

**Persönliche PDF-Datei für
W. Schuette, M. Dietel, M. Thomas, W. Eberhardt,
F. Griesinger, U. Zirrgiebel, S. Radke, P. Schirmacher**

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Exonabhängige Subgruppenanalyse der nicht-interventionellen REASON-Studie ...

DOI 10.1055/s-0042-109749
Pneumologie 2016; 70: 514–521

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2016 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0934-8387

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Exonabhängige Subgruppenanalyse der nicht-interventionellen REASON-Studie: PFS und OS beim EGFR-mutierten NSCLC mit Behandlung von Gefitinib versus Chemotherapie

Exon-dependent Subgroup-analysis of the Non-interventional REASON-Study: PFS and OS in EGFR-mutated NSCLC Patients Treated with Gefitinib or Chemotherapy

Autoren

W. Schuette¹, M. Dietel², M. Thomas³, W. Eberhardt⁴, F. Griesinger⁵, U. Zirrgiebel⁶, S. Radke⁷, P. Schirmacher⁸

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 20.4.2016
akzeptiert nach Revision
3.6.2016

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-109749>
Pneumologie 2016; 70: 514–521
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
Wolfgang Schütte
Krankenhaus Martha-Maria
Halle-Doelau
Klinik für Innere Medizin II
Röntgenstr. 1
06120 Halle (Saale)
Wolfgang.Schuette@Martha-Maria.de

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Untersuchung des Einflusses der Lokalisation von Mutationen im Gen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) auf das progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten (Pt) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die unter Routinebedingungen in der REASON-Studie mit Gefitinib (Gef) bzw. Chemotherapie (CT) behandelt wurden.

Methodik: Die ermittelten Subgruppen von Pt mit Exon 19- (n=141), 18/20- (n=43) und 21- (n=104) Mutationen wurden in Abhängigkeit von Gef oder CT hinsichtlich PFS und OS ausgewertet und mittels log-rank-Test verglichen.

Ergebnisse: Pt mit Mutationen in den Exonen 19 und 18/20 mit Gef wiesen ein längeres PFS bzw. OS auf als Patienten mit CT. Der PFS-Unterschied war für Pt mit Exon 19-Mutation mit first-line Gef vs. CT mit 11,3 vs. 6,5 Monaten statistisch signifikant, für Exon 21-Mutationen lag ein vergleichbares PFS mit 9,1 vs. 9,3 Monaten vor. Das OS mit Gef vs. kein TKI während der Behandlung war bei Exon 19-Pt mit 21,8 vs. 10,6 Monaten signifikant verlängert, bei Exon 21-Pt mit 14,1 vs. 13,9 Monaten gleich.

Schlussfolgerung: Die unterschiedlichen EGFR Mutationen beeinflussen unter Routinebedingungen PFS und OS einer Therapie mit Gef und sollten deshalb detailliert ermittelt und beurteilt werden.

Einleitung

Lungenkrebs (ICD-10 C33-C34) ist in Deutschland mit einem Anteil von 25% die häufigste Krebsterkrankung bei Männern und mit 14% die dritthäufigste bei Frauen [1]. Für das Jahr 2014 wurden 36000 Neuerkrankungen bei Männern und knapp 20000 Neuerkrankungen bei Frauen prognostiziert. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Abstract

Purpose: To analyze the influence of the localization of mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in patients (pts) with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib (gef) or chemotherapy (CT) under real world conditions within the REASON study.

Methods: Subgroups of pts with mutations in exon 19 (n=141), 18/20 (n=43), and 21 (n=104) were analyzed for PFS and OS according to gef or CT treatment and compared using the log-rank test.

Results: Pts with mutations in exon 19 and 18/20 treated with gef as first line therapy showed increased PFS and OS compared to CT. This increase was statistically significant in pts with exon 19 mutation (11.3 vs. 6.5 months), but was not found in pts with exon 21 mutation (9.1 vs. 9.3 months). Also, OS was significantly increased in patients with mutation in exon 19 treated with gef over all treatment lines compared to CT (21.8 vs. 10.6 months), whereas this was not found in pts with mutation in exon 21 (14.1 vs. 13.9 months).

Conclusion: Localization and nature of EGFR mutations influences gefitinib treatment outcomes under routine conditions and should therefore be analyzed in detail.

(NSCLC) stellt mit 85% den häufigsten Typus dar [2] und wird wiederum in die histologischen Subtypen Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und großzelliges Lungenkarzinom unterschieden. Eine Dysregulation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) u.a. durch aktivierende Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne (Exon 18 bis 21 des EGFRs) im EGFR kann zu vermehrter Zellproliferation, Angiogenese und Metastasie-

rung führen. NSCLC im fortgeschrittenen Stadium mit aktivierender EGFR-Mutation stellt daher einen besonderen Subtyp dieser Erkrankung dar, der bei Therapie mit niedermolekularen EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) hohe Ansprechraten aufweist. In randomisierten klinischen Studien [3–6] sowie in Metaanalysen [7–9] war die Therapie mit EGFR-TKI chemotherapeutischen Behandlungsansätzen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) überlegen. Innerhalb randomisierter klinischer Studien an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und vorliegender EGFR-Mutation weisen etwa 90% der Patienten Deletionen in Exon 19 oder eine Leucin-Arginin-Punktmutation in Exon 21 (L858R) auf [10]. Unklar ist, wie die Behandlung von Patienten mit EGFR-Mutationen im klinischen Alltag abläuft und wie der klinische Verlauf dieser Patienten in Abhängigkeit von der Lokalisation der EGFR-Mutation bei unterschiedlichen Behandlungsansätzen unter Routinebedingungen aussieht. Um dies zu untersuchen, wurden Subgruppen der nicht-interventionellen REASON-Studie, basierend auf Typ und Lokalisation der Mutation im EGFR-Gen, hinsichtlich des progressionsfreien (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ausgewertet. Um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus klinischen Prüfungen zu gewährleisten, beschränkt sich die Auswertung auf Patienten, die im Rahmen der REASON NIS mit Gefitinib bzw. chemotherapeutisch behandelt wurden.

