

Nikolaus Magios

Dr. med.

## **Die Therapie und Prognose des EGFR-mutierten metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Petros Christopoulos

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es die Therapien und damit verbundenen weiteren Daten bei Patienten mit Erstdiagnose eines metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) genauer zu analysieren, um daraus Schussfolgerungen für die Behandlung im klinischen Alltag zu ziehen und Hypothesen zu neuen Therapiestrategien zu generieren. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Sequenz der durchgeführten zielgerichteten Therapien, das heißt wie die Abfolge nach Versagen der Erst- und Zweitgenerationstirosinkinase-Inhibitoren aussah und welche Auswirkungen sich dadurch auf das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben ergeben haben. Ein weiteres Ziel war es potentielle prädiktive Faktoren zu finden, welche mit dem Patientenüberleben unter zielgerichteter Therapie assoziiert sind und in Zukunft bei einer mehr individualisierten Behandlung helfen könnten. Patienten, die nach Therapieversagen mit Erst-/Zweitgenerationsinhibitoren nachfolgend mit Osimertinib behandelt wurden hatten ein längeres medianes Gesamtüberleben. Allerdings lag die Testrate nur bei 86% und die T790M-Positivität bei 43%, so dass nur 87 von den 202 initial mit Erst-/Zweitgenerationsinhibitoren behandelten Patienten in unserem klinischen Alltag Osimertinib als Folgetherapie bekommen konnten. Hauptproblem dabei war eine rasche klinische Verschlechterung unter der Erstlinientherapie, der durch eine engmaschigere Überwachung entgegengewirkt werden könnte. Zudem waren das Vorliegen von Hirnmetastasen, EGFR-Nicht-Deletion19-Mutationen und TP53-Mutationen signifikant mit einem schlechteren progressionsfreien und Gesamtüberleben unter TKI-behandelten EGFR-mutierten Lungenkrebspatienten vergesellschaftet. Keine Assoziation mit dem Patientenüberleben zeigten dagegen die Parameter Raucherstatus, Komorbiditäts-Index und Blut-Lymphozyten zu Neutrophilen-Verhältnis. Anhand dieser Ergebnisse wurde ein Risiko-Score (EGFR NSCLC Score, ENS) ermittelt, welcher für die verfeinerte Patientenstratifikation in der Routine sowie in klinischen Studien eingesetzt werden könnte. Patienten ohne Vorliegen eines der 3 Risikofaktoren Hirnmetastasen, TP53-Mutation, Nicht-Exon19-Deletionsmutation im EGFR-Gen, zeigten das längste progressionsfreie und Gesamtüberleben mit 23,4 Monaten und 44,3 Monaten, entsprechend. Die Ergebnisse waren signifikant schlechter bei Vorliegen von 1, 2 oder allen 3 Risikofaktoren. Sämtliche ENS-Risikofaktoren behalten auch unter neueren Therapien, wie die Kombination von Amivantamab mit Lazertinib, ihre Relevanz und könnten in der Zukunft für die Identifikation von Hochrisiko-EGFR-mutierten Fällen bereits bei Erstdiagnose eingesetzt werden. Haupteinschränkung der Studie war der retrospektive Charakter. Abzuwarten bleibt ob sich die Ergebnisse eventuell auch auf andere Patientengruppen mit treibermutierten Lungenkarzinomen übertragen lassen. Insgesamt können diese Erkenntnisse unserer Studie die

Stratifizierung von EGFR-mutiertem Lungenkrebs verfeinern, die Umsetzbarkeit von sequentiellen zielgerichteten Therapien verbessern und so den Weg zu einem längeren Überleben für die Patienten bahnen.