

# Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

## New Developments in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

### Autoren

N. Reinmuth<sup>1</sup>, A. Gröschel<sup>2</sup>, M. Reck<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> LungenClinic, Onkologischer Schwerpunkt, Großhansdorf

<sup>2</sup> Ambulantes Aachener Zentrum für Lungenheilkunde, Luisenhospital, Aachen

eingereicht 19.8.2013  
akzeptiert nach Revision  
28.8.2013

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344793>  
Pneumologie 2013; 67: 634–638  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med.

Niels Reinmuth

LungenClinic  
Onkologischer Schwerpunkt  
Wöhrendamm 80  
22927 Großhansdorf  
N.Reinmuth@lungenclinic.de

### Zusammenfassung

Vom 30.5 bis 3.6.2013 fand das Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) statt. Wie immer wurden neue Ideen, Therapieansätze und klinische Studien präsentiert und intensiv diskutiert. Einige neue Entwicklungen bei der Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) sollen hier kurz vorgestellt werden.

### Testung auf molekulare Marker

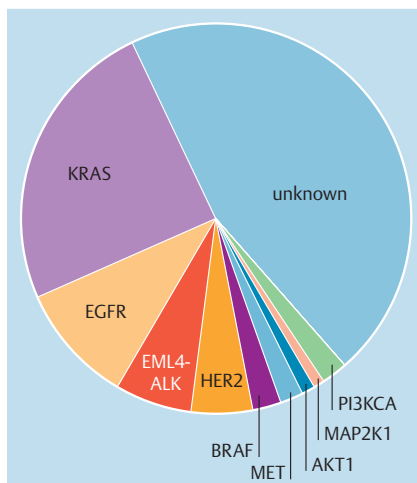
Die meisten Fachgesellschaften empfehlen die Testung von Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC auf das Vorliegen von aktivierenden EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen in Tumorzellen. Aufgrund der höheren Prävalenz soll diese Testung zumindest bei allen Patienten mit nicht-squamösem Lungenkarzinom durchgeführt werden und zwar idealerweise vor Therapiebeginn. Bisher wird hierfür Tumorgewebe benötigt, das durch genügend intakte Tumorzellen und eine nicht zu starke „Verdünnung“ durch stromale Zellen charakterisiert sein sollte. Aktuelle Studien untersuchen die Möglichkeit, auch zirkulierende Tumorzellen oder zirkulierende Tumor-DNA im peripheren Blut zur Testung auf aktivierende EGFR-Mutationen zu verwenden. In einer Biomarker-Untersuchung der FASTACT-Studie (Erstlinienchemotherapie mit oder ohne interkalierte EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Gabe bei asiatischen Patienten) wurde eine Analyse auf aktivierende EGFR-Mutationen sowohl aus Tumorgewebe als auch aus dem Plasma der Studienpatienten durchgeführt [1]. Von insgesamt 451 eingeschlossenen Studienpatienten konnten bei 224 Patienten beide Mutationsanalysen durchgeführt werden (Gewebetestung: EGFR-Mutationen bei 99 Patienten; EGFR-Wildtyp bei 135 Patienten). Die Testung im Plasma zeigte eine Übereinstimmung mit der Gewebetestung

### Abstract

In early June the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) took place. Several new hypotheses, therapy approaches and clinical studies were presented and intensively discussed. Some new developments in treatment of non-small cell lung cancer will be briefly discussed in this article.

in 88% der Proben bei einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 96%. Das progressionsfreie und Gesamtüberleben war bei Patienten mit aus dem Plasma nachgewiesener EGFR-Mutation signifikant verbessert, wenn sie mit interkalierter TKI-Gabe zusätzlich zur Chemotherapie behandelt wurden [1]. Ob sich EGFR-Mutationsanalysen aus dem peripheren Blut als gute Alternative zur Gewebetestung etablieren, bleibt aktuell noch abzuwarten.

