

Fortgeschrittenes Bronchialkarzinom – SCLC und NSCLC

## Immunonkologische Strategien und zielgerichtete TKI-Therapie stetig im Vormarsch

Das Bronchialkarzinom gehört zu den Vorreitern der individualisierten Therapie aufgrund von histologischen und molekularbiologischen Erkenntnissen. Auch bei «kleinen» Entitäten mit seltenen Mutationen werden jetzt zielgerichtete Therapien geprüft, wie beispielsweise bei der RET-Fusion. Zudem werden zielgerichtete Therapien weiterhin optimiert und immunonkologische Strategien in die Behandlung integriert.

### SCLC: Checkpoint-Inhibitoren kombiniert als neue Option

Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) sprechen häufig auf die Erstlinientherapie an, haben aber nach der platinbasierten Standardchemotherapie nur begrenzte Optionen in der Zweitlinientherapie. Die Checkpoint-Blockade könnte eine davon sein, wie Ergebnisse der dreiarmigen Phase-II-Studie CheckMate 032 darlegen (1). Eingeschlossen wurden hier 216 Patienten mit progressiver Erkrankung nach wenigstens einer Erstlinientherapie, inklusive platinbasierter Chemotherapie, unabhängig von der Platinsensitivität und der PD-L1-Expression. Zwei Studienarme untersuchten Kombinationen von Ipilimumab (Yervoy®) und Nivolumab (Opdivo®) in verschiedenen Dosierungen; im dritten Studienarm erhielten Patienten eine Nivolumab-Monotherapie. Ipilimumab wurde für 4 Zyklen verabreicht, Nivolumab bis zum Krankheitsprogress. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR). Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte zwei bis drei vorangegangene Therapielinien erhalten. Nur bei bis zu einem Viertel der Patienten der drei Studienarme wurde eine PD-L-Expression  $\geq 1\%$  nachgewiesen. Die Kombinationsarme, insbesondere bei höherer Ipilimumab-Dosierung, waren der Monotherapie in Bezug auf das Ansprechen überlegen: Unter den Kombinationen sprachen 23% und 19% versus 10% unter Monotherapie an (Tabelle). Das Ansprechen war unabhängig von der PD-L1-Expression. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in den drei Studienarmen 7,7 Monate, 6,0 Monate und

4,4 Monate; die 1-Jahres-OS-Rate 43%, 35% und 33%. Zum Ende der Kaplan-Meier-Kurven bildeten sich Immuntherapie-typische Plateaus aus. Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten häufiger im Studienarm mit 1 mg/kg Nivolumab plus 3 mg/kg Ipilimumab auf (30%). «Dennoch waren die Patienten sehr motiviert, die Therapie weiter zu nehmen», sagte Scott Joseph Antonia, Moffitt Cancer Center, Tampa (USA), «und nur 11% der Patienten brachen die Therapie ab.» Die Wirksamkeitsdaten seien beeindruckend, bemerkte Antonia, und die Nebenwirkungen in der Regel mit den etablierten Sicherheitsleitlinien medizinisch handhabbar. Die Kombination von 1 mg/kg Nivolumab plus 3 mg/kg Ipilimumab wird in einer Phase-III-Studie weiter untersucht.

### NSCLC: Bevacizumab plus Chemotherapie je nach Konstellation

Die französische Phase-III-Studie ULTIMATE untersuchte, ob mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zu wöchentlichem Paclitaxel, wie es für Ovarial- und für Mammakarzinom gezeigt wurde, die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben (PFS) verbessert werden können (2). 166 Patienten mit fortgeschrittenem, nicht squamösem NSCLC erhielten 2:1-randomisiert Paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 8 + 15, q4w) plus Bevacizumab (Avastin®) (10 mg/kg, d1 + 15, q4w) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, q3w). Zum Zeitpunkt des Tumorprogresses war ein Cross-over in den anderen Studienarm erlaubt. Primärer Endpunkt war das PFS. Die Patienten waren median 59,7 Jahre alt, wobei 18,2% der Patienten im Docetaxel-Arm versus 9,0% der Patienten im Paclitaxel/Bevacizumab-Arm  $\geq 70$  Jahre alt waren. 16,4% versus 8,1% der Patienten waren Nie-Raucher, und bei 36,4% versus 46,8% der Patienten war die Diagnose  $\leq 9$  Monate vor Studieneinschluss gestellt worden. 69,3% aller Studienteil-

Tabelle:

### CheckMate 032-Studie - Ansprechen unter Nivolumab $\pm$ Ipilimumab beim fortgeschrittenen SCLC

(mod. nach Antonia et al., ASCO 2016)

	Nivolumab-1 + Ipilimumab-3 (n = 98)	Nivolumab-3 + Ipilimumab-3 (n = 61)	Nivolumab-3 + Ipilimumab-1 (n = 61)
<b>Objektive Ansprechrate, % (n/N)</b>			
<b>gesamthaft</b>	<b>10 (10/98)</b>	<b>23 (14/61)</b>	<b>19 (10/54)</b>
platin sensitiv	11 (6/55)	28 (7/25)	19 (4/21)
platin resistent	10 (3/30)	17 (4/23)	10 (2/21)
<b>Beste Ansprechrate (%)</b>			
komplettes Ansprechen	0	2	0
partielltes Ansprechen	10	21	19
Krankheitsstabilisierung	22	21	17
Fortschreiten der Erkrankung	53	38	54
unbestimmbar	12	13	11
kein Tumorassessment im Follow-up	2	5	0