Material und Methoden

▼ Patienten

Im Rahmen der an 149 Zentren in Deutschland durchgeführten prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie (NIS) REASON (NCT00997230) wurden epidemiologische Daten inklusive des EGFR-Mutationsstatus bei Patienten mit NSCLC der Stadien IIIB/IV erhoben und im Hinblick auf klinisch-pathologische Parameter hin ausgewertet [11]. Insgesamt wurden von 9/2009 bis 3/2011 4243 erwachsene männliche und weibliche Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet waren, für die kein kurativer operativer Eingriff oder eine Strahlentherapie in Frage kam und für die Tumorgewebe zur Untersuchung des EGFR-Mutationsstatus vorlag, in die Studie eingeschlossen. Eine EGFR-Mutation lag bei 431 Patienten (10,3%) vor, von denen für 320 Patienten, deren Therapie außerhalb einer klinischen Prüfung erfolgte, sowohl die Erstlinientherapie und das klinische Ansprechen dokumentiert wurde. Eine Behandlung mit Gefitinib im Rahmen der Erstlinientherapie erfolgte bei 206 dieser 320 Patienten, 79 Patienten erhielten keinen TKI in der Erstlinientherapie, sondern wurden stattdessen chemotherapeutisch behandelt. Bezogen auf den kompletten Therapieverlauf erhielten 213 Patienten jeweils in einer ihrer Therapielinien Gefitinib, wohingegen 61 Patienten mit EGFR-Mutation niemals einen TKI erhielten (► **Abb. 1**).

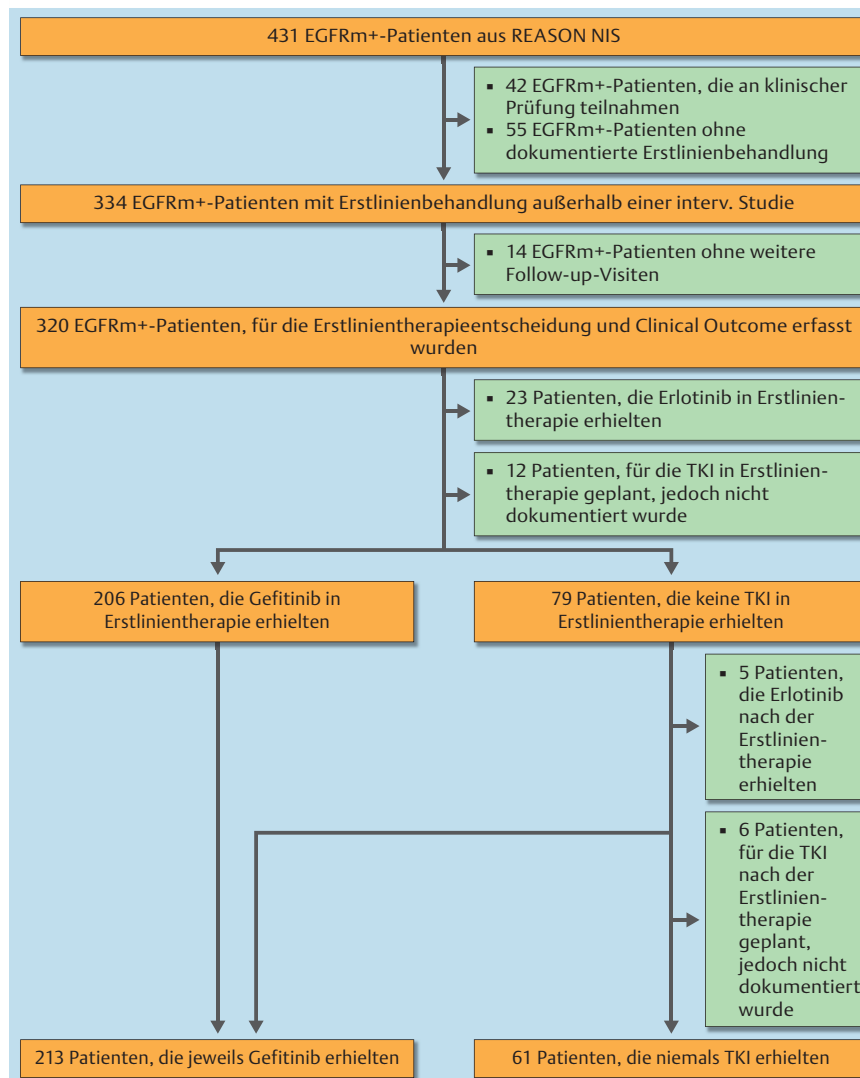


Abb. 1 Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenverteilung.