Neben EGFR-Mutationen gibt es weitere Alterationen, die als sogenannte „Driver-Mutationen“ relevante Bedeutung für das Wachstum des Lungenkarzinoms des NSCLC haben und als mögliche gezielte Therapieansätze geeignet sind. So sollten Patienten mit EGFR-Wildtyp auch auf das Vorliegen einer EML4-ALK-Fusion getestet werden [2]. Im Herbst 2012 wurde zur Therapie von NSCLC-Patienten mit nachgewiesener ALK-Aktivierung (zumeist durch Nachweis einer EML4-ALK-Translokation) nach Erstlinientherapie der TKI Crizotinib zugelassen. Als weitere „Driver-Mutationen“ gelten Mutationen von k-ras, BRAF, ROS1 und RET (Abb. 1) [3]. Für einige dieser Zielstrukturen wurden bereits erste selektive Therapieansätze entwickelt, die derzeit in klinischen Studien geprüft werden und in ersten Auswertungen hohe Ansprechraten gezeigt haben, wie z.B. Dabrafenib bei Vorliegen einer spezifischen BRAF-Mutation [4,5]. Die Prävalenz der „Driver-Mutationen“ ist häufig gering (z.B. 2% aller Adenokar-



**Abb. 1** Driver-Mutationen bei pulmonalen Adenokarzinomen. Bei pulmonalen Adenokarzinomen wurden eine Reihe charakteristischer genetischer Veränderungen detektiert, die als Driver-Mutationen Bedeutung für Tumorentwicklung und -progression haben und als mögliche Therapie-targets geeignet sein können. Entnommen aus [3].

zinome), kann aber durch klinische und histologisch definierte Präselektion gesteigert werden [6]. Insgesamt zeichnet sich daher die klare Tendenz ab, Lungenkarzinome zunehmend nach molekularen Veränderungen zu untersuchen und Therapieansätze danach auszurichten. Dabei werden nicht nur bei Adenokarzinomen, sondern auch bei anderen histologischen Subgruppen „Driver-Mutationen“ gefunden, die sich auch je nach histologischem Subtyp unterscheiden können.

Zwei Präsentationen auf dem diesjährigen ASCO-Kongress zeigten, dass eine systematische und umfassende Testung von NSCLC-Patienten möglich ist, eine bessere Therapieauswahl erlaubt und dies auch zu deutlich verbessertem Überleben führen kann. In einem französischen, staatlich unterstützten Ansatz wurden landesweit in nur 8 Monaten 10.000 NSCLC-Patienten auf das Vorliegen mehrerer Biomarker untersucht (EGFR-Mutation, ALK-Fusionsgene, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA) (Tab. 1). Dabei wurden Doppelmutationen nur bei 0,9% der Tumoren gefunden [7]. In einem weiteren, amerikanischen Projekt (Lung Cancer Mutation Consortium) wurden seit 2009 Biomarkerdaten von über 1000 Patienten aus 14 Zentren zusammengeführt und ausgewertet [8]. Das Überleben von Patienten mit „Driver-Mutationen“ (n=264), die eine zielgerichtete Therapie erhielten, war signifikant besser als 313 Patienten ohne „Driver-Mutationen“ (medianes Überleben von 3,5 Jahre versus 2,1 Jahre;  $p < 0,0001$ ). Interessanterweise war das Überleben von Patienten mit „Driver-Mutationen“ aber ohne zielgerichtete Therapie ähnlich (2,4 Jahre) wie bei 361 Patienten ohne „Driver-Mutationen“. Dies ist damit die erste Studie, die einen Überlebensgewinn für die zunehmende Therapiestratifizierung, basierend auf molekularen Markern in einem breiten NSCLC-Gesamtkollektiv, zeigt. Zukünftige Studien sollten Fragen nach der am besten geeigneten Testmethode und geeigneten Untersuchungsmaterialien (z.B. histologische oder zytologische Präparate, zirkulierende DNA oder zirkulierende Tumorzellen) adressieren.

## Vakzin-Therapie beim NSCLC

Verschiedene Ansätze bezüglich einer Sensibilisierung der körpereigenen Immunabwehr gegenüber Tumorzellen werden auch beim NSCLC verfolgt. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist eine effektive Präsentation eines Tumorantigens durch Antigen-präsentierende Zellen (wie dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten), um tumorspezifische T-Zellen zu stimulie-

**Tab. 1** Biomarkeranalysen aus dem französischen Biomarkerprojekt [7]. HER2: EGFR2; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; ALK: Anaplastic lymphoma kinase.

