ALK-positives NSCLC: Crizotinib intrakraniell

Patienten mit Lungenkarzinom entwickeln häufig Hirnmetastasen. In der PROFILE 1014-Studie wurde auch die intrakranielle Wirksamkeit von ALK („anaplastic lymphoma kinase“)-Inhibitor Crizotinib untersucht.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem (ALK⁺) nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) war in der PROFILE 1014-Studie Crizotinib einer Standardchemotherapie hinsichtlich Remissionsraten, progressionsfreiem Überleben (PFS) und im Patientenurteil (patient reported outcomes) signifikant überlegen. In der Studie waren 343 Patienten mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem ALK⁺-NSCLC mit und ohne Hirnmetastasen entweder mit Crizotinib (2-mal 250 mg p.o. täglich) oder klassischer Chemotherapie (Pemetrexed/Platin) behandelt worden. Bei bekannten Hirnmetastasen (23 % der Patienten) sollten diese nach einer Therapie (tBM, „treated brain metastases“) bei Studieneinschluss unter Kontrolle sein (keine Steroidgabe).

Hauptprüfparameter für die intrakranielle Wirksamkeit waren die Zeit bis zur intrakraniellen Tumorprogression (IC-TTP) und die intrakranielle Krankheitskontrollrate (IC-DCR). Dazu wurden vor Therapieeinleitung und regelmäßig alle 6 bzw. 12 Wochen danach bildgebende Untersuchungen durchgeführt.

Unter Crizotinib war bei den Patienten mit Hirnmetastasen die IC-TTP gegenüber der Chemotherapie mit median 15,7 vs. 12,5 Monaten länger; dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Hazard Ratio [HR] 0,45; $p = 0,063$). Bei den Patienten ohne Hirnmetastasen und in der Gesamtgruppe (ITT) wurde der Medianwert der IC-TTP nicht erreicht.

Crizotinib führte bei den tBM-Patienten zu einer signifikant besseren IC-DCR

nach 12 Wochen (85 vs. 45%; $p < 0,001$) und nach 24 Wochen (56 vs. 25%; $p = 0,006$).

Als Ausdruck der allgemeinen Antitumorstudie war das PFS signifikant länger: median 10,9 Monate unter Crizotinib gegenüber 7,0 Monaten unter Chemotherapie ($p < 0,001$). Dieser Vorteil von Crizotinib wurde in allen Gruppen bestätigt (tBM-Gruppe: 9,0 vs. 4,0 Monate und in der Gruppe ohne primäre Hirnmetastasen: 11,1 vs. 7,2 Monate).

Fazit: Crizotinib verbessert gegenüber einer Pemetrexed/Platin-Chemotherapie signifikant die intrakranielle Krankheitskontrollrate bei Patienten mit vorbehandelten, stabilen Hirnmetastasen. Eine Verbesserung der intrakraniellen TTP erreichte bei relativ niedrigen Fallzahlen keine Signifikanz. *Brigitte Schalhorn*

Solomon BJ et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2858-65.

Adjuvante Immuntherapie bei NSCLC

Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium II–IIIA, deren Tumor komplett reseziert werden kann, profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate steigt um 5–8%. Was leisten immuntherapeutische Vakzinierungsansätze in dieser Situation?

MAGE-A3 ist ein tumorspezifisches Antigen, das in 30–50 % aller NSCLC-Tumoren exprimiert wird. Mithilfe von rekombinantem MAGE-A3 (recMAGE-A3) versucht man im Rahmen einer Immuntherapie, die T-Zell-Antwort gegenüber Tumorzellen mit MAGE-A3-Expression zu steigern. Nach positiven Phase-II-Daten sollte nun der Stellenwert dieser Immuntherapie in einer großen internationalen randomisierten Studie (MAGRIT) geklärt werden.

Von 12.820 untersuchten NSCLC-Patienten hatten 4.210 (33 %) einen MAGE-A3-positiven Tumor. Von diesen konnten insgesamt 2.272 Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC im Stadium IB–IIIA mit und ohne adjuvante Chemotherapie aufgenommen werden.

Sie wurden 2:1 in den Therapie- bzw. Placeboarm randomisiert. Über 27 Monate erhielten die Patienten 13 Injektionen i. m.: 1.515 Patienten mit recMAGE-A3, kombiniert mit dem Immunstimulans AS15 und 715 Patienten mit Placebo. Die Effektivität der Therapie wurde alle 3 Monate überprüft (inklusive Bildgebung). Die koprimary Ziele der Studie waren: krankheitsfreies Überleben (DFS) in der Gesamtpopulation, DFS bei Patienten ohne adjuvante Chemotherapie und DFS bei Patienten mit einer möglicherweise prädiktiven Gensignatur.

Nach median knapp 40 Monaten war das DFS in beiden Gruppen ähnlich (recMAGE-A3: 60,5 vs. 57,9 Monate in der Placebogruppe; $p = 0,74$). Auch bei den Patienten ohne adjuvante Chemothera-

pie unterschied sich das DFS mit 58,0 Monaten unter recMAGE-A3 nicht von dem unter Placebo mit 56,9 Monaten ($p = 0,76$). Es konnte keine Gensignatur etabliert werden, die für eine bessere Prognose hätte sprechen können.

Das mediane Überleben ist noch nicht erreicht, die Überlebenskurven in der recMAGE-A3- bzw. Placebogruppe verlaufen in der Gesamtpopulation sowie bei den Patienten ohne adjuvante Chemotherapie parallel.

Fazit: Nach kompletter Resektion eines NSCLC der Stadien IB–IIIA verbessert die adjuvante recMAGE-A3-Immuntherapie das DFS im Vergleich zu Placebo nicht. Nach diesen Ergebnissen wurde die Weiterentwicklung der recMAGE-A3-Immuntherapie für Patienten mit NSCLC gestoppt. *Brigitte Schalhorn*

Vansteenkiste JF et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapy as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):822-35.