Tab. 1 Patientencharakteristika (Anzahl und % kombiniert), ^a Die Angabe von Prozentsätzen bezieht sich auf den jeweiligen Hauptparameter.

		Gefitinib in Erstlinientherapie (n=206)	Kein TKI in Erstlinientherapie (n=79)	Jeweils Gefitinib wäh- rend Therapieverlauf (n=213)	Niemals TKI während Therapieverlauf (n=61)
Hauptparameter		Anzahl (%) ^a	Anzahl (%) ^a	Anzahl (%) ^a	Anzahl (%) ^a
Geschlecht	weiblich	130 (63,1)	47 (59,5)	134 (62,9)	37 (60,7)
	männlich	76 (36,9)	32 (40,5)	79 (37,1)	24 (39,3)
Ethnische Herkunft	kaukasisch	203 (98,5)	79 (100,0)	210 (98,6)	61 (100,0)
	afrikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	asiatisch	3 (1,5)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)
Alter	< 65 Jahre	89 (43,2)	37 (46,8)	93 (43,7)	29 (47,5)
	≥ 65 Jahre	117 (56,8)	42 (53,2)	120 (56,3)	32 (52,5)
	unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus	Nichtraucher	108 (52,4)	30 (38,0)	112 (52,6)	22 (36,1)
	Raucher, Ex-Raucher	96 (46,6)	49 (62,0)	99 (46,5)	39 (63,9)
	unbekannt	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)
Pathologie	Adenokarzinom	190 (92,2)	66 (83,5)	196 (92,0)	51 (83,6)
	Nicht-Adenokarzinom	16 (7,8)	13 (16,5)	17 (8,0)	10 (16,4)
	unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stadium	IIIb	13 (6,3)	11 (13,9)	14 (6,6)	10 (16,4)
	IV	193 (93,7)	68 (86,1)	199 (93,4)	51 (83,6)
	unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erfassung des Mutationsstatus an	Primärtumor	138 (67,0)	64 (81,0)	145 (68,1)	47 (77,0)
	reg. Lymphknotenmetastase	17 (8,3)	7 (8,9)	17 (8,0)	7 (11,5)
	Fernmetastase	47 (22,8)	6 (7,6)	47 (22,1)	5 (8,2)
	unbekannt	4 (1,9)	2 (2,5)	4 (1,9)	2 (3,3)

Die Untersuchung und Behandlung der Patienten erfolgte unter Routinebedingungen und oblag ausschließlich dem behandelnden Arzt.

Das Studienprotokoll und die jeweiligen Protokoll-Amendments wurden von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Einbeziehung der Patienten in die Studie setzte eine vorherige schriftliche Einwilligung voraus.

EGFR-Mutationsstatus

Die Ermittlung des EGFR-Mutationsstatus erfolgte in Laboren, die sich durch Teilnahme an Ringversuchen der Qualitätssicherungs-Initiative QuIP der Deutschen Gesellschaft für Pathologie für die Untersuchung von EGFR-Mutationen qualifiziert hatten. Die Methode zur Ermittlung des EGFR-Mutationsstatus war nicht im Protokoll vorgegeben. Die Untersuchung der Exone 19 und 21 war verpflichtend. Die Untersuchung der Exone 18 und 20, hierunter auch die T790M-Mutation, war unter Berücksichtigung des damaligen Kenntnisstandes nicht explizit vorgeschrieben, sodass nicht alle Patienten auf Mutationen in Exon 18 und 20 untersucht wurden. Details zur Untersuchungsmethode, zu Mutationen in Exon 18–21 des EGFR-Gens sowie zur Gewebeherkunft wurden dokumentiert. Nach Abschluss der Dokumentation wurden die dokumentierten Mutationen im Jahr 2012 einem humanpathologischen Review unterzogen und deren Sensitivität gegenüber TKIs nach dem damaligen Kenntnisstand (u.a. [12]; Somatic Mutations in Epidermal Growth Factor Database) beurteilt.

Effektivitätsparameter

Als Effektivitätsparameter wurde der klinische Verlauf (PFS; OS) ab Beginn der Erstlinientherapie ausgewertet. Aufgrund des nicht-interventionellen Studiendesigns wurden keine Vorgaben

bezüglich des Untersuchungsintervalls und der Methode zur Responsebeurteilung festgelegt. Die Untersuchungen erfolgten gemäß gängiger Routine. Eine formale Responsebeurteilung gemäß RECIST-Kriterien wurde nicht durchgeführt. Protokoll-Amendment 4 erlaubte die retrospektive Erfassung des Sterbedatums.

Statistische Methoden

Statistica Version 10.0 und R Version 2.15 wurden zur Datenanalyse verwendet. Die Auswertung von PFS und OS erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Auswertung der Effektivitätsparameter erfolgte nach Erstlinientherapie (Gefitinib vs. kein TKI) und nach dokumentiertem Therapieverlauf (jemals Gefitinib vs. niemals TKI). Die Prüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mit Hilfe des log-rank-Tests. Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums (31.10.2012) kein Ereignis (Progression/Tod) aufwiesen, wurden als zensierte Fälle gewertet.

