

Schnelles intrakranielles Ansprechen auf Osimertinib bei einer Patientin mit EGF-Rezeptor T790M-positivem Adenokarzinom der Lunge

Hermann Reichegger^a Wolfram Jochum^b Diana Förbs^b Claudia Hader^c Martin Früh^a

^a Department of Medical Oncology and Hematology, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen, Switzerland;

^b Institute of Pathology, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen, Switzerland;

^c Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen, Switzerland

Gesicherte Tatsachen

- Osimertinib (AZD9291, Tagrisso) ist ein starker, irreversibler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) der dritten Generation mit hoher Selektivität für sensibilisierende EGFR- und T790M-Resistenzmutationen, die im Rahmen einer Gefitinib-Therapie erworben wurden.
- Derzeit zugelassene TKI sind schlecht geeignet, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.

Neue Aspekte

- Unser Bericht zeigt, dass Osimertinib in der Lage ist, bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge das Wachstum einer bestrahlungs- und operationsrefraktären EGFR T790M-positiven Hirnmetastase aufzuhalten.
- Unseres Wissens ist dies der erste Bericht über einen Patienten mit bestrahlungs- und operationsrefraktärem Hirnmetastase, bei dem der EGFR-Inhibitor der dritten Generation Osimertinib Wirkung gezeigt hat.

Schlüsselwörter

AZD9291 · Osimertinib · Intrakraniell · Lungenkarzinom ·
Ansprechen · EGFR-Mutation · T790M

Zusammenfassung

Hintergrund: Osimertinib (AZD9291, Tagrisso) ist ein starker, irreversibler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) der dritten Generation.

Fallbericht: Unser Bericht zeigt, dass Osimertinib in der Lage ist, bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge das Wachstum einer bestrahlungs- und operationsrefraktären EGFR T790M-positiven Hirnmetastase aufzuhalten.

Schlussfolgerung: Diese Daten belegen, dass bei Patienten mit EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs mit erworbener TKI-Resistenz eine erneute Biopsie durchgeführt werden sollte.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Einleitung

Der T790M-Status kann bei ein und demselben Patienten räumlich und zeitlich heterogen sein; dies ist auf den Selektionsdruck durch EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) zurückzuführen. Unser Fallbericht zeigt, dass bei Patienten mit EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit erworbener TKI-Resistenz eine erneute Biopsie durchgeführt werden sollte.

Fallbericht

Eine 39-jährige Raucherin (20 Packungsjahre, ECOG 0) stellte sich mit mehreren asymptomatischen Hirnmetastasen vor. Die Analyse ergab ein Adenokarzinom der Lunge mit Exon-19-Deletion des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (p.E746_A750del; c.2232_2249delins18). Mit Gefitinib erreichte sie im Juni 2012 eine Teilremission.

Nach 6 Monaten wurde eine wachsende rechtsparietale Metastase mit Gamma-Knife-Radiochirurgie (18 Gy) behandelt. Aufgrund der schnellen Rezidivierung wurde die Läsion reseziert und eine Ganzhirnbestrahlung (26 Gy) angewandt, gefolgt von Pemetrexed/Bevacizumab bis Mai 2015. Die Patientin litt unter der Steroid-Langzeittherapie, die sie aufgrund peritumorale Ödembildung an den Hirnmetastasen erhielt. Daher wurde Bevacizumab erfolgreich zur Reduktion der Ödeme eingesetzt, und die Steroide konnten herabgesetzt werden. Wegen zunehmender unilateraler

neurologischer Defizite wurde eine zweite Resektion der parietalen Metastasierung durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der molekularen Analyse die EGFR-Mutation p.T790M (c.2369C>T) zusätzlich zur EGFR-Mutation p.E746_A750del entdeckt (Abb. 1). Der Tumor wuchs innerhalb von 2 Monaten nach der Resektion erneut heran (Abb. 2A). Daraufhin wurde eine Behandlung mit Osimertinib (80 mg täglich) eingeleitet, und ein erneutes Staging nach 4 Wochen zeigte eine signifikante Teilremission der Hirnmetastase (Abb. 2B) sowie eine Teilremission der Lungenläsion (ohne Beteiligung weiterer Organe). Derzeit ergeht es der Patientin gut, sie hat keine Nebenwirkungen und nimmt weiter Osimertinib.

