Deutsche NSCLC-Registerstudie

Jeder Zehnte hat EGFR-Mutationen

Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sind die therapie relevanten EGFR-Mutationen vor allem bei Frauen, Nichtrauchern und Patienten mit einem Adenokarzinom nachweisbar. Etwa jeder zehnte Patient hat solche aktivierenden Mutationen, wie aus einer deutschen Beobachtungsstudie hervorgeht.

Bei der Untersuchung handelt es sich um die REASON-Studie, an der mehr als 4.000 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und geplanter EGFR-Mutationstestung teilgenommen hatten. Abhängig vom Mutationsstatus kamen für sie eine kombinierte Chemotherapie oder eine Behandlung mit den Tyrosinkinasehemmern Erlotinib oder Gefitinib infrage.

Aktivierende EGFR-Mutationen wurden bei 432 der 4.196 (10,3 %) Patienten nachgewiesen. Zum Vergleich: In früheren Studien außerhalb Deutschlands schwankte der Anteil zwischen 9 und 14 %. Bei den meisten Patienten (85,5 %)

wurde keine Mutation nachgewiesen. Bei 175 Patienten ließ sich der Status jedoch nicht mit Sicherheit bestimmen.

EGFR-Mutationen wurden bei mehr Frauen als bei Männern nachgewiesen (16,7 vs. 6,4 %), bei mehr Nichtrauchern als bei Rauchern (26,2 vs. 6,8 %) und bei mehr Patienten mit einem Adenokarzinom im Vergleich zu Patienten mit anderen histologischen Subtypen (13,1 vs. 3,8 %). Anders ausgedrückt war die Wahrscheinlichkeit für eine Mutation bei Frauen fast zweifach, bei Nichtrauchern mehr als 3,5-fach und bei Patienten mit einem Adenokarzinom fast dreifach höher, was frühere Beobachtungen bestätigt. Schließlich war die EGFR-Mutationsrate in Metastasen höher als in Primärtumoren (16,5 vs. 9,3 %).

Aktuelle Leitlinien empfehlen vor der NSCLC-Ersttherapie mit einem Tyrosinkinasehemmer eine Mutationsanalyse. Aber in der REASON-Studie erhielten 43,4 % der Patienten mit einem positiven

Genanalysen geben Auskunft über den Mutationsstatus und damit über das mögliche Ansprechen auf Tyrosinkinasehemmer.

Testergebnis keine solche Therapie. Weil die Mutationen außer bei Frauen, Nichtrauchern und Patienten mit Adenokarzinom auch bei anderen Patientengruppen vorkommen, sollten alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf EGFR-Mutationen getestet werden.

Peter Leiner

Schuetz W 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(8):1254-61.

kurz notiert

Forschungsstandort Deutschland

Immuntoleranz beeinflusst Krebsrisiko +++

Eine gesteigerte periphere Immuntoleranz ist ein Risikofaktor für bestimmte Krebsarten. Das fanden Wissenschaftler des DKFZ anhand der Daten der EPIC-Studie heraus. Ausschlaggebend ist demnach das Verhältnis regulatorischer T-Zellen zur Gesamtzahl an T-Zellen (ImmunoCRIT-Wert): Bei hohen Werten steigt das Risiko für einen Tumor in der Lunge auf das Doppelte, für ein kolorektales Karzinom um etwa 60 % und für ein östrogenrezeptorpositives Mammakarzinom auf das Dreifache [Barth SD et al. J Natl Cancer Inst. 2015; Aug 22 (Epub ahead of print)]. red.

Wie Krebszellen auf Stress reagieren +++

Eine hohe Cathepsin-L-Expression bei Frauen mit Brustkrebs fördert die Entwicklung von Lungenmetastasen. Warum hohe Cathepsin-L-Spiegel auch während der Tumorprogression aufrechterhalten werden können, fanden Freiburger Forscher nun heraus. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei die mRNA-Translation, bei der die Cathepsin-L-mRNA durchgehend mit den Polyribosom-Komplexen verbunden ist, so dass die Translation auch unter Stressbedingungen ablaufen kann [Tholen M et al. J Biol Chem. 2015;290(25):15758-69]. red.

Tyrosinkinaseinhibitor bei NSCLC

Wirkung auch bei untypischen Mutationen

Bei etwa 10 % der Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Mutationen handelt es sich um ungewöhnliche Mutationen. Eine Post-hoc-Analyse von drei Afatinib-Studien (LUX-Lung-2, -3 und -6) sollte klären, ob diese Patienten von der Therapie mit diesem EGFR-Inhibitor profitieren können. Die prospektiv gewonnenen Daten stammten von Tyrosinkinaseinhibitor-naiven Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB-IV. In der Intention-to-treat-Analyse aller 75 Patienten mit ungewöhnlichen EGFR-Mutationen wurden verglichen: Gruppe 1 mit Punktmutationen oder Duplikationen in Exon 18-21, Gruppe 2 mit De-novo-Exon-20-Mutationen in Thr790Met allein oder in Kombination mit anderen Mutationen und Gruppe 3 mit Exon-20-Insertionen.

Ein objektives Ansprechen zeigten 27 (71,1 %) Patienten der Gruppe 1, 2 (14,3 %) der Gruppe 2 und 2 (8,7 %) der Gruppe 3.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag in Gruppe 1 bei 10,7 Monaten, in Gruppe 2 bei 2,9 Monaten und in Gruppe 3 bei 2,7 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich ebenfalls deutlich in den drei Gruppen (19,4, 14,9 bzw. 9,2 Monate). Die objektiven Ansprechraten bei den untersuchten häufigsten Mutationen lagen mit 77,8 % bei Gly719Xaa, 56,3 % bei Leu861Gln und 100,0 % bei Ser768Ile relativ hoch.

Damit zeigte sich, dass Afatinib bei verschiedenen ungewöhnlichen EGFR-Mutationen eine gegen das NSCLC gerichtete Aktivität aufweist, insbesondere bei den Mutationen Gly719Xaa, Leu861Gln und Ser768Ile.

Friederike Klein

Yang JCH et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015;16(7):830-8.