Analyse von Biomarkern	Prozent	Nieraucher	Raucher
gesamt 911 Patienten	100 %		
aktivierende EGFR-Mutationen	9,5 %	33,2 %	4,2 %
Resistenz-vermittelnde EGFR-Mutationen	0,5 %	3,1 %	0,3 %
HER2-Mutationen	0,9 %	3,8 %	0,2 %
Kras-Mutationen	27 %	9,6 %	31,7 %
BRAF-Mutationen	1,7 %	1,8 %	1,6 %
PI3K-Mutationen	2,6 %	3,6 %	1,7 %
ALK-Rearrangement	3,7 %	9,7 %	3,5 %
negativ/andere	53,8 %	35,2 %	56,8 %

ren [9]. Als Tumorantigene könnten vom Tumor überexprimierte, mutierte oder ekto exprimerte Proteine geeignet sein. Dieses komplexe Thema wird in einer späteren Ausgabe in dieser Zeitschrift erneut aufgegriffen werden. Als mögliches Tumorantigen könnte das Protein Mucin-1 (MUC-1) geeignet sein, das normalerweise auf sekretorischen Epithelzellen präsent ist und für die zelluläre Adhäsion durch Bindung an ICAM-1 bedeutsam ist. Bei NSCLC-Tumorzellen ist MUC-1 häufig überexprimiert und weist durch aberrante Glykosylierung eine andere Proteinstruktur aus. L-BLP25 ist ein synthetisches Vakzin gegen MUC-1, das aus 20-Aminosäuren besteht. In liposomaler Form führte L-BLP25 zusammen mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid als Immunadjuvanz zu messbarer anti-MUC-1 T-Zell-Proliferation und Bildung von anti-MUC-1-Antikörpern. In einer früheren Phase-II-Studie mit 171 Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC führte eine Vakzinierung mit L-BLP25 zu verlängertem Gesamtüberleben (Median 17,2 versus 13 Monate;  $p = 0,085$ ), wobei Patienten mit Stadium-IIIB-Tumoren den größten Nutzen hatten (Median 30,6 versus 13,3 Monate;  $p = 0,07$ ) [10].

Nun wurde eine Phase-III-Studie mit 1513 Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III (38,2% im Stadium IIIA und 61,3% im Stadium IIIB) vorgestellt [11]. Nach Primärtherapie mit (in 65% simultaner und in 35% sequenzieller) Radiochemotherapie erhielten die Patienten mit stabiler Tumorerkrankung L-BLP25 oder Placebo wöchentlich über 8 Wochen, anschließend in 6-wöchigen Abständen bis zum Krankheitsprogress. Bei der Erstgabe von L-BLP25 wurde zusätzlich Cyclophosphamid verabreicht. Die Vakzinierung mit L-BLP25 wurde gut toleriert. Das mediane Gesamtüberleben konnte nicht signifikant verlängert werden (25,6 versus 22,3 Monate;  $p = 0,123$ ). Dieser Unterschied war in einer Subgruppenanalyse für Patienten mit L-BLP25-Vakzinierung nach simultaner Radiochemotherapie signifikant (medianes Überleben von 30,8 versus 20,6 Monaten;  $p = 0,016$ ). Das Ergebnis der Studie ist aktuell schwierig zu beurteilen. Möglicherweise werden durch eine simultane Radiochemotherapie im Vergleich zur sequenziellen Therapie unterschiedliche immunologische Effekte ausgelöst, die allerdings weiter erforscht werden müssen.

## Anaplastische Lymphomkinase

In 2007 wurde erstmals ein Fusionsgen aus der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) Tyrosinkinase und dem Protein EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) beschrieben, welches bei 3–7% aller NSCLC und bevorzugt bei jüngeren

