

Zielgerichtete Krebstherapie

Neue Therapiedaten mit EGFR-Inhibitoren beim NSCLC

Medikamente, die den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) als Ziel haben, zeigen einen grossen Einfluss auf die Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Mutationen im EGFR sind mit eindrücklichen und nachhaltigen Antworten auf anti-EGFR-Therapien verbunden. Am ASCO und am WCLC wurden neue Daten präsentiert.

Interviewpartner:



Prof. Dr. med.
Daniel Betticher
Fribourg

? Anlässlich des diesjährigen ASCO wurden neue Daten präsentiert. Welches waren für Sie persönlich im Bereich NSCLC die Highlights?

- ▶ Omartumumab, der MET-Antikörper, der bei Patienten, deren Tumor MET aufgrund immunhistochemischer Analyse überexprimiert, führt zusammen mit Erlotinib verglichen mit einer Monotherapie mit Erlotinib zu einer Überlebensverlängerung von 8 Monaten (HR 0.37)! (1)
- ▶ Dacotinib, irreversibler Hemmer von HER1 (auch bei T790M Mutation), scheint aktiver zu sein als Gefitinib und zeigt ein Ansprechen und eine Verbesserung der Lebensqualität in Phase II Studien (2, 3)
- ▶ Die Paramount Studie ergab ein positives PFS um 1.3 Monate, jedoch sollten die Resultate des OS (overall survival) abgewartet werden. Subgruppen-Analyse? (4)
- ▶ WCLC: FLEX-Studie: Die Subgruppenanalyse der am WCLC präsentierten FLEX-Studie zeigte einen Überlebensvorteil bei den Patienten mit HER-1 Überexpression (=> HR 0.73, 12 vs 9.6 Monate). Dies war insbesondere bei Patienten mit Adenokarzinom (20.2 vs 13.6 Monate) der Fall. Somit hat Cetuximab seinen Platz in der Primärbehandlung des NSCLC gefunden (5)
- ▶ Eurtac Studie (siehe Tab.1).

? Wie beurteilen Sie die am ASCO präsentierten EURTAC Daten zu kaukasischen Patienten?

- ▶ Es ist keine Überraschung, aufgrund indirekter Hinweise erwarteten wir, dass die Europäer, deren Tumor eine EGFR Mutation trägt, ebenfalls gut ansprechen.
- ▶ Chemotherapie (Cis + Gem/Doc) vs Erlotinib: PFS war besser mit HR 0.37 (0.25–0.54), 9.7 vs 5.2 Monate, ein Jahr ohne Progression 40% vs 11% unter Chemotherapie, Ansprechrate 58% vs 15% (6)
- ▶ Wie zu erwarten gab es keinen Überlebensvorteil, wegen Cross-over!
- ▶ Diese Daten scheinen weniger gut als die Optimal-Daten aus Asien zu sein (Tab. 1).
- ▶ Möglicher Grund für ein schlechteres Resultat: In der europäischen Studie waren mehr Raucher und Patienten in schlechterem Allgemeinzustand (PS=2).

? Bestätigen diese Daten die bereits generierten Erkenntnisse die man bei einer mehrheitlich asiatischen Population wie z.B. in der IPASS gewinnen konnte?

Diese Daten bestätigen die asiatischen Daten, insbesondere derjenigen Studien, die auch „nur“ Patienten mit EGFR Mutationen eingeschlossen haben (also nicht die IPASS und die First Signal Studie), sondern die Studien von Zhou, Maemondo und Mitsudomi.

? Zusätzlich wurden in der IPASS QoL (Quality of Life) Daten publiziert. Was zeigen sie bezüglich der Lebensqualität bei dieser speziellen Patientengruppe? Welchen Stellenwert messen Sie der Lebensqualität im klinischen Alltag bei?

- ▶ Nachwievor ist jegliche Therapie des NSCLC eine palliative Therapie, das heisst es geht darum, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.
- ▶ Somit spielen die QOL Daten für mich eine essentielle Rolle. Sie werden meines Erachtens zu selten erfasst.
- ▶ In der kürzlich publizierten Meta-Analyse (7) ist die Lebensqualität verglichen mit Chemotherapie in erster Linie besser unter Gefitinib. Das gleiche fand sich in der Optimal Studie.

