

# FORTBILDUNG

Neue prädiktive Faktoren beim Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

## Der Tumor bestimmt die Therapie

Diese Übersicht fasst die aktuell in der Klinik eingesetzten prädiktiven Marker in der Behandlung des NSCLC zusammen und erläutert ein innovatives, auf verschiedenen molekularen Aktivierungswegen basierendes Studienprojekt anhand der BATTLE-Studie.



Dr. med.  
Martin Früh  
St. Gallen

✚ Cet aperçu résume les marqueurs prédictifs actuellement utilisés dans la clinique dans le traitement du NSCLC et décrit un projet d'étude innovant, basé sur les différents chemins d'activation moléculaire basé sur l'étude BATTLE.

Obwohl Patienten mit metastasierendem Bronchialkarzinom (NSCLC) unheilbar bleiben, wurden in den letzten Jahren wichtige Behandlungsfortschritte erzielt. Die Zahl an neuen aktiven Medikamenten nimmt rasch zu und Behandlungsentscheidungen werden im Zeitalter der „personalisierten Medizin“ nun auch beim NSCLC aufgrund von Tumoreigenschaften gefällt. Zu den neuen Herausforderungen gehören das Gewinnen von diagnostischem Tumormaterial, die Sensitivität und Spezifität von Biomarker-Analysen, die Heterogenität von Marker-Profilen zwischen Primärtumor und Metastasen oder selbst innerhalb einer Tumorerläsion sowie die Reproduktion und Validierung von Testmethoden für Biomarker. Entsprechend ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Pneumologen, Pathologen, Molekularbiologen und Onkologen von zunehmender Bedeutung.

Leider werden nach wie vor viele neue zielgerichtete Medikamente in unselektionierten Patientengruppen getestet, ohne dass prädiktive Biomarker in der frühen klinischen Entwicklung identifiziert wurden. Beispiele hierfür sind neuere negative Phase-III-Studien mit anti IGF-1 R-Antikörpern, „death receptor“ TRAIL 1 R-Antikörpern, Multikinase-Inhibitoren und „vascular disruptive

agents“. Diese Übersicht fasst die aktuell in der Klinik eingesetzten prädiktiven Marker in der Behandlung des NSCLC zusammen und erläutert ein innovatives, auf verschiedenen molekularen Aktivierungswegen basierendes Studienprojekt anhand der BATTLE-Studie.

### Neue prädiktive Marker im klinischen Alltag

Das Therapieansprechen (bei Pemetrexed) und die Toxizität (bei Bevacizumab) gewisser Medikamente sind mit dem histologischen Subtyp assoziiert. Pemetrexed ist ein anti-Metabolit, welcher mindestens drei in die Folat-Aktivierungswege involvierte Enzyme einschliesslich der Thymidylate-Synthase, Dihydrofolate-Reductase und Glycinamide-Ribonucleotide-Formyltransferase inhibiert. Phase-III-Studien identifizierten den histologischen Subtyp als prädiktiven Faktor für die fehlende Wirksamkeit von Pemetrexed, was erstmals beim NSCLC zur Restriktion der Zulassung eines Zytostatikums auf gewisse histologische Subtypen führte (1, 2). Ob die erhöhten Thymidylat-Synthase-Spiegel beim Plattenepithelkarzinom (oder auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom) für diesen unterschiedlichen Effekt prädiktiv sind, wird zurzeit prospektiv geprüft.

Bevacizumab ist ein gegen den vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. In früheren Studien wiesen vier von 13 Patienten mit Plattenepithelkarzinom schwere Blutungskomplikationen auf, sodass diese Patienten

künftig von der Behandlung mit Bevacizumab ausgeschlossen wurden. Zwei Phase-III-Studien zeigten erhöhte Ansprechraten und ein verlängertes progressionsfreies Überleben und eine davon ein verlängertes Gesamtüberleben bei Hinzugabe von Bevacizumab zu einer platinhaltigen Kombinationstherapie bei behandlungsnaiven Patienten in gutem Allgemeinzustand und nicht-plattenepithelialer Histologie (3, 4).