Patienten und Nierauchern detektiert werden kann [2]. In einer Phase-III-Studie (Profile 1007) zeigte sich im Vergleich zu einer Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für Patienten mit Crizotinib (7,7 versus 3,0 Monate;  $p < 0,0001$ ) [12]. Wie auch bei der Therapie von Tumoren mit nachgewiesener EGFR-Mutation mit TKIs, so kommt es unter längerer Behandlung mit Crizotinib nach initialem Ansprechen häufig doch zu einem Tumorprogress. Neben der Evaluation von Resistenzmechanismen werden neue ALK-Inhibitoren entwickelt, die eine verbesserte Wirksamkeit zeigen sollen. Der TKI LDK378 ist ein ALK-Inhibitor, der in präklinischen Modellen eine ca. 20-fach erhöhte Affinität zum ALK-Rezeptor zeigte. In einer multizentrischen Phase-I-Studie bei 131 fortgeschrittenen ALK-positiven Tumoren wurden zunächst 59 Patienten dosiseskaliert und anschließend weitere 72 Patienten mit der maximal tolerierten Dosis (MTD) von 750 mg/Tag behandelt [13]. Es wurden sowohl Crizotinib vorbehandelte wie auch ALK-TKI-naïve Patienten eingeschlossen. Bei 88 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC und einer Therapie mit 400–750 mg/Tag LDK378 wurde eine Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von 58% beobachtet bei einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 8,6 Monaten. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen mit Übelkeit (72%), Diarrhoe (69%), Erbrechen (50%) und Fatigue (31%) als häufigste Toxizitäten. Als häufigste Grad-3/4-Toxizitäten wurden ALT- (12%), AST-Erhöhen (6%) und Diarrhoe (7%) registriert. Interessanterweise war das Ansprechen von Crizotinib-resistenten NSCLC mit 45/79 (59%) vergleichbar mit derjenigen bei Crizotinib naiven Patienten (21/35; 62%). Zudem zeigte die Therapie mit LDK378 auch bei Tumoren mit einer definierten ALK-Mutation ein gutes Ansprechen, die bisher als möglicher Resistenzmechanismus für Crizotinib galten [13]. Es muss abgewartet werden, ob sich diese beeindruckende Wirksamkeit gerade auch bei Crizotinib-vorbehandelten NSCLC-Patienten in Folgestudien bestätigen lässt, die weitere Fragen nach der besten Therapiesequenz aufwerfen würde.

Ein weiterer, hoch selektiver ALK-Inhibitor der zweiten Generation ist CH5424802, für den Ergebnisse aus einer Phase I/II bei 58 ALK-positiven NSCLC vorgestellt wurden [14]. Bei insgesamt 43 ausgewerteten Patienten, die bisher keine anti-ALK-Therapie erhalten hatten, lag die Ansprechrate bei 93,5% einschließlich zwei kompletter Remissionen. Zum Zeitpunkt der Auswertung erhielten 47/58 Patienten nach einer mittleren Behandlungszeit von 10,3 Monate weiterhin die Therapie mit CH5424802. Auch dieser Inhibitor wurde gut vertragen mit Geschmackstörungen, „Rash“, erhöhten Leberenzymen und Bilirubin sowie Konstipation als häufigste Nebenwirkungen, die zumeist mild ausgeprägt waren (CTC Grad 1/2) [14].

### Stratifizierte Chemotherapie nach ERCC1-Bestimmung

Bei der Suche nach möglichen prädiktiven Markern für das Ansprechen auf eine Platin-haltige Chemotherapie erlangte die Expression von ERCC1 (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1) große Aufmerksamkeit. ERCC1 hat große Bedeutung bei einer Reihe von DNA-Reparatur-Mechanismen [15]. In einer retrospektiven Analyse einer Phase-III-Studie zur Bedeutung einer adjuvanten Platin-haltigen Chemotherapie (IALT-bio) bei 867 Patienten mit rezidiertem NSCLC zeigten chemotherapierte Patienten mit immunhistochemisch negativer ERCC1-Expression im Gegensatz

zu Patienten mit erhöhter Expression ein verbessertes Überleben im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Nachsorge [16].