Ergebnisse

▼ Gefitinib in Erstlinientherapie

Von den 320 Patienten, die für die Auswertung zur Verfügung standen, wurde für 206 Patienten eine Therapie mit dem TKI Gefitinib während der Erstlinienbehandlung dokumentiert. 52,4% dieser Patienten waren Nichtraucher, und bei 92,2% lag ein pulmonales Adenokarzinom vor. Die Erfassung des Mutationsstatus erfolgte bei 67% der Patienten am Primärtumor, wohingegen bei 22,8% der Patienten der EGFR-Mutationsstatus an einer Fernmetastase erfasst wurde (● Tab. 1). 79 Patienten wurden im Rahmen der Erstlinientherapie nicht mit einem TKI, sondern chemotherapeutisch behandelt. Die Mehrzahl dieser Patienten (62%) waren (Ex-)Raucher. Ein Adenokarzinom lag bei 83,5% dieser Patienten vor, und die Erfassung des Mutationsstatus erfolgte bei 81% der Patienten am Primärtumor (● Tab. 1). Sowohl bei

Tab. 2 EGFR-Mutationsanalyse. Die Untersuchung der Exone 19 und 21 war verpflichtend. Da Exon 18 und 20 optional und daher nicht bei allen Patienten untersucht wurden, wird auf die Angabe von Prozentsätzen verzichtet.

		Gefitinib in Erstlinientherapie (n=206)	Kein TKI in Erstlinientherapie (n=79)	Jeweils Gefitinib wäh- rend Therapieverlauf (n=213)	Niemals TKI während Therapieverlauf (n=61)
Hauptparameter		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Mutiertes Exon ¹	Exon 18	13	9	13	8
	TKI sensitiv	9	4	9	3
	TKI unempfindlich	3	1	3	1
	unbekannt	1	4	1	4
	Exon 19	106	35	112	22
	TKI sensitiv	80	31	86	18
	TKI unempfindlich	1	1	1	1
	unbekannt	25	3	25	3
	Exon 20	8	14	8	12
	TKI sensitiv	2	0	2	0
	TKI unempfindlich	4	8	4	7
	unbekannt	2	6	2	5
	Exon 21	82	22	83	19
	TKI sensitiv	70	19	71	17
	TKI unempfindlich	3	1	3	0
	unbekannt	9	2	9	2
Exon unbekannt	3	1	3	1	

¹ Mehrfachnennung möglich.

Tab. 3 Univariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) ausgewertet nach Exonen von first line Gefitinib vs. Chemotherapie. NA: nicht anwendbar.

	Medianes PFS (Monate)	95% Konfidenz- Intervall	p	Medianes OS (Monate)	95% Konfidenz- Intervall	p
Exon 18						
Gef. in Erstlinientherapie (n=13)	6,8	5,3 – NA	0,350	27,9	20,4 – NA	0,179
kein TKI in Erstlinientherapie (n=9)	4,8	2,9 – NA		8,3	7,1 – NA	
Exon 19						
Gef. in Erstlinientherapie (n=106)	11,3	8,8 – 14,6	0,0019	21,3	17,7 – NA	0,134
kein TKI in Erstlinientherapie (n=35)	6,5	5,1 – 11,2		16,5	12,1 – NA	
Exon 20						
Gef. in Erstlinientherapie (n=8)	4,4	1,9 – NA	0,512	18,4	9,1 – NA	0,595
kein TKI in Erstlinientherapie (n=14)	4,1	2,5 – NA		15,4	4,0 – NA	
Exon 21						
Gef. in Erstlinientherapie (n=82)	9,1	7,3 – 10,3	0,695	14,1	12,2 – 16,3	0,295
kein TKI in Erstlinientherapie (n=22)	9,3	6,0 – 21,3		14,2	13,6 – NA	

der Gefitinib- als auch bei der Kontrollgruppe (kein TKI) wurden am häufigsten Mutationen in Exon 19 detektiert, gefolgt von Exon 21 (Tab. 2).

Bei einer Behandlung mit Gefitinib während der Erstlinientherapie wiesen Patienten mit Mutationen im Exon 18 (6,8 Monate vs. 4,8 Monate, Tab. 3), Exon 19 (11,3 Monate vs. 6,5 Monate, Tab. 3, Abb. 2) und Exon 20 (4,4 Monate vs. 4,1 Monate, Tab. 3) ein längeres medianes PFS auf als Patienten, die rein chemotherapeutisch, also nicht mit einem TKI, behandelt wurden. Dieser Unterschied war jedoch nur für Patienten mit Mutation in Exon 19 signifikant ($p=0,0019$) (Tab. 3, Abb. 2).

Bei Patienten, die eine Mutation in Exon 21 aufwiesen, verlängerte sich das PFS bei Therapie mit Gefitinib dagegen nicht (9,1 vs. 9,3 Monate, Tab. 3, Abb. 2). Aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten mit Mutation in Exon 18 oder Exon 20 wurden diese Patientengruppen für die Darstellung des PFS in Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 2) zusammen ausgewertet.

Bei Gabe von Gefitinib in der Erstlinientherapie wiesen Patienten mit Mutation in Exon 18 (27,9 Monate vs. 8,3 Monate; Tab. 3), Exon 19 (21,3 Monate vs. 16,5 Monate; Tab. 3) und Exon 20 (18,4 Monate vs. 15,4 Monate; Tab. 3) ein längeres medianes OS auf als Patienten, die chemotherapeutisch, also nicht mit einem TKI behandelt wurden. Jedoch war jeweils kein signifikanter Unterschied beim Vergleich zum Verzicht auf TKI-Gabe nachzuweisen. Das mediane OS von Patienten mit Mutation in Exon 21 unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (14,1 vs. 14,2 Monate, $p=0,295$, Tab. 3).