Die Patientin hatte sich zuvor multiplen lokalen Behandlungen der Hirnmetastasierung unterzogen, da Osimertinib nicht verfügbar war.

Diskussion

Erworbene Resistenz gegen Gefitinib wird bei >50% der Patienten durch eine T790M-Gatekeeper-Mutation verursacht [1]. Mehrere EGFR-TKI der dritten Generation werden derzeit für das selektive Targeting von EGFR- und T790M-Mutationen entwickelt, darunter Rocicetinib, Osimertinib, HM61713, EGF816X und ASP8273 [2–4]. Sowohl für Osimertinib als auch für Rocicetinib wurden Ansprechraten von 60% und progressionsfreie Überlebenszeiten von 9–10 Monaten nachgewiesen [5, 6].

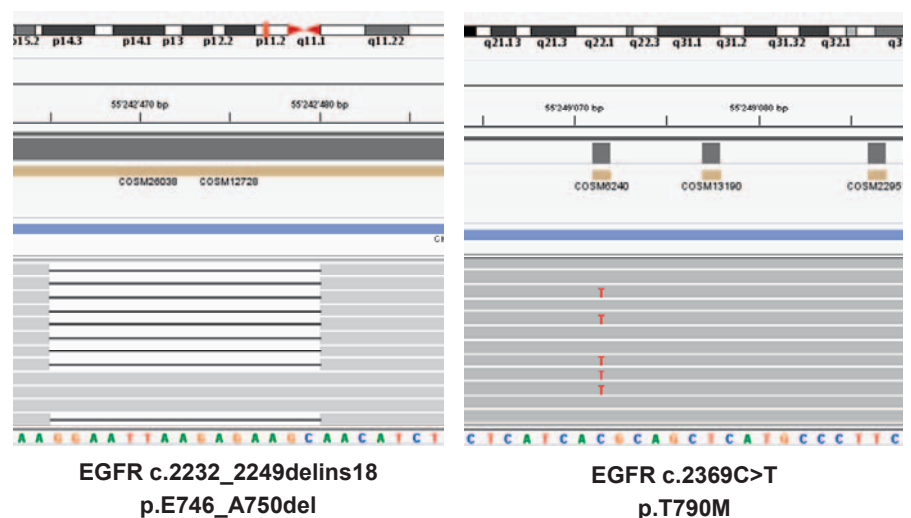
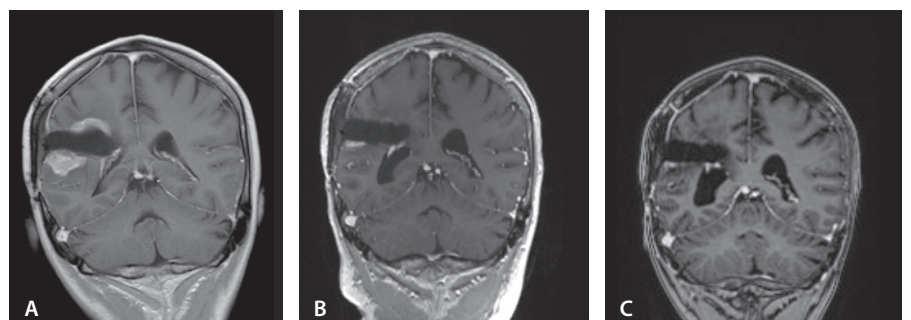


Abb. 1. Mutationsanalyse des EGFR im Resektat einer Hirnmetastase eines Adenokarzinoms der Lunge vor der Behandlung mit Osimertinib.

Abb. 2. Ansprechen der Hirnmetastase eines Adenokarzinoms der Lunge auf Osimertinib. Vor Beginn der Behandlung (Juli 2015, A) und nach 4-wöchiger Behandlung mit 80 mg Osimertinib täglich (August 2015, B, und April 2016, C).



