© Psnoiret / Dreamstime

Jährlich erkranken rund 4800 Personen in der Schweiz an Lungenkrebs.

Europäischer Lungenkrebskongress 2023

Immuntherapie Der Europäische Lungenkrebskongress (ELCC 2023) hat dieses Jahr mit über 3000 Teilnehmenden verschiedener Fachdisziplinen in Kopenhagen stattgefunden. Nachfolgend werden drei für den klinischen Alltag relevante Krankheitssituationen diskutiert.

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild, Dr. Laetitia Mauti

Immuntherapie beim metastasierten NSCLC

Aktualisierte Daten aus den Studien EMPOWER-Lung 1 [1] und EMPOWER-Lung 3 [2] bestätigen eine dauerhafte Wirksamkeit des Anti-PD-1-Antikörpers Cemiplimab beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. In der EMPOWER-Lung 1 Phase 3 Studie wurde bei Patienten mit einem metastasierten NSCLC ohne genomische Treiberalteration und einer PD-L1-Expression von mindestens 50% die Wirkung von Cemiplimab als Monotherapie gegenüber einer Chemotherapie untersucht [1]. Am ELCC 2023 wurden nun Daten aus einer Post-hoc-Analyse bei Patienten mit Hirnmetastasen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses asymptomatisch und adäquat behandelt klinisch stabil waren, vorgestellt [3]. Das mediane Gesamtüberleben bei mit Cemiplimab behandelten Patienten war signifikant länger. Unter Cemiplimab kam es zudem zu einer niedrigeren Rate an zerebraler Tumorprogression und es traten weniger behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf. Obwohl die Zahl der Patienten (n=69) mit Hirnmetastasen, die in die EMPOWER-Lung-1-Studie eingeschlossen wurden, gering ist, stimmen die Wirksamkeitsdaten mit denen überein, die in einer gepoolten Analyse von Pembrolizumab bei Patienten mit hoch PD-L1-positivem NSCLC und Hirnmetastasen gezeigt wurden [4]. Zusammen unterstützen diese Daten den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Hirnmetastasen und zeigen, dass stabile Hirnmetastasen kein Grund sein sollten, Patienten von einer Immuntherapie auszuschliessen.

Für Sie zusammengefasst vom:

ELCC-Kongress | 29.03.-01.04.2023 | Kopenhagen

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Eine zweite Präsentation beim ELCC zeigte positive Daten aus einer längeren Nachbeobachtung der Studie EMPOWER-Lung 3 bei Patienten mit NSCLC und beliebiger PD-L1-Expression [2]. Die Studie bestätigte den anhaltenden Überlebensvorteils durch eine Kombination von Cemiplimab mit einer Chemotherapie (medianes Überleben 21.1 Monate) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (medianes Überleben 12.9 Monate) [5]. Cemiplimab ist der dritte in der Schweiz zugelassene Anti-PD-(L)1 Inhibitor für die Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC.

Immuntherapie-Resistenz beim metastasierten NSCLC

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich beim metastasierten NSCLC entweder in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie als Standard in der ersten Therapielinie etabliert. Mechanismen, die zu einer Resistenz gegenüber der Immuntherapie führen sowie wirksame Therapien in der nachfolgenden Therapielinie sind bisher zu wenig bekannt. Als mögliches therapeutisches Vorgehen wird die Ergänzung der Immuntherapie mit einem Multikinase-Inhibitor angesehen. Cabozantinib ist ein solcher Multikinase-Inhibitor. Beim Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 wurden vielversprechende Daten aus der COSMIC-021 Studie für die Kombination von Cabozantinib mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab als Drittlinientherapie (inkl. Vorbehandlung mit Immuntherapie) beim metastasierten NSCLC gezeigt [6]. Basierend auf dieser Studie wurde die randomisierte Phase-3-Studie CONTACT-01 durchgeführt, deren Ergebnisse beim ELCC präsentiert wurden [7]. In dieser Studie wurden 346 Patienten mit metastasiertem NSCLC, die nach oder unter einer Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer Platin-basierten Chemotherapie progredient waren, eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Therapie mit Docetaxel oder einer Kombination bestehend aus Cabozantinib und Atezolizumab randomisiert. Das mediane Gesamtüberleben konnte durch die Kombination von Cabozantinib plus Atezolizumab nicht verbessert werden. Auch das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate waren in beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. Diese negativen Resultate sind enttäuschend. Sie führen uns einmal mehr vor Augen, dass ermutigende Ergebnisse aus explorativen Phase-2-Studien immer in randomisierten Studien bestätigt werden müssen. Die Überwindung von Resistenzmechanismen gegen Immuntherapien ist nach wie vor eine grosse Herausforderung beim fortgeschrittenen NSCLC.