Eine prospektive Phase-III-Studie randomisierte 275 Patienten mit fortgeschrittenem, unbehandeltem NSCLC nach Messung der Protein-Expression von ERCC1 und RRM1 für eine Standardtherapie mit Carboplatin und Gemcitabine oder für eine stratifizierte Chemotherapie: Je nach ERCC1/RRM1-Expression erhielten stratifizierte Patienten eine Therapie mit Carboplatin und Gemcitabine (niedrige ERCC1- und RRM1-Level), Carboplatin und Docetaxel (hohe RRM1- und niedrige ERCC1-Level), Gemcitabin und Docetaxel (niedrige RRM1- und hohe ERCC1-Level) oder Docetaxel und Vinorelbin (hohe ERCC1- und RRM1-Level) [17]. Das mediane progressionsfreie Überleben war im stratifizierten Therapiearm mit 6,1 versus 6,9 Monate nicht dem Standard-Therapiearm überlegen ( $p = 0,18$ ). Das Gesamtüberleben war ebenfalls nicht signifikant verschieden (11,3 versus 11,3 Monate). Neben der Demonstration der Machbarkeit eines solchen stratifizierten Therapieansatzes muss diese Studie jedoch als negativ gewertet werden. Interessanterweise hatten Patienten, die für eine Therapie mit Carboplatin und Gemcitabine stratifiziert wurden, ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben wie Patienten, die die gleiche Therapie im Kontrollarm erhielten (5,0 versus 8,1 Monate;  $p = 0,018$ ). Dieses überraschende Ergebnis könnte durch einen methodischen Fehler erklärt werden. Das ERCC1-Gen enthält 10 Exone, die mindestens 4 verschiedene Isoformen kodieren. Die Bedeutung der einzelnen Isoformen bleibt größtenteils bisher unbekannt. Allerdings scheinen nicht alle Isoformen auch funktionell aktiv zu sein [18]. Alle Antikörper, die derzeit zur Diagnostik von ERCC1 verfügbar sind, erkennen mehrere und daher teilweise auch nicht relevante Isoformen für ERCC1. Eine wiederholte Analyse der Gewebeproben der IALTbio-Studie von der gleichen Arbeitsgruppe der Erstpublikation mit dem gleichen Antikörper (monoklonaler anti-ERCC1 Antikörper Ab-2, Klon 8F1) zeigte zwar eine im Median ähnliche ERCC1-Expression, aber eine verschiedene Expression bei 36% der Proben, die zu unterschiedlicher Bewertung als „positiv“ oder „negativ“ führte. Der vormals gezeigte prädiktive Wert für ERCC1-Expression auf den Nutzen einer Platin-haltigen adjuvanten Chemotherapie ließ sich nicht reproduzieren [18]. Zusammenfassend scheint daher eine valide immunhistochemische Bestimmung von funktionellem ERCC1 aktuell nicht möglich. Zudem gibt es Hinweise auf alternative Mechanismen einer Resistenz gegenüber Platin-haltiger Chemotherapie [15]. Die ERCC1-Bestimmung bei der Therapieplanung des NSCLC als Hinweis auf eine mögliche Platin-Resistenz kann derzeit nicht befürwortet werden und sollte in der klinischen Praxis nicht erfolgen.

### Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren beim NSCLC

Die Bedeutung der Tumor-Angiogenese ist für die Entstehung, Progression und Metastasierung maligner solider Tumoren einschließlich des NSCLC allgemein anerkannt. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von klein-molekularen Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (multi-TKIs) in klinischen Studien evaluiert, die im Vergleich zu Bevacizumab ein breiteres Wirkungsmuster haben und mehrere, verschiedene angiogene Rezeptoren blockieren. Bisher konnte in Phase-III-Studien allerdings kein Multi-TKI in Addition zur Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreichen. In einer Metaanalyse von 15 ausgewählten Phase-II/III-Studien über verschiedene Multi-TKIs als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie bei 8854 Patienten wur-

de ein signifikant verbessertes PFS (HR=0,824;  $p<0,001$ ) und erhöhte Ansprechrate (OR=1,27;  $p<0,0001$ ) bei allerdings nicht signifikant verbessertem Gesamtüberleben (HR=0,962;  $p=0,157$ ) errechnet [19].