Zu einer Progression im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Patienten mit asymptomatischer Hirnmetastasierung, die mit Gefitinib behandelt werden, kommt es in bis zu 50% der Fälle [7]. Angesichts der Nebenwirkungen einer Strahlentherapie auf das Gehirn ist die ZNS-Aktivität einer systemischen Therapie von großer klinischer Bedeutung. In einer präklinischen Studie von Ballard et al. [8] zeigte Osimertinib ein hohes Maß an zerebraler Distribution bei Mäusen und Langschwanzmakaken, während Gefitinib (Maus), Rociletinib (Maus und Langschwanzmakake) und Afatinib (Maus) nur eine geringe oder keine messbare Konzentration im Gehirn erreichten. Darüber hinaus führte Osimertinib in einem Xenograft-Mausmodell mit EGFR-mutierten Hirnmetastasen zur Tumorregression. Im Einklang mit diesen präklinischen Daten zeigt unser Bericht, dass Osimertinib in der Lage ist, bei einer Patientin mit Adenokarzinom der Lunge das Wachstum einer bestrahlungs- und operationsrefraktären EGFR T790M-positiven Hirnmetastase aufzuhalten. Der T790M-Status kann bei ein und demselben Patienten räumlich und zeitlich heterogen sein; dies ist auf den Selektionsdruck durch EGFR-TKI zurückzuführen. Das T790M-Auftreten nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI der ersten Generation variiert stark (30–83%) [9]. Kuiper et al. [10] wiesen in ihrer Kohorte von EGFR-mutierten NSCLC-Patienten eine T790M-Mutationsinzidenz in der ersten Post-TKI-Biopsie von 52% nach. Hata et al. [11] stellten für T790M-Mutationen bei leptomenin-

gealen Metastasen nach erworbener EGFR-TKI-Resistenz eine Inzidenz von 28% fest. In einer Übersichtsarbeit ermittelten Ohashi et al. [12] einen Gesamtüberlebensvorteil für Patienten mit EGFR-mutiertem Adenokarzinom der Lunge.

Diese Daten belegen, dass bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC mit erworbener TKI-Resistenz eine erneute Biopsie durchgeführt werden sollte. Bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber einem TKI der ersten oder zweiten Generation sollte außerdem in Betracht gezogen werden, eine Bestrahlung/Operation aufzuschieben, bis Osimertinib oder ein anderer TKI der dritten Generation keine Wirkung mehr zeigt.

Abschließend betrachtet demonstriert dieser Fall eine gute Wirksamkeit des Drittgenerations-TKI Osimertinib bei leptomeningealen Metastasen. Den Daten von Hata et al. zufolge liegt eine T790M-Mutation in leptomeningealen Metastasen nach erworbener EGFR-TKI-Resistenz in rund 28% der Fälle vor. Bei Patienten mit EGFR T790M-positiver Hirnmetastasierung ist in Betracht zu ziehen, eine Bestrahlung/Operation aufzuschieben, bis Osimertinib oder ein anderer TKI der dritten Generation keine Wirkung mehr zeigt.

Disclosure Statement

Alle Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- 1 Yu Ha, Arcila ME, Rekhtman N, et al.: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240–2247.
- 2 Piotrowska Z, Sequist L: Epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer: new drugs, new resistance mechanisms, and future treatment options. *Cancer J* 2015;21:371–377.
- 3 Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al.: AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046–1061.
- 4 Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al.: Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem* 2014;57:8249–8267.
- 5 Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al.: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689–1699.
- 6 Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al.: Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1700–1709.
- 7 Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al.: Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012;77:556–560.
- 8 Ballard P, et al.: Preclinical activity of AZD9291 in EGFR-mutant NSCLC brain metastases. *J Thorac Oncol* 2015;10(9, Suppl2):S300, abstract Mini 10.12.
- 9 Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al.: Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer after acquired resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol* 2015;10:1553–1559.
- 10 Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al.: Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014;85:19–24.
- 11 Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al.: Prognostic impact of central nervous system metastases after acquired resistance to EGFR-TKI: poorer prognosis associated with T790M-negative status and leptomeningeal metastases. *Anticancer Res* 2015;35:1025–1031.
- 12 Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao E: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol* 2013;31:1070–1080.