Eine im Voraus geplante Subgruppenanalyse zeigte den grössten Vorteil für die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinomen im Vergleich zu den Patienten mit anderer Histologie (Überleben: 10.3 vs. 14.2 Monate) (5). Zusammenfassend sind der histologische Subtyp des Plattenepithelkarzinoms prädiktiv für eine erhöhte Toxizität und der Subtyp des Adenokarzinoms für eine verbesserte Wirksamkeit von Bevacizumab.

### EGFR-Mutation spricht auf Tyrosinkinasehemmer an

Die wichtigste neue Entdeckung stellt die Beobachtung dar, dass Patienten, deren Tumoren eine aktivierende epidermal growth factor receptor (EGFR)-Mutation aufweisen (Deletion im Exon 19 oder Punktmutation im Exon 21), sehr gut auf eine Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI) ansprechen. Obwohl das Vorliegen einer EGFR-Mutation insgesamt selten ist (etwa 10%), findet man Mutationen in gewissen Bevölkerungsgruppen häufiger (Nichtraucher, Frauen, Asiaten, Adenokarzinome).

Der Paradigmenwechsel in der Erstlinienbehandlung dieser Patienten erfolgte durch die IPASS-Studie, in welcher über 1200 asiatische Adenokarzinom-Patienten mit einer fehlenden oder nur geringen Raucheranamnese in eine Behandlung mit Carbolatin/Pacitaxel oder Gefitinib randomisiert wurden (6). Eine Subgruppenanalyse von etwa einem Drittel der Patienten zeigte bei Vorhandensein einer EGFR-Mutation ein klar unterschiedliches Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben und eine bessere Lebensqualität zugunsten der TKI-Therapie. Weitere prospektive asiatische Phase-III-Studien bestätigten diese Resultate. Leider zeigen alle mit TKIs behandelten Patienten im Verlauf eine Resistenzentwicklung, wobei zwei Hauptresistenzmechanismen bereits identifiziert wurden (sekundäre T790-Mutation in etwa 50% und Amplifikation des MET Proto-Onkogens in etwa 20–30%). Medikamente wie BIBW2992 (Afatinib) und Neratinib, welche T790M inhibieren, „small molecules“ MET-Inhibitoren (z.B. ARQ 197 oder XL184) und gegen MET gerichtete Antikörper sind zurzeit in klinischer Prüfung. Weitere Strategien bei diesen Patienten umfassen die Inhibition paralleler Aktivierungswege wie mTOR oder PI3K-Kinase.

### Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Inhibition

Ein sehr gutes Beispiel einer erfolgreichen und raschen, auf einem molekularen Biomarker basierenden Medikamentenentwicklung stellt der ALK-Inhibitor Crizotinib dar. Gerade einmal drei Jahre nach der Entdeckung des EML4-ALK-Fusionsgens beim NSCLC, wird dieser spezifische Inhibitor wahrscheinlich bald für Patienten mit entsprechender molekularer Aberration zugelassen werden, nachdem bei 82 stark vorbehandelten Patienten ein Tumoransprechen von 57% und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 72% gezeigt werden konnte (7). Eine neue Herausforderung stellt die Seltenheit des Vorliegens des EML4-ALK-Fusionsgens in nur 3–5% aller NSCLC dar. Dasselbe gilt auch für weitere, interessante Mutationen wie B-RAF, PIK3CA und Her2, welche alle in einer Prävalenz von unter 5% vorkommen.



Auch beim NSCLC werden Behandlungsentscheidungen „personalisiert“ gefällt.

### BATTLE Studie

Inwiefern sich ein personalisierter Behandlungsansatz direkt als Vorteil für Patienten erweist, wurde in einer innovativen Phase-II-Studie am MD Anderson Cancer Centre in Texas untersucht (8). Diese Studie mit dem Namen BATTLE (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination) schloss Patienten mit Chemotherapie refraktärem NSCLC in fortgeschrittenem Stadium ein. Zuvor wurden frisch gewonnene Biopsien auf Mutationen und molekulare Biomarker bezüglich vier unterschiedlicher Aktivierungswege, welche das Zellwachstum und die Zellapoptose steuern, untersucht. Es wurden verschiedene Biomarker, darunter EGFR-, KRAS-, BRAF-Mutationen mittels PCR; EGFR- und Cyclin D1-Genkopien mittels FISH und VEGF; VEGFR, 3 RXR Rezeptoren und Cyclin D1 mittels Immunhistochemie bestimmt.