Nintedanib ist ein oraler Multi-TKI, der die Rezeptoren VEGFR1–3 sowie von PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$  und FGFR1–3 lang anhaltend blockiert [20]. Möglicherweise ist diese breite Hemmung von angiogenen Rezeptoren wie auch FGFR ein Vorteil dieser Substanz, um eine Induktion von Resistenzmechanismen zumindest zu verzögern. Eine Phase-III-Studie mit Patienten mit nicht-squamösem NSCLC bei Progress nach Erstlinientherapie zur Kombination von Pemetrexed mit Nintedanib oder Placebo wurde nach 713 eingeschlossenen Patienten (geplant waren 1116) vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt (Verbesserung des PFS) nicht mehr erreichbar schien. Nach vollständiger Analyse der vorhandenen Daten einschließlich einer unabhängigen Evaluation der radiologischen Befunde zeigte sich doch eine signifikante Verbesserung des PFS (4,4 versus 3,6 Monate,  $p=0,0435$ ) [21].

Eine weitere Phase-III-Studie wurde zur Kombination mit Nintedanib mit Docetaxel vorgestellt [22]. 1314 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits eine Vortherapie erhalten hatten, erhielten entweder Docetaxel und Nintedanib ( $n=655$ ) oder Docetaxel und Placebo ( $n=659$ ). Das Toxizitätsprofil war für die Therapiekombination gut beherrschbar mit Diarrhoe (42,3% mit Nintedanib versus 21,8% unter Placebo; Grade  $\geq 3$ : 6,6% versus 2,6%) und Erhöhung der Leberwerte (hier gemessen die GPT: 28,5% versus 8,4%; Grade  $\geq 3$ : 7,8 versus 0,9%) als häufigste Nebenwirkungen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von schwerwiegenden Blutungen oder Blutdruckentgleisungen. Der primäre Endpunkt Verbesserung des PFS war signifikant positiv (Median 3,4 versus 2,7 Monate;  $p=0,0019$ ) unabhängig von der Histologie (Plattenepithelkarzinom  $p=0,02$ ; Adenokarzinom  $p=0,02$ ). In der gesamten Patientenpopulation war kein signifikanter Überlebensvorteil messbar, es gab lediglich einen Trend zugunsten der Kombination mit Nintedanib (Median 10,1 versus 9,1 Monate;  $p=0,272$ ). In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte die Kombination mit Docetaxel und Nintedanib allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit Adenokarzinomen (Median 12,6 versus 10,3 Monate;  $p=0,0359$ ). Von diesen Patienten hatten diejenigen den größten Überlebensgewinn, die bereits innerhalb von 9 Monaten nach Beginn der Erstlinientherapie eine Progression erlitten hatten (Median 10,9 versus 7,9 Monate;  $p=0,0073$ ) [22].

Diese Studie ist in mehrfacher Hinsicht interessant: Sie ist die erste Phase-III-Studie, die einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie mit einem Multi-TKI für die Subgruppe der Patienten mit Adenokarzinomen zeigt. Zudem wirft sie die Frage auf, ob die prognostisch als sehr ungünstig eingestufte Subgruppe der therapierefraktären Patienten (Progress innerhalb 9 Monaten nach Beginn der Erstlinien-Therapie) von einer Therapieeskalation wie beispielsweise durch Kombination mit Nintedanib profitieren könnte. Schließlich lässt die Studie auch einen Nutzen einer anti-angiogenen Therapie über die Erstlinien-Therapie hinaus vermuten. Ähnlich wie die im letzten Jahr vorgestellte Studie beim kolorektalen Karzinom könnten auch Patienten mit nicht-squamösem NSCLC von einer längeren, über den Progress hinaus sich erstreckenden anti-angiogenen Therapie profitieren, was für Bevacizumab derzeit in einer Phase-III-Studie untersucht wird.

## Erlotinib bei unselektionierten NSCLC Patienten



Für Erlotinib konnte in der Zweit- oder Drittlinie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo auch für NSCLC-Patienten ohne EGFR-Mutation gezeigt werden, worauf die Zulassung dieses Medikaments zur Behandlung des NSCLC nach mindestens einer vorausgegangenen Chemotherapie erteilt wurde [23].