? Am WCLC (World Conference on Lung Cancer) war auch die Frage der richtigen Therapiesequenz bei EGFR mutationspositiven NSCLC Patienten ein Thema. Welche Gründe rechtfertigen Ihrer Ansicht nach einen frühzeitigen Einsatz von Gefitinib?

- ▶ Patienten mit EGFR Mutationen haben ein besseres Ansprechen, weniger Toxizität, eine bessere Lebensqualität unter Gefitinib verglichen mit Chemotherapie in erster Linie. Das progressionsfreie Überleben ist klar verlängert (siehe Tab. 1).
- ▶ Das Überleben ist jedoch in keiner dieser Studien verlängert, obwohl eine Tendenz hierfür besteht. Dies ist auf einen Cross-over der in der Studie eingeschlossenen Patienten zurückzuführen. Dadurch, dass zusätzlich ein EGFR TKI früh oder später verabreicht wird, wird das Überleben um ca. 12 Monate verlängert.
- ▶ Da leider nicht alle Patienten eine 2. Linien-Therapie erhalten (rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Progression des Tumors...) könnten Patienten den TKI verpassen.

TAB. 1 Studien mit EGFR-Inhibitoren beim NSCLC (1st line)					
Autor	Studie	Anzahl Pat. (EGFR+)	Ansprechrate	Median PFS	Median OS
Mok et al. ¹	IPASS	261	71.2% vs 47.3%	9.6 vs 6.3 Monate	21.6 vs 21.9 Monate
Lee et al. ²	First-SIGNAL	42	84.6% vs 37.5%	8.4 vs 6.7 Monate	30.6 vs 26.5 Monate
Mitsudomi et al. ³	WJTOG 3405	177	62.1% vs 32.2%	9.2 vs 6.3 Monate	ausstehend
Maemondo et al. ⁴	NEJ002	230	73.7% vs 30.7%	10.8 vs 5.4 Monate	30.5 vs 23.6 Monate
Zhou et al. ⁵	OPTIMAL	154	83% vs 36%	13.1 vs 4.6 Monate	NA
Rosell et al. ⁶	EURTAC	174	58% vs 15%	9.7 vs 5.2 Monate	22.9 vs 18.8%

1. Mok Ts et al NEJM 2009;301:947–57; 2. Lee JS International Assoc. For the Study of Lung Cancer 2009; 3. Mitsudomi T, et al Lancet Oncology 2010;11:121–8
4. Maemondo M et al NEJM 2010;362:2380–5; 5. Zhou C et al J Clin. Oncology 2011;29, abstr 7520; 6. Rosell R. et al., ASCO 2011,7503

- Im Gegensatz dazu ist es falsch, Patienten ohne EGFR Mutation einen TKI in erster Linie zu verabreichen; diese profitieren von einer Chemotherapie und erst in 2. Linie von einem TKI.
- Gemäss Studien, und dies wurde am WCLC mehrmals betont, erhalten nur 60% der Patienten eine 2.-3. Linien-Therapie. Darum ist es heute Standard, wenn der EGFR-Status bekannt ist, mit einem TKI zu starten, bis zur Progredienz, damit die Patienten den TKI nicht verpassen.

❓ Gemäss Erfahrungswerten, erhalten 30-50% der NSCLC Patienten nie eine 2nd/3rd Line Therapie. Woran liegt dies? Was zeigen die Studien? Wie gehen Sie selbst vor?

- Ich bestimme den EGFR Status, und falls eine Mutation besteht (del Exon 19 oder L858R Exon 21) beginne ich mit einem TKI bis zur Progredienz.
- Ich erinnere mich an eine ältere, polymorbide Patientin mit Hirnmetastasen eines Lungenkarzinoms mit EGFR Mutation, bei welcher eine Platin-Therapie nicht möglich war. Unter Gefitinib in erster Linie kam es zu einer Stabilisierung ihres Leidens. Die Patientin erfreute sich einer 100% Lebensqualität.
- Falls die Mutation nicht bekannt ist, beginne ich mit einer Chemotherapie (4 Zyklen) und werde daraufhin einen TKI verabreichen, 2–3 Monate nach Absetzen der Chemotherapie.

