

## NSCLC: Einfluss der TKI-Therapie auf das Outcome – Mutationstest-Rate weiterhin zu gering

**„30% der Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Mutation verliert man zwischen erster und zweiter Therapielinie. Nach wie vor bekommen zu wenige Patienten mit häufigen Mutationen firstline einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)“, sagte Prof. Dr. Frank Griesinger, Oldenburg. Patienten, die einer zielgerichteten TKI-Therapie zugeführt werden, haben ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS), wie eine aktuelle Analyse zeigt (1).**

Das Testen häufiger Mutationen mit der ab Erstlinie optimalen TKI-Therapiesequenz verlängere das OS signifikant, so Griesinger. „Die Chemotherapie ist bei einer etwa 3-monatigen Lebensverlängerung stehengeblieben, wie man z.B. in den Zulassungsstudien LUX-Lung 3 und 6 mit dem überlegenen EGFR-TKI Afatinib gesehen hat. TKIs haben bei dieser Entität ganz erheblichen Einfluss auf das Outcome“, sagte Griesinger. Er stellte Daten des Lungennetzwerkes NOWEL mit 1.477 NSCLC Patienten vor: Die Rate durchgeführter molekularer Mutationstestung liege laut einer Analyse von Roeper et al. anhand von Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC bei 64,0% (n=945) (1). Auf EGFR-Mutation getestet wurden 62%, auf ALK 47% der Patienten, so Griesinger.

Die Analyse konnte zeigen, dass Patienten mit EGFR-Mutation ein medianes OS von 23 Monaten erreichten, wenn sie firstline einen Erst- oder Zweitgenerations-TKI erhielten.

Patienten mit einer T790M-Mutation überlebten median sogar 67 Monate, wenn sich nach TKI in der Erstlinie eine Zweitlinientherapie mit dem Drittgenerations-TKI Osimertinib anschloss. Analog konnte dies auch bei ALK-Mutation gezeigt werden: nach der Erstlinientherapie mit Crizotinib folgte in der Zweitlinie die Therapie mit einem Zweit- oder Drittgenerations-TKI, wodurch ein mOS von 25,0 Monaten erreicht werden konnte.

Die Phase-IIb-Studie LUX-Lung 7 bei nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten mit den häufigen EGFR-Mutationen Del19 und L858R hat für Afatinib gegenüber dem Erstgenerations-TKI Gefitinib mit 11,0 Monaten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt (10,9 Monate unter Gefitinib;  $p=0,017$ ).

Nebenwirkungsprofil und die Verträglichkeit in beiden Therapiearmen waren vergleichbar. Zudem konnte Afatinib das Progressionsrisiko gegenüber Gefitinib um 27% reduzieren ( $HR=0,73$  (95%-KI: 0,58-0,92;  $p=0,0073$ ) (2)). „Wir haben mit der NOWEL-Analyse jetzt erstmals Daten, die Aussagen darüber zulassen, inwieweit die Wahl des TKI in der Erstlinie den weiteren Verlauf mitbestimmt, so Griesinger. Vom CRISP-Register\* erhoffe man sich Real-World Daten, die über das Outcome über den gesamten Therapieverlauf beim NSCLC Aufschluss geben – dazu gehört die Testrate an aktivierenden Mutationen, und welcher Patient welcher Therapie/Therapiesequenz zugeführt wurde.“

### **Schlüsselkriterien für Ansprechen auf Zweitlinientherapie**

Das Ansprechen und die Verträglichkeit der Erstlinientherapie, die Remissionsdauer sowie die Symptom- und Mutationslast, der Allgemeinzustand und nicht zuletzt die PD-L1-Expression seien die wichtigsten Kriterien für die Wahl der NSCLC-Zweitlinientherapie, sagte Martin Reck, Großhanssdorf. Auch Metastasen in Leber oder ZNS sowie der Raucherstatus müssen in die Therapieentscheidung mit eingehen. So empfiehlt die Leitlinie (3) beim Adenokarzinom-NSCLC ohne therapierbare Mutationen und mit aggressivem Krankheitsverlauf und entsprechend hohem Remissionsdruck den 3-fachen Angiokinasehemmer Nintedanib (Vargatef®)

) in Kombination mit Docetaxel.

*ab*

\* [CRISP](#)

1. Roper J et al. DGHO 2017, #v509.

2. Park K et al. Lancet Oncol 2016, doi: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30033-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30033-X/fulltext).

3, S3-Leitlinie Lungenkarzinom, [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom).

*Quelle: Symposium "NSCLC-Therapie strategisch planen: Patienten-orientiert entscheiden", DKK, 23.02.2018, Berlin; Veranstalter: Boehringer*