

Klinischer Nutzen im Hinblick auf eine Therapie mit Osimertinib

«Liquid biopsy» beim Bronchuskarzinom

Die Flüssigbiopsie («liquid biopsy») erlebt derzeit einen Aufschwung und die Medien befassten sich in den letzten Monaten bereits mit der Frage, ob die konventionelle Gewebebiopsie bald «überflüssig» sei. Momentan fokussiert sich der klinische Nutzen auf den Nachweis von behandelbaren Mutationen in Blutproben von Patienten mit bekannten Tumorerkrankungen. Wir erläutern dies im Zusammenhang mit Osimertinib, einer neuen Therapie beim Bronchuskarzinom.



La biopsie liquide («biopsie liquide») connaît actuellement un boom et depuis quelques mois les médias se sont déjà préoccupés par la question de savoir si la biopsie de tissu classique sera bientôt «superflue». À l'heure actuelle, le bénéfice clinique est axé sur la preuve de mutations qui peuvent être traitées dans des échantillons de sang provenant de patients atteints de maladies tumorales connues. Nous expliquons cela dans le contexte de l'osimertinib, une nouvelle thérapie pour le carcinome bronchique.

Hintergrund

Seit Langem ist bekannt, dass Karzinome Zellen ins Blut absondern können. Vor fast 40 Jahren haben Biologen an der Universität Genf erstmals Tumor-DNA im Blut nachgewiesen (1). Sie prägten die Begriffe «Zell-freie DNA» (cfDNA) und «zirkulierende Tumor-DNA» (ctDNA). Arbeiten in Zürich und Bern beschrieben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC) einen Zusammenhang zwischen Tumorstadium und cfDNA-Konzentration, wobei sich Plasma als zuverlässiger erwies als Serum (2). Es wurde gezeigt, dass der cfDNA-Mutationsstatus von KRAS und EGFR mit der Tumorbiopsie korreliert (3,4). Andere Gruppen entwickelten sensitive PCR (polymerase chain reaction) und NGS (next generation sequencing) Methoden für die Untersuchung von ctDNA. Die Isolierung von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) wurde ebenfalls vorangetrieben, sie ist jedoch aufwändiger als die von cfDNA. Bis vor kurzem wurden cfDNA-Tests bei Patienten mit Bronchuskarzinom in Studien angewendet. Wir berichteten über den ersten Patient, bei dem der Nachweis von EGFR T790M aus cfDNA zu einer erfolgreichen Therapie mit Osimertinib (AZD9291) führte (5). Hier erläutern wir das Potenzial der «liquid biopsy» anhand von weiteren Fällen.

Fall 1

Bei einem 39-jährigen Ex-Raucher wurde ein NSCLC mit Deletion 19 (del19) im EGFR-Gen sowie Knochen- und Hirnmetastasen diagnostiziert. Der Patient erhielt eine Hirnbestrahlung und eine Chemotherapie, die wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden musste. Die Krankheit sprach danach ein halbes Jahr auf Afatinib



Prof. Dr. med. Oliver Gautschi
Luzern

(Giotrif®, Boehringer-Ingelheim) an, bis es wieder zu einer Progression der Hirnmetastasen kam, die sich mit Erlotinib (Tarceva®, Roche) für ein weiteres halbes Jahr kontrollieren liessen. Zum Zeitpunkt der erneuten Progression wurde eine Knochenmetastase biopsiert, das Material war aber ungenügend für molekulare Diagnostik. Im Rahmen einer Studie wurden Blutproben entnommen und mit einem next generation sequencing Test (NEOliquid®, NEO New Oncology) untersucht. Dieser umfasst mehr als 30 Gene und zeigte im Plasma des Patienten eine EGFR T790M-Mutation. Der Patient wurde Anfang 2016 ins early access-Programm mit Osimertinib (Tagrisso®, AstraZeneca) eingeschlossen und die Krankheit sprach rasch auf die Therapie an. Dieser Fall zeigt, dass die «liquid biopsy» einer konventionellen Gewebe-Biopsie überlegen sein kann.