nehmer wurden in der Studie in der Zweitlinie und 28,9% in der Drittlinie behandelt. Etwa ein Drittel aller Patienten hatte bereits Bevacizumab in vorangegangenen Therapielinien erhalten. Ein Ansprechen wurde signifikant häufiger unter Paclitaxel/Bevacizumab beobachtet (22,5% vs. 5,5%;  $p = 0,006$ ). Das PFS betrug median 5,4 vs. 3,9 Monate (HR = 0,62;  $p = 0,006$ ). Patienten mit vorangegangener Bevacizumab-Therapie profitierten laut Subgruppenauswertungen möglicherweise besser unter Docetaxel. Beim OS wurden im Median 9,9 Monate unter Paclitaxel/Bevacizumab versus 11,4 Monate unter Docetaxel festgestellt (HR = 1,18;  $p = 0,40$ ), allerdings nahmen 38,2% der Patienten im Docetaxel-Arm die Möglichkeit des Cross-overs wahr, wogegen nur 8,3% der Paclitaxel/Bevacizumab-randomisierten Patienten in den Docetaxel-Arm wechselten. Nebenwirkungen aller Grade traten im Paclitaxel/Bevacizumab-Arm signifikant häufiger auf als im Docetaxel-Arm (98,2% vs. 90,9%;  $p = 0,03$ ), wohingegen Grad 3/4-Nebenwirkungen häufiger unter Docetaxel beobachtet wurden (45,9% vs. 54,5%);  $p = 0,30$ ). Vor allem klinisch relevante hämatologische Toxizitäten Grad 3/4 traten deutlich häufiger bei Docetaxeltherapierten Patienten auf. Die Lebensqualität war unter beiden Therapieregimen vergleichbar.

### **NSCLC: RET-Inhibierung mit neuem Tyrosinkinasehemmer**

Bei etwa 1 bis 2% der NSCLC-Patienten wird eine RET-Modifikation nachgewiesen. In der einarmigen Phase-II-Studie LURET wurde Vandetanib, ein Tyrosin-

kinasehemmer von RET, EGFR und VEGFR, bei Patienten mit nicht squamösen Tumoren und RET-Fusion eingesetzt (3). Die Patienten hatten bereits wenigstens eine Chemotherapie erhalten. Von 1536 NSCLC-Patienten waren 34 Patienten RET-positiv, 19 Patienten wurden mit RET-Inhibitoren behandelt (ITT-Population), und 17 Patienten waren schliesslich für den primären Endpunkt, das ORR, auswertbar. Die Patienten waren im Schnitt 59 Jahre alt, in drei Vierteln der Fälle Frauen und in zwei Dritteln Nie-Raucher. Die häufigsten Fusionspartner von RET waren KIF5B (53%) und CCDC6 (31%).

Insgesamt wurde bei den auswertbaren Daten von 17 Patienten eine Ansprechrate von 53% festgestellt. Eine höhere Ansprechrate wurde bei Patienten mit DDCD6-RET-Fusion beobachtet. Das PFS der ITT-Population betrug median 4,7 Monate, und 47% der Patienten überlebten ein Jahr. Bei 84% der Patienten wurden Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  berichtet (nur 1 Patient mit Grad-4- und kein Patient mit Grad-5-Nebenwirkungen). Es brachen 21% der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, 84% unterbrachen die Therapie, und 53% reduzierten die Dosis. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Bluthochdruck und Rash.

Auch andere TKI binden an RET und können bei RET-positiven Patienten wirksam sein. In dem globalen RET-NSCLC-Register GLORY wurden bis Dezember 2015 132 Patienten aus den USA, Asien und Europa aufgenommen, von denen 41 Patienten mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (4). Am häufigsten wurden Cabozantinib (34%), Vandetanib (27%)

und Sunitinib (24%) eingesetzt. Der Zeitpunkt war meistens in der dritten Therapielinie. Das mediane PFS betrug 2,9 Monate, das mediane OS 6,8 Monate und die mediane Dauer der Therapie 2,2 Monate. 23% der Patienten sprachen auf die Therapie an.

### **Fazit für die Praxis**

Beim fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) ist die Kombination von Ipilimumab plus Nivolumab laut Phase-II-Studie CheckMate 032 eine vielversprechende Zweit-/Drittlinien-Therapieoption. Die Therapie mit wöchentlichem Paclitaxel plus Bevacizumab als Zweit-/Drittlinientherapie beim nicht squamösen, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) war einer Docetaxel-Therapie in Bezug auf Ansprechen und PFS überlegen. Es traten zudem signifikant weniger häufig hämatologische Toxizitäten auf. RET-Inhibitoren sind aktiv in der Behandlung von Patienten mit RET-positivem NSCLC. Tumoren mit DDCD6-RET-Fusion scheinen empfindlicher zu sein als Tumoren mit KIF5B-RET-Fusion, zumindest gegenüber Vandetanib. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

1. Antonia SJ et al.: Checkmate 032: Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) for the treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC). ASCO 2016, Vortrag, Abstr. #100
2. Cortot AB et al.: Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. ASCO 2016, Vortrag, Abstr. #9005
3. Seto T et al.: A phase II open-label single-arm study of vandetanib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Lurex study. ASCO 2016, Poster Discussion, Abstr. #9012
4. Gautschi O et al.: Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from a global registry. ASCO 2016, Poster Discussion, Abstr. #9014