KRAS G12C-Mutation beim metastasierten NSCLC

Eine KRAS-Mutation kommt bei rund 25% aller Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge vor. Die häufigste KRAS-Mutation ist die Punktmutation G12C. Verschiedene spezifische KRAS-G12C-Inhibitoren sind derzeit in klinischer Prüfung – Sotorasib ist der erste zugelassene spezifische Inhibitor. In der randomisierten Phase 3 Studie CodeBreak200 zeigte die palliative Zweitlinientherapie mit Sotorasib gegenüber Docetaxel einen kleinen, aber signifikanten PFS-Vorteil, bei ebenfalls höherer Ansprechrate aber gleichem Gesamtüberleben [8]. Am ELCC 2023 wurden die Daten zur Lebensqualität und die Analyse der von Patienten geschilderten Symptomlast (patient-reported outcome measures, PROMS) berichtet [9]. Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurden, litten häufiger und stärker unter Symptomen als diejenigen, die mit Sotorasib behandelt wurden, was sich negativ auf ihr tägliches Leben auswirkte.

In einer Analyse von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom mit einer KRAS-G12C-Mutation, die nicht innerhalb einer Studie behandelt wurden, sondern Sotorasib über ein Programm der Firma (early access program) erhielten, wurde die Wirksamkeit der Substanz bestätigt [10]. Solche Analysen sind von Bedeutung, da sie den klinischen Alltag besser abbilden als klinische Studien mit engen Ein- oder Ausschlusskriterien. Aufgrund dieser Daten ist Sotorasib der neue Therapiestandard bei Patienten mit metastasiertem KRAS-G12C-mutierten NSCLC nach Progress unter Platin-basierter Chemotherapie und Immuntherapie.

Adagrasib ist ein anderer spezifischer Inhibitor von KRAS-G12C, dessen Effekt in der Phase 1/2 Studie KRYSTAL-1 gezeigt wurde [11]. Eine beim ELCC 2023 gezeigte Analyse aus dieser Studie deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Clearance der Mutationsallelfrequenz und dem Ansprechen hin [12]. Diese Analyse zeigt den Stellenwert der Bestimmung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA), die bei verschiedenen anderen Therapien ebenfalls als möglicher Faktor für die Beurteilung des Therapieansprechens untersucht wird.

Neoadjuvante Immuntherapie beim resektablen NSCLC

Die randomisierte Phase-3-Studie CheckMate 816 hat den Nutzen einer neoadjuvanten Chemo-Immuntherapie belegt [13]. Am ELCC 2023 wurden die Daten einer explorativen Analyse der CheckMate 816 Studie gezeigt, in der sich nach medianer Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten eine Verbesserung des 3-Jahres Ereignis-freien Überleben (EFS) von 43 auf 57% durch die Hinzunahme von 3 Gaben Nivolumab zur neo-adjuvanten Chemotherapie zeigt. [14]. Mit dieser und anderen Studien hat sich die Immuntherapie in der neoadjuvanten Situation bei resektablem NSCLC etabliert. In der SAKK 16/18 Studie untersuchen wir zurzeit den zusätzlichen Stellenwert einer immunmodulierenden Radiotherapie in Kombination mit der Immuntherapie vor geplanter Operation.

Korrespondenz
sacha.rothschild[at]ksb.ch
laetitia.mauti[at]ksw.ch

Literatur
Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild
Chefarzt Onkologie & Hämatologie am Kantonsspital Baden. Er ist Vize-Präsident der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) sowie Titularprofessor an der Universität Basel.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html