

11. Mai 2018

NSCLC: Neue Leitlinien-Empfehlungen für die Erhaltungs- und Zweitlinientherapie

Das therapeutische Spektrum beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren enorm verbreitert. Die kürzlich erfolgte Aktualisierung der S3-Leitlinie war daher von großen Erwartungen begleitet (1). Zu Recht wurden doch zahlreiche diagnostische und therapeutische Innovationen implementiert. Erstmals neu in die Leitlinie aufgenommen wurde die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Alimta[®]) und die Zweitlinientherapie mit Ramucirumab (Cyramza[®]) plus Docetaxel.

Als wichtige therapeutische Entwicklung beim NSCLC stellte Dr. Martin Sebastian, Frankfurt, die Identifizierung onkogener Treibermutationen vor (2). Die zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren führt in diesem Kollektiv, das allerdings nur ca. 15%-20% aller Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC umfasst, zu einer Verbesserung der Erkrankungssituation. Gut 80% der Betroffenen sind für molekular zielgerichtete Therapien nicht geeignet. Bei ihnen kann laut Sebastian vielfach nicht auf die klassische Chemotherapie verzichtet werden. In der ersten Linie ist mittlerweile auch die Immuntherapie mit einem alleinigen Checkpoint-Inhibitor möglich. Als Voraussetzung nennt die Leitlinie eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$, die bei etwa einem Drittel der Patienten gegeben ist, informierte Dr. Achim Rittmeyer, Immenhausen (1,2).

Patienten ohne therapierbare Mutationen und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ werden zytostatisch weiterhin standardmäßig mit einer Platindoublette behandelt, die mit Bevacizumab kombiniert werden kann. Die Wahl des Platin-Kombinationspartners wird durch die Tumorphistologie bestimmt. Denn in einer großen Phase-III-Studie führte die Erstlinientherapie mit Pemetrexed/Cisplatin im Kollektiv der Patienten mit nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinomen gegenüber Gemcitabin/Cisplatin zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS; 11,8 vs. 10,4 Monate; $p=0,005$) (3). Mit der Tumorphistologie wurde erstmals ein prädiktiver Marker für die NSCLC-Erstlinientherapie definiert.

Effektive Option: Erhaltung mit Pemetrexed

Dank des Verträglichkeitsprofils von Pemetrexed kann das Zytostatikum nach einer Induktion mit einer Platindoublette (mit Pemetrexed) bis zum Progress als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Den Nutzen dieses Konzepts verdeutlicht die PARAMOUNT-Studie mit fast 1.000 Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen der Lunge (4): Durch die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wurde im Vergleich zu Placebo eine OS-Verlängerung um fast 3 Monate erreicht (16,9 vs. 14,0 Monate; HR 0,78; $p=0,0191$). Rittmeyer wertete die Maintenance damit als ausgesprochen effektiv und plädierte dafür, Patienten mit Ansprechen oder Stabilisierung nach Erstlinien-Induktionstherapie dieses Konzept auch anzubieten: „Wenn die Chance zur Erhaltungstherapie besteht, sollte man sie durchführen“, so der Onkologe. Auch die aktualisierte S3-Leitlinie spricht sich bei Patienten mit nicht-plattenepithelalem Lungenkarzinom nach Ansprechen auf 4 Zyklen Pemetrexed/Cisplatin mit einer Sollte-Empfehlung erstmalig für die Erhaltung mit Pemetrexed aus (Empfehlungs-grad B) (1).

Effektive Kombination auch bei hohem Remissionsdruck

Auch in der zweiten Linie ist heute für Patienten ohne Treibermutationen mit Zytostatika, Angiogenesehemmern

und Checkpoint-Inhibitoren ein umfangreiches therapeutisches Armamentarium vorhanden. Effektivität und Verträglichkeit der verfügbaren Optionen sollten dem Patienten und seinen Angehörigen laut Prof. Dr. Michael Thomas, Heidelberg, in einem offenen Dialog vorgestellt, die Therapiewahl individuell getroffen werden (2). Als gut wirksam erwies sich in der Phase-III-Studie REVEL an 1.253 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Progress, während oder nach platinbasierter Erstlinientherapie, die Kombination von Docetaxel mit dem humanen monoklonalen IgG1-Antikörper Ramucirumab, der spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne des VEGF-Rezeptors 2 gerichtet ist (5). Nur mit Docetaxel (plus Placebo) behandelte Patienten überlebten median 9,1 Monate, zusätzlich mit Ramucirumab behandelte Patienten dagegen 10,5 Monate (HR 0,86; p=0,023). Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde signifikant verlängert (4,5 vs. 3,0 Monate; HR 0,76; p<0,0001). Der Einsatz ist dabei Histologie-unabhängig möglich. Prof. Dr. Michael Thomas wies insbesondere auf die hohe Ansprechrquote von 22,9% bei den kombiniert behandelten Patienten hin (Placebo: 13,6%; p<0,001). Er wertete das Regime Ramucirumab/Docetaxel daher bei Patienten mit hohem Remissionsdruck als „gute Therapiewahl“.

Laut neuer S3-Leitlinie zur „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ kann die Zweierkombination Ramucirumab/Docetaxel Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge (im fortgeschrittenen und metastasiertem Zustand, Stadium IV) ohne Kontraindikationen für eine Angiogenesehemmung als Option angeboten werden (Empfehlungsgrad B) (1). Bei vorbehandelten Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC werden mehrere Zweitlinienoptionen, darunter auch Ramucirumab/Docetaxel, in der Leitlinie gleichberechtigt aufgeführt. Diese Empfehlung findet sich bereits in den ESMO-Guidelines (Empfehlungsgrad B) als auch in der Onkopedia-Leitlinie der DGHO. Darüber hinaus wird bei Patienten bei Versagen der Zweitlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor auch eine Drittlinientherapie mit Ramucirumab plus Docetaxel empfohlen (1).

Quelle: Lilly

Literatur:

- (1) S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Februar 2018; AWMF-Registriernr. 020/007OL
- (2) Lilly-Symposium „Gibt es eine optimale Therapiesequenz beim NSCLC ohne Treibermutationen“ im Rahmen des 5MAVENCLAD®9. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Dresden, 15. März 2018
- (3) Scagliotti GV et al. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51
- (4) Paz-Ares LG et al. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902
- (5) Garon EB et al. *Lancet* 2014;384:665-73