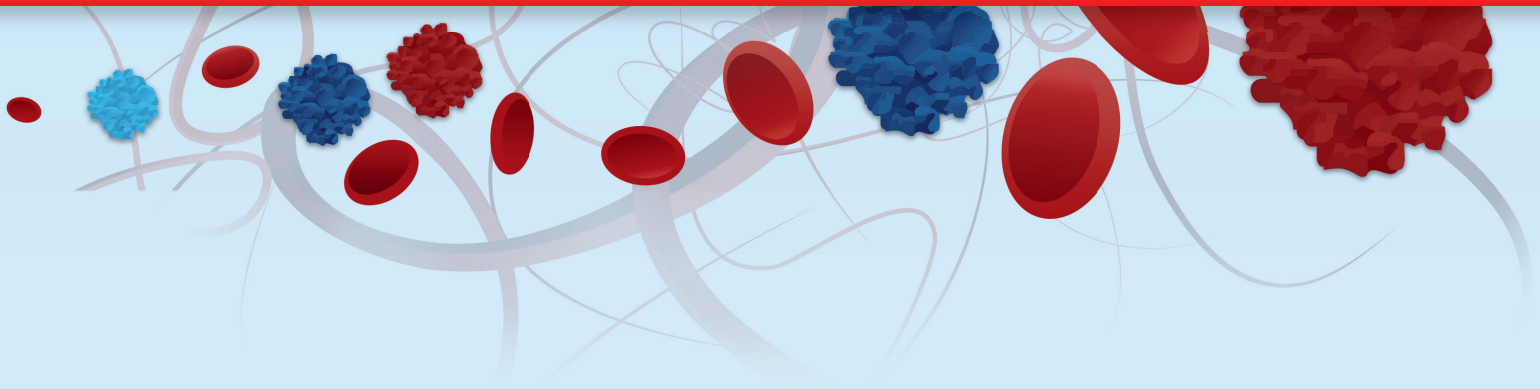




CONGRESS CORE FACTS

hemato**oncology**.com

September | 2022



Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCL)

Einsatz zielgerichteter Substanzen beim KRAS-mutierten NSCLC

*Dr. med. Jan Alexander Stratmann, Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie,
Universitätsklinikum-Frankfurt*





Einsatz zielgerichteter Substanzen beim KRAS-mutierten NSCLC

Dr. med. Jan Alexander Stratmann, Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum-Frankfurt

26.09.2022 – Die **KRAS-Mutation** galt lange als nicht adressierbare Treibermutation, obgleich sie mit einem Anteil von 25% eine der häufigsten nachgewiesenen Treibermutationen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) darstellt. Die molekulare Diagnostik ist die Grundlage zur Eröffnung aller zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Sie muss zu Beginn der Einleitung einer palliativ intendierten Systemtherapie zur optimalen Therapiestratifikation durchgeführt werden. Im aktuellen Fall besprechen wir einen typischen Patienten mit Raucheranamnese, bei dem klassische Treibermutationen bereits im Vorfeld ausgeschlossen wurden. Neue Behandlungsmethoden sollten jedoch dazu verleiten, auch mal genauer hinzuschauen.

❖ Die molekulargenetische Paneldiagnostik kann neue Therapiemöglichkeiten eröffnen

Ich führe mit meinen Patienten mindestens 2 gestaffelte Aufklärungsgespräche bei der Diagnose einer fortgeschrittenen, metastasierten und nicht mehr kurativ behandelbaren Lungenkrebserkrankung, um stückchenweise die zweifelsohne existenziell sehr bedrohliche Erkrankung und ihre grundsätzliche Behandlungsstrategie zu erläutern.

Spätestens beim zweiten Gespräch lege ich 3 Karten auf den Tisch, um die Eckpfeiler der Systemtherapie aufzuzeigen: Immuntherapie, Chemotherapie und die zielgerichtete Therapie. Um alle Optionen überhaupt diskutieren zu können, muss eine **molekularpathologische Aufarbeitung** des gewonnenen Tumormaterials erfolgen. In meinem Haus geschieht dies im Rahmen des Nationalen Netzwerkes Genomische Medizin (nNGM) [1]. Dabei profitieren sowohl der Patient als auch ich von hohen Qualitätsstandards durch regelhafte Ringversuche und aktuelle wissenschaftlich geprüfte Annotationen, was die ermittelten Mutationen betrifft. Der histologische Subtyp der nichtkleinzelligen Karzinome oder der Raucherstatus spielen bei der Beauftragung der Molekulardiagnostik keine Rolle (mehr) [2].