Gefitinib während des gesamten Therapieverlaufs

Im Rahmen des weiteren Therapieverlaufs wurden 7 der 79 Patienten, die während der Erstlinientherapie nicht mit einem TKI behandelt wurden, mit Gefitinib behandelt. Daher standen für die Auswertung des klinischen Ansprechens 213 EGFRm+ Patienten, die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden zur Verfügung. Bei 61 Patienten wurde auch im weiteren Therapieverlauf keine

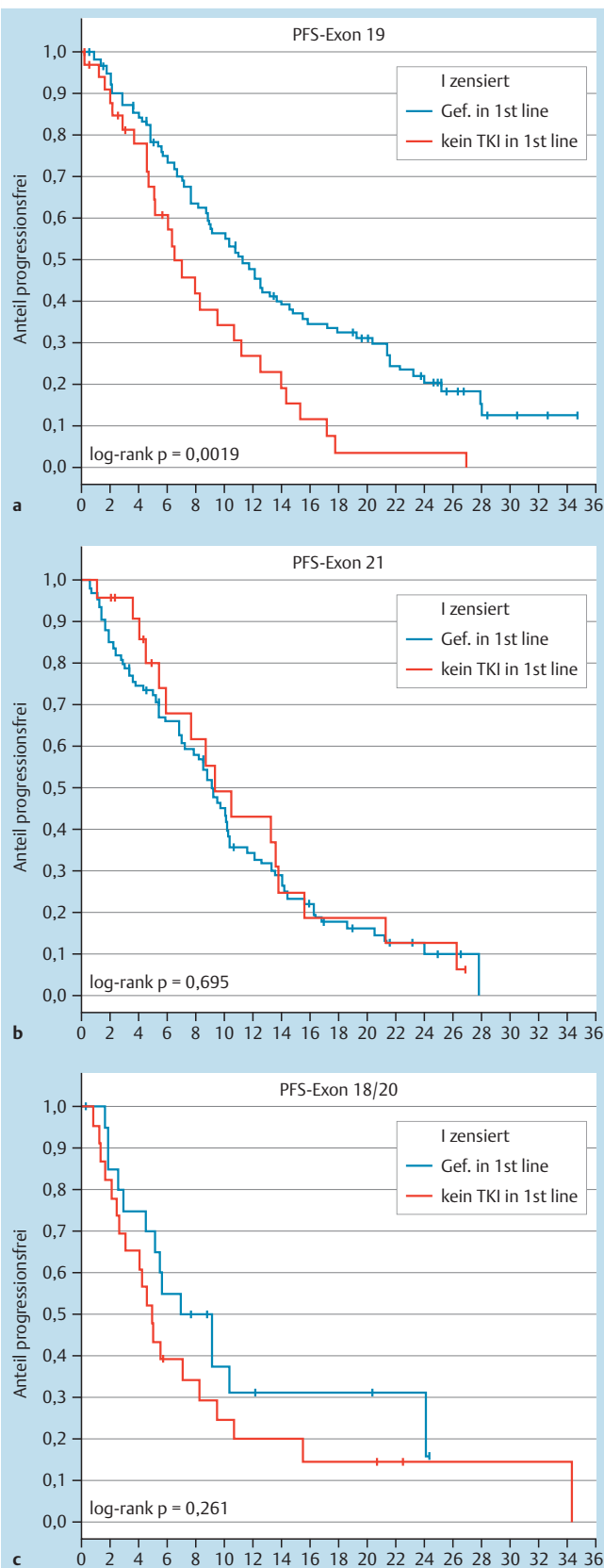


Abb. 2 Progressionsfreies Überleben bei Gabe von Gefitinib in Erstlinientherapie. Anteil an progressionsfreiem Überleben bei Patienten mit vorhandener EGFR-Mutation in Exon 19 (a), Exon 21 (b) und Mutation in Exon 18 oder 21 (c) bei Gabe von Gefitinib (Gef.) bzw. keiner Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors (kein TKI) in der Erstlinientherapie (1st line).

Tab. 4 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens (OS) ausgewertet nach Exonen mit Behandlung von Gefitinib vs. kein TKI während des Therapieverlaufs.

	Medianes OS (Monate)	95% Konfidenzintervall	p
Exon 18			
Gef. während Therapieverlauf (n = 13)	27,9	20,4 – NA	0,114
kein TKI während Therapieverlauf (n = 8)	8,3	7,1 – NA	
Exon 19			
Gef. während Therapieverlauf (n = 112)	21,8	18,3 – NA	0,00002
kein TKI während Therapieverlauf (n = 22)	10,6	4,6 – NA	
Exon 20			
Gef. während Therapieverlauf (n = 8)	18,4	9,1 – NA	0,572
kein TKI während Therapieverlauf (n = 12)	6,9	4,0 – NA	
Exon 21			
Gef. während Therapieverlauf (n = 83)	14,1	12,4 – 16,8	0,941
kein TKI während Therapieverlauf (n = 19)	13,9	10,5 – NA	

Behandlung mit einem TKI durchgeführt. Demografische Details und Details zum EGFR-Mutationsstatus beider Gruppen sind in **Tab. 1** bzw. **Tab. 2** dargestellt.