Fall 2

Bei einer 56-jährigen Nichtraucherin wurde ein fortgeschrittenes NSCLC mit EGFR del19 diagnostiziert. Die Patientin erhielt eine erfolgreiche Therapie mit Erlotinib über zwei Jahre und dann wegen neuer Knochenmetastasen eine Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der Progression wurden Blutproben genommen und mit NEOliquid® analysiert. Der erste Test fiel negativ aus für T790M. Kurz darauf hatte die Patientin wegen Hirnmetastasen einen epileptischen Anfall und entwickelte wegen Progredienz des Primärtumors Husten und Atemnot. Sie erhielt eine Hirnbestrahlung und eine bronchoskopische Rebiopsie, die wiederum negativ war für T790M. Der Bluttest wurde wiederholt und zeigte nun die T790M Mutation. Die Patientin wurde Ende 2015 ins Osimertinib early access-Programm aufgenommen und der Tumor sprach gut auf die Behandlung an (Abbildung). Dies unterstreicht die Wichtigkeit von wiederholten diagnostischen Anläufen.

Fall 3

Bei einem 66-jährigen Nichtraucher wurde ein NSCLC mit EGFR del19 und Lebermetastasen diagnostiziert. Ein Jahr stand er unter erfolgreicher Therapie mit Afatinib, bis zu einer symptomatischen

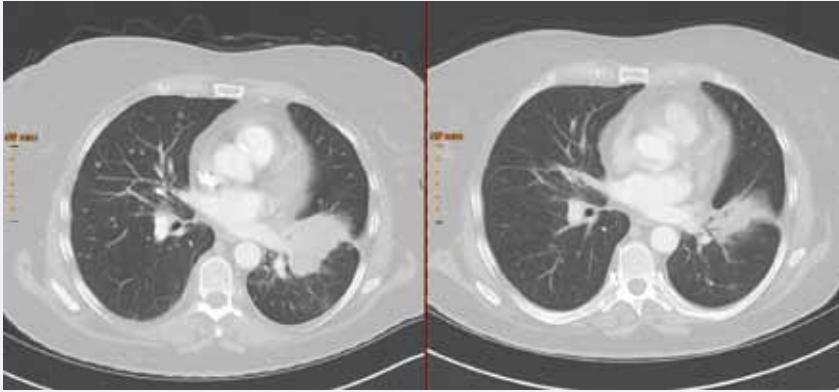


Abbildung: CT Thorax vor Beginn der Therapie mit Osimertinib (links) und nach 3 Monaten Therapie mit Osimertinib (rechts), mit gutem Ansprechen des Primärtumors und fast vollständiger Remission der Lungenmetastasen.

Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Luzerner Kantonsspital.

Progression der Lebermetastasen. Eine Chemotherapie brachte keinen Erfolg. Die Lebermetastasen wurden biopsiert und T790M wurde mittels konventioneller PCR nachgewiesen. Der Patient wurde Anfang 2016 ins Osimertinib early access Programm aufgenommen. Im Rahmen der internen Validierung eines realtime PCR basierten Bluttests für EGFR Mutationen (cobas®, Roche) wurde vor Therapiebeginn und nach zwei Wochen Plasma genommen und auf EGFR Mutationen untersucht, mit dem Resultat einer kompletten molekularen Remission. Dieser Fall zeigt die Eignung von Bluttests zur Kontrolle des Therapieerfolges, als Ergänzung oder zukünftig als teilweisen Ersatz für bildgebende Verfahren.

Konklusion

Patienten mit Resistenz auf konventionelle EGFR-Inhibitoren und Nachweis einer T790M Sekundärmutation haben eine hohe Chance, von einer gezielten Zweitlinientherapie mit Osimertinib zu profitieren (6). Aus diesem Grund ist die Detektion von T790M von zentraler Bedeutung. Unsere Erfahrungen decken sich mit den Resultaten der AURA Studie, wonach die «liquid biopsy» eine sinnvolle Alternative oder Ergänzung zur Rebiopsie ist (7,8). Wichtig ist, dass der verwendete Test in einem akkreditierten Labor durchgeführt wird und gut validiert ist, am Besten in einer prospektiven Therapiestudie. Geschwindigkeit und Preis sind weitere wichtige Kriterien. Zukünftig könnten sich cfDNA-Tests auch für andere gezielte Therapien und onkologische Indikationen als nützlich erweisen. Entsprechende Studien laufen an einigen Schweizer Zentren.