Bei meinem hier beschriebenen Patienten handelt es sich um einen 65 Jahre alten männlichen Raucher mit insgesamt 40 Packungsjahren – klassische Treibermutationen (wie aktivierende *EGFR*-Mutationen [*EGFR* = epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor]) sind also nicht unbedingt zu

erwarten. Er wurde mir von einem niedergelassenen Onkologen überwiesen, nachdem dieser bereits eine **Immunchemotherapie in der Erstlinie** verabreicht hatte (PD-L1-TPS: 30% [PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1; TPS = Tumor Proportion Score]) und der Patient aufgrund **progredienter disseminierter ossärer Metastasen** schwer analgetisch einzustellen war. Der ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group) liegt NSCLC-bedingt bei 2. Die Hirnmetastase bei Erstdiagnose hat noch leichte sensomotorische Ausfälle mit inkompletter Hemiparese links, Kraftgrad 3–4/5 und dezenten Schluckstörungen hinterlassen. Die stereotaktische Bestrahlung damals hat jedoch eine erfreuliche und auch längerfristige Kontrolle erreicht. Eine molekulare Diagnostik war bisher lediglich für *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* und *BRAF* durchgeführt worden. Diese hatte keinen Nachweis einer Alteration erbracht, weshalb es keine Option für eine zielgerichtete Therapie gab.

Nach einer lokalen Bestrahlung der aktuell peinigenden Metastasen, der Einleitung einer antiresorptiven Supportivtherapie und der Anpassung der Opiate besprachen wir das Ergebnis der parallel durchgeführten Panelsequenzierung am ursprünglichen Tumormaterial, die jetzt eine **KRAS-G12C-Mutation** sowie eine begleitende pathogene *TP53*- und eine *KEAP1*-Mutation (*TP53* = Tumorprotein P53; *KEAP* = kelchähnliches ECH-assoziiertes Protein) nachgewiesen hat.

Sotorasib ist eine neue Behandlungsoption bei Patienten mit KRAS-G12C-mutiertem NSCLC

Die *KRAS*-Mutation ist mit einem Anteil von ca. 25% die am häufigsten nachgewiesene Treibermutation beim NSCLC. Sie galt lange als nicht adressierbar, denn die hydrophobe runde Oberfläche des mutierten *KRAS*-Proteins und die Bindung von Guanosin triphosphat (GTP) in pikomolarer Konzentration lassen nur wenig Spielraum für eine erfolgreiche kompetitive Hemmung [3, 4]. Ihr Einfluss auf die Prognose oder die Prädiktion des Therapieansprechens (insb. bei Immuntherapien) wird derzeit noch diskutiert und ist nicht abschließend geklärt. Er scheint zumindest im Detail auch von Begleitmutationen abzuhängen [3, 4, 5]. Die **KRAS-G12C-Variante** macht 13% aller Treibermutationen aus [6] und findet sich in variabler Frequenz auch bei anderen Adenokarzinomen, z. B. des Kolons und des Pankreas.

Mit **Sotorasib** wurde ein kleines Molekül entwickelt, welches kovalent an das Cystein (C) der kodierenden *KRAS*-G12C-Mutation bindet und hierüber die Tasche in der sogenannten Switch-II-Region des *KRAS*-Proteins besetzt. Durch allosterische Veränderungen wird das *KRAS*-Molekül in seiner inaktiven Form gehalten [7]. Entsprechend wird der sekundäre Signalfuss über RAF, MEK/ERK dieser Treibermutation unterbunden (Abb. 1).