Patienten, die in einer der durchgeführten Therapielinien mit Gefitinib behandelt wurden, wiesen ein längeres medianes PFS auf als Patienten, die niemals mit einem TKI behandelt wurden (Exon 18: 27,9 Monate vs. 8,3 Monate; Exon 19: 21,8 Monate vs. 10,6 Monate; Exon 20: 18,4 Monate vs. 6,9 Monate; Exon 21: 14,1 Monate vs. 13,9 Monate; **Tab. 4**). Dieser Effekt war stark abhängig vom mutierten Exon und nur für Patienten mit nachgewiesener Mutation in Exon 19 statistisch signifikant ($p = 0,00002$). Für die grafische Darstellung des OS in Kaplan-Meier-Kurven (**Abb. 3**) wurden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Mutation in Exon 18 oder Exon 20 diese beiden Subgruppen zusammengefasst.

Diskussion

Eine Hochregulation des EGFR-Signalweges z.B. durch aktivierende Mutationen kann zur Tumorzellproliferation und zur schnellen Metastasierung beitragen [13] und wird bei einer Vielzahl solider Tumoren gefunden, wo sie häufig mit einer schlechten Prognose korreliert [14]. Jedoch können gerade bei Patienten mit NSCLC aktivierende Mutationen in EGFR als prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf eine TKI-Therapie dienen [15]. Analog zu den Ergebnissen mehrerer randomisierter kontrollierter Studien [4, 3] konnte im Rahmen dieser nicht-interventionellen Studie eine Verlängerung des medianen PFS bei Verwendung von Gefitinib bei EGFR^m+NSCLC Patienten in der Erstlinientherapie im Vergleich zu einem Verzicht auf einen TKI festgestellt werden, die für Patienten mit Exon 19 hochsignifikant war. Interessanterweise verlängerte sich auch das mediane OS von Patienten mit Exon 19 Mutation, die jeweils während des gesamten Therapieverlaufs mit Gefitinib behandelt wurden, im Vergleich

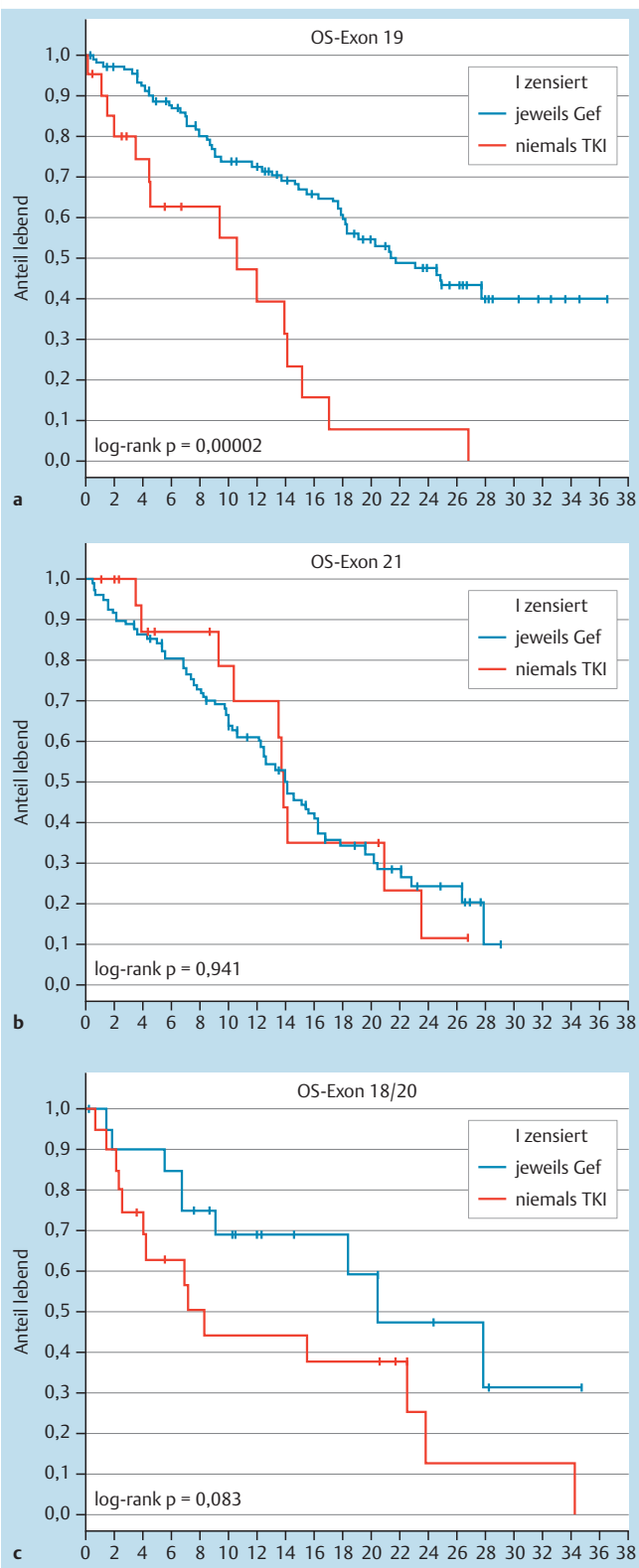


Abb. 3 Gesamtüberleben bei Gabe von Gefitinib während des Therapieverlaufs. Anteil an Gesamtüberleben bei Patienten mit vorhandener EGFR-Mutation in Exon 19 (a), Exon 21 (b) und Mutation in Exon 18 oder 20 (c) bei Anwendung von Gefitinib (Gef.) jeweils während des Therapieverlaufs, bzw. Nichtanwendung eines Tyrosinkinaseinhibitors (kein TKI) während des Therapieverlaufs.

zu chemotherapeutischer Behandlung signifikant (21,8 Monate vs. 10,6 Monate, $p=0,00002$).

