudem der hohe Anteil an Personen mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (knapp 50%). In der Plenumsdiskussion wurde dies als möglicher Hinweis auf die besonders aggressive Biologie TP53-mutierter Tumoren interpretiert.

Die Resultate verdeutlichen insgesamt, dass sich die Therapie des EGFR-mutierten NSCLC zunehmend individualisiert. Während sich bei besonders aggressiven Tumoren intensivere Strategien als sinnvoll erweisen könnten, bleibt

die Frage offen, anhand welcher Biomarker jene Patienten zuverlässig identifiziert werden können, die tatsächlich von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren. 

Therese Schwender

Quelle: European Lung Cancer Congress 2026, 25. bis 28. März 2026, Kopenhagen/DK.

Referenzen:

1. Riely GJ et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22:249-274.
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. Ramalingam SS et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382:41-50.
4. Planchard D et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389:1935-1948.
5. Jänne PA et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2026;394:27-38.
6. Cho BC et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024;391:1486-1498.
7. Yang JCH et al. Osimertinib plus chemotherapy versus osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and concurrent TP53 mutations (TOP): a randomized phase III study. ELCC 2026, Abstract 10.
8. Vokes NI et al. Concurrent TP53 Mutations Facilitate Resistance Evolution in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2022;17:779-792.