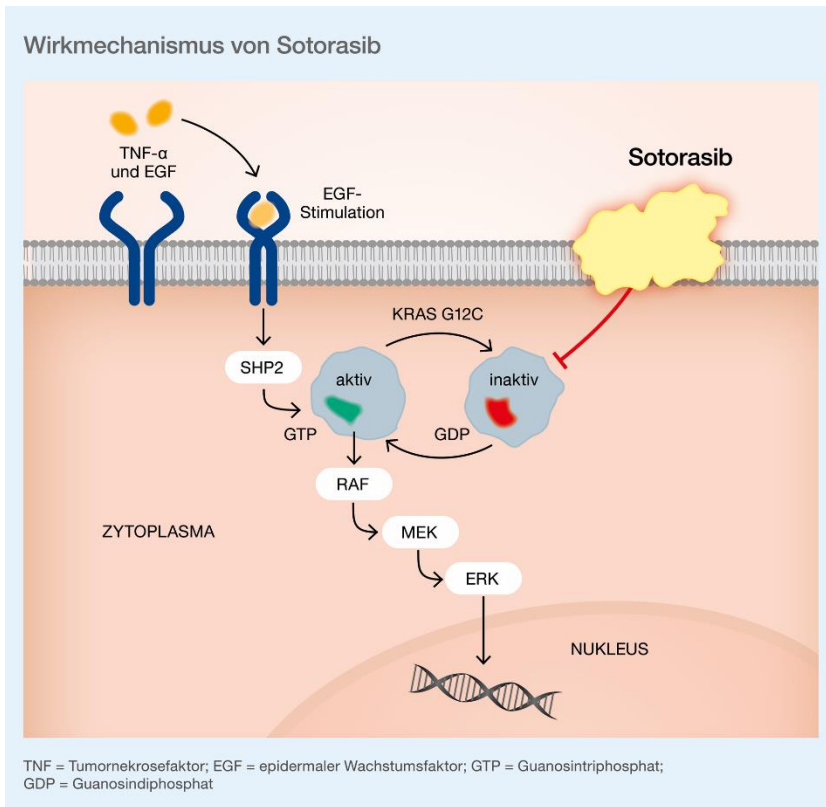


Abb. 1: Wirkmechanismus von Sotorasib (modifiziert nach [8]).

Die Zulassung von Sotorasib, basierend auf den Daten der **CodeBreak-100-Studie** (NCT03600883) [8], bei der *KRAS*-G12C-mutierte Patienten nach einer Vortherapie mit Sotorasib behandelt wurden und eine Tumorkontrollrate von 80%, eine Ansprechrquote von 37% und ein progressionsfreies Überleben von 6,8 Monaten erreichten, erfolgte Anfang dieses Jahres (Abb. 2). Eine gute Option also für meinen Patienten.