Am häufigsten wurden im Rahmen dieser Untersuchung Mutationen in Exon 19 detektiert, wobei Mutationen in den Exonen 18 und 20 aufgrund der nicht verpflichtenden Untersuchung dieser beiden Exone hierbei sicherlich unterrepräsentiert waren. Ohne zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI wiesen Patienten mit Mutation in Exon 19 ein schlechteres OS auf als Patienten mit Mutation in Exon 21 (L858R-Mutation) [16]. Im Rahmen der vorliegenden NIS profitieren besonders Patienten mit Mutation in Exon 19 von einer Therapie mit Gefitinib, da sich bei ihnen sowohl das PFS (Gef. in Erstlinientherapie) als auch das OS (Gef. während Therapieverlauf) im Vergleich zu einem Verzicht auf einen TKI signifikant verlängern.

Dieser Unterschied in der Wirksamkeit der TKI-Therapie bei verschiedenen Mutationen konnte bisher nur für Afatinib gezeigt werden [17]. Dagegen war in der Metaanalyse von Lee et al. [10] kein Unterschied zwischen Exon 19- und 21-Mutationen in Bezug auf das OS gezeigt worden.

Interessanterweise konnte im Rahmen dieser Studie für Patienten, die eine Mutation in Exon 21 aufwiesen, kein Vorteil hinsichtlich des PFS oder OS bei Behandlung mit Gefitinib gegenüber einer rein chemotherapeutischen Behandlung nachgewiesen werden. Jedoch sind Mutationen in Exon 21 sehr heterogen, vor allem was ihre Sensitivität gegenüber TKIs betrifft. Aufgrund der nicht-interventionellen Studienbedingungen und dem damaligen Kenntnisstand über TKI-therapiesensitive Mutationen ist daher davon auszugehen, dass es sich gerade bei der Gruppe der Patienten mit einer Mutation in Exon 21 hinsichtlich der TKI-Sensitivität um eine „Mischpopulation“ handelt.

Die L858R-Mutation in Exon 21 wurde ursprünglich als hypersensitiv gegenüber Gefitinib beschrieben [18,12]. Inzwischen wurde jedoch gezeigt, dass Deletionen in Exon 19 sensibler gegenüber Gefitinib [19–21] und auch gegenüber anderen EGFR-TKIs wie Erlotinib [20] und Afatinib [17] sind, verglichen mit der L858R-Mutation. Einer Metaanalyse von Lee et al. [10] zufolge ist der klinische Nutzen (im Sinne des PFS) einer EGFR-TKI Behandlung im Vergleich zur chemotherapeutischen Behandlung bei Exon 19-Mutationen 50% größer als bei der L858R-Mutation.

Vermutlich aufgrund der lediglich optionalen Analyse von Exon 20 wurden Mutationen in Exon 20 nur bei 8 der im Studienverlauf mit Gefitinib behandelten Patienten nachgewiesen. Für die Hälfte dieser Patienten wurde die Mutation retrospektiv als TKI unempfindlich eingeordnet. Die meisten Mutationen in Exon 20, vor allem aber die T790M-Mutation, vermitteln eine Resistenz gegenüber EGFR-TKIs [22,23]. Bei NSCLC-Patienten, die nicht mit EGFR-TKIs wie Gefitinib oder Erlotinib behandelt wurden, sind T790M-Mutationen nur sehr selten zu finden [24]. Dagegen konnte Arcila et al. [25] mit Hilfe der LNA (locked nucleic acids)-Technologie in 68% der untersuchten Proben von re-biopsierten NSCLC-Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber EGFR-TKIs eine T790M-Mutation nachweisen. Es wird spekuliert, dass nicht das neue Auftreten dieser Mutation, sondern eine klonale Selektion während der EGFR-TKI-Therapie zu einer solch hohen Mutationsfrequenz bei EGFR-TKI resistenten Patienten führt [26]. Durch die Entwicklung neuartiger niedermolekularer TKI-Inhibitoren, die sowohl bei TKI sensitiven EGFR-Mutationen als auch speziell bei der T790M-Mutation wirksam sind, wird versucht, der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Vielversprechende Ergebnisse aus ersten klinischen Studien sind bereits für mehrere dieser neuartigen Inhibitoren publiziert (CO-1686 [27]; AZD9291: [28–30]; HM61713: [31]; ASP26113: [32,33]).

Die nicht-interventionelle REASON Studie zeigt, dass auch selektionierte Patienten von einer Therapie mit Gefitinib zur Behandlung ihres NSCLC profitieren. Der Kenntnisstand über die Sensitivität von EGFR-Mutationen gegenüber TKI war zum Zeitpunkt der Studie (2009–2011) weitaus geringer als heutzutage. Da inzwischen eine detaillierte Analyse und Beurteilung von EGFR-Mutationen möglich ist, sollte diese möglichst zeitnah durchgeführt und der Befund an den behandelnden Arzt übermittelt werden, um einen möglichst erfolgversprechenden Therapieansatz für NSCLC-Patienten gewährleisten zu können.