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi¹

PD Dr. med. Martin Früh²

Dr. med. Christian Spirig³

Dr. med. Lukas Heukamp⁴

Astrid Hirschmann⁵

Prof. Dr. med. Stefan Aebi¹

Prof. Dr. med. Joachim Diebold⁵

¹ Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern

² Hämatologie/Onkologie, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen

³ Hirslanden Klinik St. Anna, 6000 Luzern

⁴ NEO New Oncology, Köln, Deutschland

⁵ Institut für Pathologie, Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern

oliver.gautschi@luks.ch

Bemerkungen

Wir danken den Patienten für die Teilnahme an der Luzerner «liquid biopsy» Studie (EK Nr. 11031/2011). Wir danken NEO New Oncology (Köln, Deutschland) für die NEOliquid® Tests, Roche Diagnostics für die Unterstützung bei der Einführung von cobas® Tests, AstraZeneca für Osimertinib, sowie dem Institut für Radiologie und Nuklearmedizin am Luzerner Kantonsspital für die Abbildung.

+ **Interessenkonflikt:** LH leitet die Diagnostische Abteilung von NEO New Oncology. Alle anderen Autoren haben keine persönlichen Interessenkonflikte mit genannten Produkten oder Firmen.

+ **Literatur:** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit Resistenz auf konventionelle EGFR-Inhibitoren und Nachweis einer T790M Sekundärmutation haben eine hohe Chance, von einer gezielten Zweitlinientherapie mit Osimertinib zu profitieren
- ◆ Aus diesem Grund ist die Detektion von T790M von zentraler Bedeutung. Unsere Erfahrungen decken sich mit den Resultaten der AURA Studie, wonach die «liquid biopsy» eine sinnvolle Alternative oder Ergänzung zur Rebiopsie ist
- ◆ Wichtig ist, dass der verwendete Test in einem akkreditierten Labor durchgeführt wird und gut validiert ist, am Besten in einer prospektiven Therapiestudie
- ◆ Geschwindigkeit und Preis sind weitere wichtige Kriterien
- ◆ Zukünftig könnten sich cfDNA-Tests auch für andere gezielte Therapien und onkologische Indikationen als nützlich erweisen. Entsprechende Studien laufen an einigen Schweizer Zentren

Messages à retenir

- ◆ Les patients ayant une résistance aux inhibiteurs de l'EGFR conventionnels et la preuve d'une mutation secondaire de T790M ont une grande chance de bénéficier d'un traitement de deuxième ligne ciblée avec l'osimertinib
- ◆ Pour cette raison, la détection de T790M est centrale. Nos expériences sont cohérentes avec les résultats de l'étude AURA d'après qui la «biopsie liquide» est une alternative utile ou un complément à la rébiopsie
- ◆ Il est important que le test utilisé soit effectué dans un laboratoire accrédité et qu'il soit bien validé, de préférence dans une étude prospective de traitement
- ◆ La vitesse et le prix sont des critères importants
- ◆ A l'avenir, les tests de cfDNA pourraient se révéler utiles aussi pour d'autres thérapies ciblées et pour des indications oncologiques. Des essais correspondants sont en cours dans certains centres suisses

Literatur:

1. Stroun et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(6):707-12
2. Gautschi et al. Circulating deoxyribonucleic Acid as prognostic marker in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4157-64.
3. Gautschi et al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett.* 2007;254(2):265-73.
4. Holland et al. Enhanced detection of EGFR mutations in plasma from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients using Scorpion primers. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):7682
5. Gautschi et al. Successful AZD9291 Therapy Based on Circulating T790M. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):e122-3.
6. Janne et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-99.
7. Jenkins et al. Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). Presented at the European Lung Cancer Conference 2016, April 13-16; Geneva, Switzerland. Abstract 1340_PR
8. Oxnard et al. Plasma genotyping for predicting benefit from osimertinib in patients with advanced NSCLC. Presented at the European Lung Cancer Conference 2016, April 13-16; Geneva, Switzerland. Abstract 1350_PR