Bereits im letzten Jahr wurde auf dem ASCO-Kongress eine Studie vorgestellt, bei der das progressionsfreie Überleben (als sekundärer Endpunkt) bei einer Zweitlinientherapie mit Erlotinib von derjenigen nach einer Behandlung mit Docetaxel bei insgesamt 218 EGFR-Wildtyp-Patienten signifikant verschieden war [24]. Trotz einiger methodischer Unklarheiten (Veränderung des Studiendesigns bei laufender Studie), einer gewissen Heterogenität der beiden Therapiegruppen, einer überdurchschnittlich hohen Ansprechrate auf Docetaxel und der (derzeit noch bestehenden) Unkenntnis über den primären Endpunkt (Gesamtüberleben) warf diese Studie Fragen über den Stellenwert von Erlotinib bei Wildtyp-Patienten im Vergleich zu einer Chemotherapie auf.

In diesem Jahr wurde eine japanische Phase-III-Studie mit Erlotinib versus Docetaxel als Zweit- oder Drittlinientherapie bei 301 Patienten mit NSCLC und bekanntem EGFR-Status präsentiert [25]. Bei EGFR-Wildtyp-Tumoren war unter Docetaxel das progressionsfreie Überleben signifikant länger (2,9 versus 1,3 Monate;  $p=0,013$ ), allerdings war dieser Unterschied im Gesamtüberleben nicht mehr nachweisbar (9,2 versus 9,0 Monate;  $p=0,914$ ). Eine weitere Phase-III-Studie zeigte nach Stratifikation mit Hilfe eines kommerziellen Tests mit massenspektrometrischer Analyse von Serumproteinen (VeriStrat; die genaue Signatur ist unbekannt) bei insgesamt 285 Patienten mit Stadium IIIB/IV NSCLC bei Progress nach Erstlinientherapie für Patienten mit „schlechtem“ VeriStrat-Score ein signifikant besseres Überleben nach einer Therapie mit Docetaxel als nach einer Zweitlinienbehandlung mit Erlotinib (Median 6,4 versus 3,0 Monate;  $p=0,015$ ) [26]. Patienten mit „gutem“ VeriStrat-Score hatten ein vergleichbares Gesamtüberleben (Median 10,5 und 10,4 Monate;  $p=0,616$ ). Zusammenfassend scheint es eine Patientengruppe zu geben, die von einer Zweitlinientherapie mit Docetaxel mehr profitiert als von Erlotinib. Allerdings sind im klinischen Alltag auch unterschiedliche Toxizitätsprofile bei der Wahl der Therapie wichtig.

## Chemotherapie beim älteren Patienten



In einer deutschen multizentrischen Studie wurden 251 Patienten  $\geq 65$  Jahre mit nicht-quamösem NSCLC im Stadium IIIB/IV für eine Therapie aus Pemetrexed und Bevacizumab mit Carboplatin randomisiert über 4–6 Zyklen [27]. Anschließend wurde bei 51,9% (Carboplatin-haltiger Arm) und 39,0% (Kontrollarm) der Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Bevacizumab oder Bevacizumab alleine gegeben. Das mediane PFS war als primärer Endpunkt im Carboplatin-haltigen Therapiearm signifikant verbessert (6,8 versus 4,8 Monate;  $p=0,04$ ). Ebenso war das Ansprechen unter Platin-haltiger Therapie besser (44,4% versus 31,4%;  $p=0,0343$ ) und das Gesamtüberleben länger (15,2 versus 11,6 Monate;  $p=0,21$ ). Interessanterweise waren Grad-3/4-Toxizitäten in beiden Therapiearmen vergleichbar (64,4% und 65,4%). Diese Studie unterstreicht bisher publizierte Daten beispielsweise von Quoix und Kollegen, dass bei geeigneten Patienten eine Platin-haltige Chemotherapie (hier in zusätzlicher Kom-



bination mit Bevacizumab) auch bei höherem Alter mit akzeptabler Verträglichkeit möglich ist und zu verbessertem Überleben führen kann [28]. Einschränkend muss allerdings in der aktuellen Studie das niedrige Einschlussalter von  $\geq 65$  Jahren zur Definition des „älteren Patienten“ kritisch gesehen werden. So lag das mediane Alter der Studienpatienten mit 71 bzw. 72 Jahren nur unwesentlich höher als das mediane Alter bei einem unselektierten Patientenkollektiv (ungefähr 68–70 Jahre).

