

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Fortschritte mit zielgerichteten Therapien bei EGFR- und ALK-Aberrationen

Bei etwa 3 bis 5% der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) und 9% der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC treten im Verlauf der Erkrankung leptomeningeale Metastasen (LM) auf. Breiten sich die Tumorzellen in den Subarachnoidalraum aus, ist die Prognose der Patienten mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von etwa 4½ bis 11,0 Monaten sehr schlecht. Für den EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor Osimertinib konnte bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und Hirnmetastasen eine Antitumoraktivität gezeigt werden. Beim ASCO-Kongress 2016 wurden Ergebnisse der Phase-I-Studie BLOOM mit Osimertinib auch bei Patienten mit Meningeosis neoplastica gezeigt.

Die BLOOM-Studie prüfte unter anderem Osimertinib (AZD9291) bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC und LM (1). James Chih-Hsin Yang vom National Taiwan University Cancer Center präsentierte die Ergebnisse für Osimertinib (Tagrisso®; 160 mg qd) bei 21 Patienten, von denen 2 Patienten in der CSF (Cerebrospinal fluid) und 6 Patienten im Plasma eine T790M-Mutation zeigten. Alle Patienten waren asiatischer Herkunft, durchschnittlich 59 Jahre alt, und 15 Patienten waren Nie-Raucher. Die Patienten hatten im Median 3 Therapielinien erhalten, und 11 waren mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt worden. 14 Patienten hatten auf eine vorangegangene EGFR-gerichtete Therapie mit einer partiellen Remission angesprochen, 6 Patienten erreichten eine stabile Erkrankung und 1 Patient einen Progress als bestes Ansprechen. Von den 21 eingeschlossenen Patienten standen zur Zeit der Auswertung noch 15 Patienten unter Osimertinibtherapie.

Wirksamkeit und Lebensqualität unter Osimertinib

Bei nahezu allen Patienten traten Nebenwirkungen auf, 9 Patienten zeigten Nebenwirkungen \geq Grad 3. An therapieassoziierten Nebenwirkungen \geq Grad 3 trat bei 1 Patienten Diarrhö und bei 1 Patienten Fatigue auf. 1 Patient starb an einer Beatmungspneumonie, die nicht mit der Osimertinibtherapie in Zusammenhang stand. Ein Ansprechen wurde bei

8 Patienten beobachtet, bei 11 Patienten stabilisierte sich die Erkrankung, und 2 Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Bei 5 Patienten mit abnormalem neurologischem Befund wurde eine Verbesserung der neurologischen Funktion bestätigt, bei 3 Patienten verschlechterte sich der Status. 10 Patienten mit normalem neurologischem Befund zeigten keine Veränderung des Status, und nur 1 Patient verschlechterte sich. Damit sei die Rationale für eine weitere Entwicklung von Osimertinib bei diesem Patientenkollektel gegeben, schlossen die Autoren. Die BLOOM-Studie rekrutiert weiterhin Patienten mit T790M-Mutation und LM. In einer Wiener Untersuchung wurden 30 austerapierte NSCLC-Patienten mit T790M-Mutation mit Osimertinib behandelt (2). 93% der Patienten zeigten ein deutliches klinisches und radiologisches Ansprechen. Eine komplette Remission erreichten 7 Patienten, eine partielle Remission 21 Patienten, und bei 2 Patienten wurde eine Krankheitsstabilisierung beobachtet. 4 Patienten mit initialer symptomatischer Hirnmetastasierung erreichten eine partielle Remission und einen deutlichen klinischen intrazerebralen Therapieerfolg. Die T790M-Mutation wurde durch Re-Biopsie und/oder Liquid Biopsy identifiziert, könne aber in der klinischen Praxis durch die alleinige Liquid Biopsy nachgewiesen werden, so Maximilian J. Hochmair, Otto-Wagner-Spital, Wien, und Kollegen.

Zur Lebensqualität der Patienten unter Osimertinib wurden die Patienten der Phase-II-Studie AURA2 in einem 6-wöchigen Rhythmus über 36 Wochen befragt (3). Die Ergebnisse deuten auf eine Stabilisierung der Lebensqualität mit Trend zu einer Verbesserung hin (1).

Alectinib in J-ALEX-Studie effektiver und verträglicher als Crizotinib

NSCLC-Patienten mit ALK-positiver Erkrankung können von einer zielgerichteten Therapie mit einem ALK-Inhibitor profitieren. In der japanischen Phase-III-Studie J-ALEX wurden die beiden ALK-Inhibitoren Alectinib und Crizotinib Head-to-head bei 207 Patienten miteinander verglichen (4). Es wurde eine deutliche Überlegenheit von Alectinib gegenüber Crizotinib bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt (HR = 0,34; $p < 0,0001$), woraufhin die unabhängige Aufsichtsbehörde die frühzeitige Veröffentlichung der Ergebnisse empfahl. Das mediane PFS war zur Zeit der Zwischenauswertung im Alectinib-Arm noch nicht erreicht (95%-KI: 20,3 – nicht erreicht) und betrug unter Crizotinib 10,2 Monate (95%-KI: 8,2–12,0). Zudem erwies sich die Behandlung mit Alectinib als besser verträglich. ▲

Ine Schmale

Quelle: 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, 3. Juni bis 7. Juni 2016.

Referenzen:

1. Chih-Hsin Yang J et al.: Osimertinib activity in patients with leptomeningeal disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study. ASCO 2016, Oral Abstract Session, Abstr. #9002.
2. Hochmair MJ et al.: EGFR T790M resistance mutation in NSCLC: Real-life data of patients treated with osimertinib. ASCO 2016, Abstr. #e20572.
3. Rudell K et al.: The impact of osimertinib on function and health status for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. ASCO 2016, Abstr. #e20548.
4. Nokihara H et al.: Alectinib versus crizotinib in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. ASCO 2016, Oral Abstract Session, Abstr. #9008.