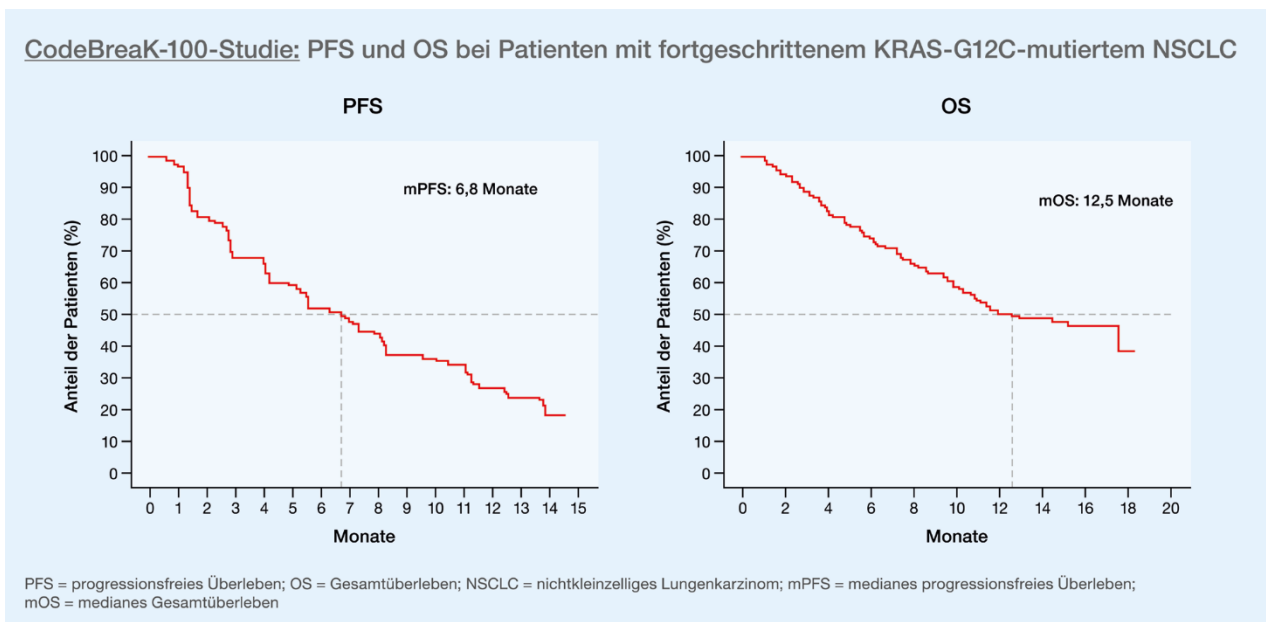


Abb. 2: PFS und OS bei Patienten mit *KRAS*-G12C-mutiertem NSCLC in der CodeBreak-100-Studie (modifiziert nach [8]).

Ich kläre den Patienten über die Behandlungsmöglichkeit auf. Neben gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhö, Übelkeit), für die ich antizipatorisch eine Supportivmedikation verschreibe, sind die Hepatotoxizität und das Risiko einer Pneumonitis von klinischer Relevanz. Letzteres ist aber erfreulicherweise selten (< 1%).

Um auf die notwendige Dosierung von 960 mg pro Tag zu kommen, müssen 8 Tabletten á 120 mg zu einem festen Zeitpunkt eingenommen werden. Für meinen Patienten mit residueller Dysphagie ist dies keine Leichtigkeit. Zum Glück können die Tabletten auch in stillem Wasser langsam gelöst werden, was die Einnahme ungemein erleichtert. Ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Arzneien (insb. CYP3A4-Induktoren/-Substrate) habe ich bei diesem Patienten nicht zu beachten. Ich ermahne den Patienten jedoch, seine Bedarfsmedikation an Antazida (Protonenpumpenhemmer, PPIs) so wenig wie möglich einzunehmen, da der Einfluss auf die (ggf. verminderte) Bioverfügbarkeit von Sotorasib unzureichend bekannt ist [9]. Zudem nimmt der Patient aufgrund eines Bluthochdrucks Metoprolol ein. Wegen möglicher Wechselwirkungen mit diesem CYP2D6-Substrat schicke ich ihn regelmäßig zum EKG, größere Probleme sind jedoch nicht zu erwarten.

Der Therapiestart gelingt günstig. Außer Grad-I-Transaminasenerhöhungen sind keine klinisch relevanten Nebenwirkungen zu verzeichnen. Das Vorstellungsintervall gestalte ich jedoch in den ersten Wochen regelmäßig, um etwaige höhergradige Transaminasenerhöhungen frühzeitig zu erkennen. Der Patient kommt hierfür alle 3 Wochen in den ersten 3 Behandlungsmonaten. Das erste Staging nach 9 Wochen zeigt einen leichten **Rückgang der Zielmetastasen**. Klinisch profitiert der Patient sehr, die Opiate können fast wöchentlich reduziert werden.

Nach insgesamt 7 Monaten der Krankheitskontrolle und mit guter Lebensqualität zeigt sich ein ubiquitärer **Progress** mit neuen Lebermetastasen. Tatsächlich hatte ich aufgrund der begleitenden pathogenen *KEAP1*-Mutation nicht unbedingt mit einem so günstigen Verlauf gerechnet [10, 11].