Zudem wurde eine „adaptive Randomisation“ angewendet, welche auf der statistischen Auswertungsmethode „Bayesian-Model“ basiert. Man versuchte eine, an das Biomarker-Profil des Patienten angepasste, zielgerichtete Behandlung zu identifizieren, indem die Resultate der Biomarker-Analysen einer ersten, bereits in der Studie behandelten Patientenpopulation, im Verlauf in die Behandlung der weiteren Patienten einfließen.

Entsprechend wurden die ersten 97 Patienten wie üblich in vier Behandlungsarme randomisiert, während im Anschluss weitere 158 Patienten gemäss dem „Bayesian-Model“ adaptiv randomisiert wurden. Die Behandlungsarme beinhalteten einen EGFR-Tyrosinkinasehemmer (Erlotinib), Multi-Kinase-Inhibitoren Sorafenib (RAF-Kinase, VEGFR-2, PDGFR-β Inhibitor), Vandetanib (VEGFR-2, EGFR, FGFR-1 Inhibitor) und Erlotinib kombiniert mit Bexaroten (RX-Rezeptoren-Bindung). Der primäre Endpunkt war die Krankheitskon-

trollrate nach acht Wochen. Das mediane Überleben dieser prognostisch ungünstigen Patientengruppe war neun Monate, bei einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 38%.

Die Wirkung des jeweiligen Medikaments war am höchsten, wenn die entsprechende molekulare Veränderung vorhanden war. Erlotinib wirkte am besten, bei Tumoren mit EGFR-Mutation ( $p=0.04$ ) und Vandetanib bei Patienten mit hoher VEGFR-2-Expression ( $p=0.05$ ). Interessanterweise wirkte Sorafenib in Abwesenheit einer EGFR-Mutation ( $p=0.12$ ) und bei vorhandener KRAS-Mutation am besten. Die Kombination von Erlotinib mit Bexaroten zeigte bei Positivität für Cyclin D1 ( $p=0.011$ ) und positiver EGFR FISH-Analyse ( $p=0.006$ ) hohe Kontrollraten.

Kritikpunkt: Einige Biomarker, welche Anwendung in BATTLE fanden, sind nicht validiert (z.B. KRAS- und BRAF-Mutationen, VEGFR-2-Expression). Zudem ist die Wahl von Bexaroten, welches bis anhin noch keine Aktivität beim Lungenkarzinom zeigte, diskutabel. Prinzipiell erscheint diese Art von Studien beim NSCLC äusserst interessant und bewies vor allem, dass eine Behandlung anhand von frischen Tumorbiopsien durchführbar ist.

Folgestudien genannt BATTLE 2 und 3 sind bereits in Durchführung. Bei BATTLE 2 sind Modifikationen im Studiendesign und bei der Gewichtung der Biomarker-Analyse für die Randomisation vorgesehen. BATTLE 3 wird auch Patienten in der Erstlini-  
enbehandlung beinhalten.

**Dr. med. Martin Früh**

**Dr. med. Marco Siano**

Fachbereich Onkologie/Hämatologie

Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen

Martin.frueh@kssg.ch

**+** **Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Take-Home Message**

- ◆ Die Wirksamkeit von Pemetrexed ist von der Histologie abhängig (wirksam bei nicht plattenepithelialer Histologie).
- ◆ Die Histologie spielt bei Bevacizumab eine prädiktive Rolle bezüglich Toxizität (Plattenepithelkarzinom) und Wirksamkeit (Adenokarzinom).
- ◆ Bei Patienten mit EGFR-Mutation sollte eine Therapie mit einem TKI einer Chemotherapie vorgezogen werden.
- ◆ Patienten mit EGFR-Mutation und Resistenzentwicklung sollten wenn immer möglich in Studien behandelt werden.
- ◆ Die BATTLE-Studie zeigt vielversprechende Resultate und erbringt den Nachweis, dass eine personalisierte Therapie im Rahmen einer «adaptiven Randomisation» und molekularen Analysen von frischen Tumorbiopsien durchführbar ist.