❓ Am WCLC wurden Langzeit Daten zu 430 Schweizer Patienten gezeigt, welche mit Gefitinib behandelt wurden. Sie waren Koautor bei dieser Studie.

Welches Ziel verfolgte diese „Studie“? Wurde es erreicht?

- Diese Studie hatte zum Ziel, ausserhalb von klinischen Studien (also in „the real world“), Toxizität und Aktivität von Gefitinib bei unselektionierten Patienten (dazumal war die EGFR Mutation noch unbekannt) zu prüfen. Wir haben nun in dieser umfangreichen Patientendatei (430 Patienten), die Patienten mit einem ausgezeichneten Ansprechen untersucht.
- 36 Patienten (8.4%) erhielten Gefitinib länger als ein Jahr, und 18 Patienten (4.2%) länger als 2 Jahre.
- Gefitinib wurde recht gut toleriert, unterwartete Nebenwirkungen traten nicht auf. Durchfall und Hautreaktionen waren die häufigsten Nebenwirkungen.
- Drei Patienten nehmen nun 82+ Monate nach Beginn der Therapie weiterhin Gefitinib ein. Interessanterweise, trägt der Tumor eines Patienten keine bekannte EGFR Mutation. Dies muss zwar

noch verifiziert werden; aber aufgrund solcher Daten können seltene prädiktive Faktoren definiert werden.

❓ Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus diesen Daten für den klinischen Alltag?

- Während der drei letzten Jahre hat sich die Lungenkarzinom-Therapie klar gewandelt:
- Heute wird nicht nur nach klinischer Erfahrung aufgrund des Alters und der Ko-Morbiditäten die Therapie ausgewählt, sondern wir basieren unsere Therapie auf den Pathologie-Resultaten (Histologie, Molekularbiologie, Mutationen des EGFR Gens, Resistenzen wie MET-Amplifikation und T790M im Exon 20 des EGFR Gens).
- Wir verstehen heute auch die Resistenz-Entwicklung unter EGFR TKI-Therapie wie MET-Überexpression oder zusätzlicher T790M Mutation. Deshalb werden insbesondere im Rahmen von klinischen Studien Biopsien des Tumors (oder der Metastasen) bei Progredienz durchgeführt. Dies erlaubt uns dann zu verstehen, warum der Tumor gegenüber der zielgerichteten Therapie resistent geworden ist.

❓ Zusammenfassung und persönliche Take Home Messages von Prof. Betticher in Bezug auf ASCO / WCLC 2011.

- Zusammengefasst spielt der EGFR Pathway beim Adenokarzinom, insbesondere bei Nichtrauchern eine essentielle pathogenetische Rolle.
- Jedes Adenokarzinom kann bei Nichtrauchern einer bestimmten Gruppe molekularbiologischer Alterationen zugeordnet werden (EGFR Mutation, EML4-ALK, BRAF, usw.) => Bei jeder Resistenz-Entwicklung soll man sich weiterhin auf diese Kaskade konzentrieren. So zeigen neue Daten, dass der Zusatz eines Antikörpers (Cetuximab, HER-1) zu einem TKI aktiver sein könnte.
- In Entwicklung stehende Moleküle wie Omartumumab, Dacotinib, Afatinib, Crizotinib werden ohne Zweifel zu den Therapie-Möglichkeiten des Lungenkarzinoms gehören.

▼ red.

Literatur:

1. Spigel DR et al., ASCO 2011, A7596
2. T. Mok et al, ASCO 2011, 7537
3. Campbell A. et al., 7596
4. Paz-Ares LG et al., ASCO 2011 J. Clin. Oncol., 29, CRO 7510
5. Pirker R. et al. WCLC 2011, 001.06
6. Rosell R. et al. , ASCO 2011,7503
7. Ku GY et al., 2011, ahead of print, Lung Cancer