Ich kann den Patienten aufgrund der bisher dünnen Datenlage, was die Resistenzmechanismen betrifft, nicht von einer Rebiopsie überzeugen, aber eine Liquid-Biopsy zur Analyse von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) ist niederschwellig machbar [12, 13, 14, 15]. Neben einigen amplifizierten Genabschnitten findet sich in der erneuten molekularpathologischen Paneldiagnostik eine **KRAS-Y96D-Mutation**, die gegen alle derzeit klinisch evaluierten *KRAS*-G12C-Inhibitoren eine Resistenz vermittelt [14, 15]. Eine weitere zielgerichtete Therapiemöglichkeit ergibt sich aus diesem Befund leider nicht, weshalb mir nichts anderes übrig bleibt, als weitere chemotherapiebasierte Regime mit dem Patienten zu diskutieren. Die letzten 7 Monate waren jedoch für ihn und für mich eine dankbare Zeit in relativ ruhigem Fahrwasser.

Fazit

Nach Jahrzehnten frustraner Versuche der *KRAS*-Treibermutation auf die Pelle zu rücken, ist mit Sotorasib, einem *KRAS*-G12C-Inhibitor, zumindest für diese epidemiologisch relevante Subgruppe der *KRAS*-mutierten Karzinome eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zugelassen worden. Eine entsprechende komplementäre Molekulardiagnostik ist die

Grundvoraussetzung, um eine solche Therapieoption anbieten zu können. Die Resistenzmechanismen sind bisher in überschaubarem Rahmen systematisch untersucht worden. Eine Rebiopsie mit Resistenztestung sollte unbedingt erfolgen, da sie potenziell Möglichkeiten zur zielgerichteten Anschlusstherapie eröffnet.

❖ Quellen

1. Büttner R et al. Das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM). *Der Pathologe* 2019; 40: 276-280.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, Im Internet verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>; abgerufen am 11.04.2018.
3. Arbour KC et al. Treatment Outcomes and Clinical Characteristics of Patients with KRAS-G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 2209-2215.
4. Cui W et al. Real world outcomes in KRAS G12C mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 146: 310-317.
5. Yamamoto S et al. Prognostic and Predictive Value of KRAS Mutation in NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016; 11: e128-129.
6. Scheffler M et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 606-616.
7. Lanman BA et al. Discovery of a Covalent Inhibitor of KRAS(G12C) (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors. *J Med Chem* 2020; 63: 52-65.
8. Skoulidis F et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021; 384: 2371-2381.
9. LUMYKRAS® 120 mg Filmtabletten Fachinformation. Im Internet verfügbar unter: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/2332/lumykras-fachinformation.pdf>; abgerufen am 30.07.2022.
10. Dy GK et al. Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreakK100. Presented at: 2022 AACR Annual Meeting; April 8-13, 2022, New Orleans, LA, abstract CT008.
11. Jänne PA et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS(G12C) Mutation. *N Engl J Med* 2022; 387: 120-131.
12. Akhavan NS et al. Mechanisms of Resistance to KRAS(G12C)-Targeted Therapy. *Cancer Discov* 2021; 11: 1345-1352.
13. Awad MM et al. Acquired Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2382-2393.
14. Koga T et al. KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In Vitro Experiments. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 1321-1332.
15. Tanaka N et al. Clinical Acquired Resistance to KRAS(G12C) Inhibition through a Novel KRAS Switch-II Pocket Mutation and Polyclonal Alterations Converging on RAS-MAPK Reactivation. *Cancer Discov* 2021; 11: 1913-1922.

- Bildnachweis: „Menschliche Lungen mit Tumoren“: © Mohammed Haneefa Nizamudeen/iStock



Dr. med. Jan Alexander Stratmann

Medizinische Klinik II, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum-Frankfurt

hemato**oncology**.com

hemato**oncology**.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte.

In der Rubrik „Aus der Praxis“ diskutieren Experten aus Praxis und Klinik aktuelle onkologische Themen mit hoher Relevanz für den Praxisalltag der niedergelassenen Kollegen.

Die Plattform bietet darüber hinaus hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

Ziel von hemato**oncology**.com ist es, den Leser mit aktuellen Themen aus der Hämatonkologie zu versorgen und dabei stets den Blick auf die Anwendbarkeit der neuen Erkenntnisse für die Arbeit am Patienten zu richten.

Impressum

medizinwelten-services GmbH
Deckerstr. 39, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hemato**oncology**.com wird von mehreren Sponsoren unterstützt. Die Sponsoren werden für jeden Beitrag offengelegt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Sponsoren. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.

Mit freundlicher Unterstützung von



Amgen GmbH