## Schlussfolgerungen

Es zeigt sich die zunehmende Komplexität und Heterogenität bei der Therapieplanung für Patienten mit NSCLC, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium. Die molekulare Diversifikation nimmt zu und erlaubt stratifizierte Therapieansätze mit im Vergleich zur Standardchemotherapie besserem Erfolg, der sich auch in der klinischen Praxis beobachten lässt. Neue Substanzen mit verbessertem Wirkungsprofil gegen identifizierte Strukturen lassen eine weitere Verbesserung des Therapieerfolges erwarten. Charakteristisch für diese Patienten ist die zunehmende Notwendigkeit von Gewebeanalysen auch nach Progression unter einer Therapie mit klein-molekularen Inhibitoren. Zudem gibt es neuartige Therapieansätze wie beispielsweise mit immunmodulatorischen Substanzen, die eine weitere Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten erhoffen lassen.

## Interessenkonflikt

N. Reinmuth erhielt Honoraria von Hoffmann-La Roche, Lilly, Boehringer, Otsuka. M. Reck erhielt Honoraria von Hoffmann-La Roche, Lilly, Pfizer, BMS, Daiichi-Sankyo, AstraZeneca. A. Gröschel erhielt Honoraria von Lilly, Hoffmann-La Roche, Boehringer, Bristol-Myers Squibb.

## Literatur

- Mok TSK, Wu YL, Lee JS et al. Detection of EGFR-activating mutations from plasma DNA as a potent predictor of survival outcomes in FASTACT 2: A randomized phase III study on intercalated combination of erlotinib (E) and chemotherapy (C). *J Clin Oncol* 2013; 31: 8021 abstr
- Groschel A, Warth A, Reinmuth N. [Crizotinib – molecular therapy for lung cancer]. *Pneumologie* 2013; 67: 205–208
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 175–180
- Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol* 2012; 30: 7508 abstr
- Planchard D, Mazieres J, Riely GJ et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8009 abstr
- Drilon AE, Wang L, Hasanovic A et al. Screening for RET and ROS1 fusions in an enriched cohort of pan-negative never-smokers with advanced lung adenocarcinomas to identify patients for treatment in targeted therapy trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8067 abstr
- Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2013; 31: 8000 abstr
- Johnson BE, Kris MG, Berry LD et al. A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 2013; 31: 8019 abstr
- De Pas T, Giovannini M, Rescigno M et al. Vaccines in non-small cell lung cancer: rationale, combination strategies and update on clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 432–443
- Butts C, Murray N, Maksymiuk A et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6674–6681
- Butts CA, Socinski MA, Mitchell P et al. START: A phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 7500 abstr
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (Profile 1007). *Ann Oncol* 2012; 23: LBA1\_PR
- Shaw AT, Mehra R, Kim D-W et al. Clinical activity of the ALK inhibitor LDK378 in advanced, ALK-positive NSCLC. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8010 abstr
- Nakagawa K, Kiura K, Nishio M et al. A phase I/II study with a highly selective ALK inhibitor CH5424802 in ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Updated safety and efficacy results from AF-001JP. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8033 abstr
- Besse B, Olaussen KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1050–1060
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983–991
- Bepler G, Williams CC, Schell MJ et al. Molecular analysis-directed, international, phase III trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8001 abstr
- Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1101–1110
- Liang W, Zhang L. Multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8089 abstr
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: triple angiokine inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008; 68: 4774–4782
- Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN et al. Lume-lung 2: A multicenter, randomized, double-blind, phase III study of nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 8034 abstr
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: LBA8011
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132
- Garassino MC, Martelli O, Bettini A et al. TAILOR: A phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR. *J Clin Oncol* 2012; 30: LBA7501
- Okano Y, Ando M, Asami K et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2013; 31: 8006 abstr
- Lazzari C, Novello S, Barni S et al. Randomized proteomic stratified phase III study of second-line erlotinib (E) versus chemotherapy (CT) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (PROSE). *J Clin Oncol* 2013; 31: LBA8005 abstr
- Schuette W, Nagel S, Schneider C-P et al. 65 plus: A randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab, and carboplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2013; 31: 8013 abstr
- Quoix E, Zalzman G, Oster JP et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088