Danksagung

Besonders bedanken möchten sich die Autoren bei Zentren, die mehr als 30 Patienten in die REASON-Studie eingebracht haben (PD Dr. Jürgen Fischer (Löwenstein), Dr. Christian Schumann (Ulm), Dr. H. Jost Achenbach (Lostau), Dr. Monika Serke (Hemer), Prof. Dr. Jörg Mezger (Karlsruhe), Prof. Dr. Winfried J. Randerath (Solingen), Dr. Jens Kern (Würzburg), Prof. Dr. Norbert Frickhofen (Wiesbaden), Prof. Dr. Harald Schäfer (Völklingen), Prof. Dr. Ernst-Wilhelm Schmidt (Chemnitz), Dr. Matthias Feuer (München), Dr. Wolfgang Körber (Göttingen), PD Dr. Martin Reck (Großhansdorf), Dr. Bernd Seese (Münsterstadt), Prof. Dr. Cornelius Waller (Freiburg), Dr. Jorge Riera-Knorrenschild (Marburg), PD Dr. Bernhard Schaaf (Dortmund), PD Dr. Christian Schulz (Regensburg)) und bei allen weiteren Zentren, die die REASON-Studie durch ihre Teilnahme unterstützt haben.
Sponsor: AstraZeneca GmbH Deutschland

Interessenkonflikt

W. Schütte, W. Eberhardt, P. Schirmacher, M. Dietel und M. Thomas erhalten Beraterhonorare durch die AstracZeneca GmbH.
U. Zirrgiebel ist Angestellte der iOMEDICO AG, die als Auftragsforschungsunternehmen (CRO) an der Projektdurchführung der REASON-NIS beteiligt war.
S. Radtke ist Angestellte der AstraZeneca GmbH.

Institute

- ¹ Krankenhaus Martha-Maria Halle-Doelau, Klinik für Innere Medizin II, Halle
- ² Pathologisches Institut Humboldt Universität Berlin
- ³ Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik im Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Member of the German Center for Lung Research, Heidelberg
- ⁴ Innere Klinik (Tumorforschung), Ruhrlandklinik, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
- ⁵ Pius-Hospital Oldenburg
- ⁶ iOMEDICO AG, Freiburg
- ⁷ Medical Affairs, AstraZeneca, Wedel
- ⁸ Pathologisches Institut Universitätsklinik Heidelberg

Literatur

- 1 Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2008/2009. 2013; 9. Auflage
- 2 Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1367–1380
- 3 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361: 947–957
- 4 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388

- 5 Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735–742
- 6 Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239–246
- 7 Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 595–605
- 8 Bria E, Milella M, Cuppone F et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: A meta-analysis. Ann Oncol 2011; 22: 2277–2285
- 9 Gao G, Ren S, Li A et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. Int J Cancer 2012; 131: E822–E829
- 10 Lee CK, Wu YL, Ding PN et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: A meta-analysis. J Clin Oncol 2015; 17: 1958–1965
- 11 Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE et al. EGFR Mutation Status and First-line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-small cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24: 1254–1261
- 12 Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 2007; 7: 169–181
- 13 Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. Ann Oncol 1997; 8: 1197–1206
- 14 Penault-LLorca F, Durando X, Bay JO et al. EGFR and cancer prognosis. Bull Cancer 2003; 90: 192–196
- 15 Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene 2009; 28: 24–31
- 16 Shigematsu H, Lin L, Takahashi T et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 339–346
- 17 Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16: 141–151
- 18 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139
- 19 Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. J Clin Oncol 2005; 23: 2513–2520
- 20 Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res 2006; 12: 3908–3914
- 21 Fukuhara T, Maemodo M, Inoue A et al. Factors associated with a poor response to gefitinib in the NEJ002 study: smoking and the L858R mutation. Lung Cancer 2015; 88: 181–186
- 22 Wu JY, Wu SG, Yang CH et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutation is associated with poor gefitinib treatment response. Clin Cancer Res 2008; 14: 4877–4882
- 23 Arcila ME, Nafa K, Chaff JE et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. Mol Cancer Ther 2013; 12: 220–229
- 24 Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinoma to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2005; 2: e73
- 25 Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res 2011; 17: 1169–1180

- 26 Juchum M, Günther M, Laufer SA. Fighting cancer drug resistance: Opportunities and challenges for mutation-specific EGFR inhibitors. *Drug Resist Updat* 2015; 20: 12–28
- 27 Sequist LV, Soria JC, Gagdeel SM et al. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol* 2014; 5s: abstr 8010
- 28 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
- 29 Jänne PA, Ramalingam SS, Yang JCH et al. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 8009
- 30 Yang JC, Kim D, Planchard D et al. Updated safety and efficacy from a phase I study of AZD9291 in patients (pts) with EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014; 25: iv149
- 31 Kim DW, Lee DH, Kang JH et al. Clinical activity and safety of HM61713, an EGFR-mutant selective inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations who had received EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 8011
- 32 Camidge DR, Bazhenova L, Salgia R et al. First-in-human dose-finding study of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: Updated results. *J Clin Oncol* 2013; 31: abstr 8031
- 33 Gettinger SN, Bazhenova L, Salgia R et al. Updated efficacy and safety of the ALK inhibitor AP26113 in patients (pts) with advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 8047

