

Bezüglich des optimalen Transplantationszeitpunkts gibt es international keine genauen Richtlinien. Aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Transplantatfunktion sollte der Operationszeitpunkt unter Ausnutzung der optimalen medikamen-

tösen Therapie möglichst spät gestellt werden. Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass Patienten, die mit chronisch therapierefraktärem Rechtsherzversagen zur Transplantation kommen, eine deutlich erhöhte perioperative Mortalität aufweisen.

Literatur

1. Dandel M et al. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 2005;19, N2:57–74
2. Klepetko W et al. J Am Coll Cardiol. 2004;Suppl 1243:73S–80S
3. DSO Jahresbericht 2009: www.dso.de/pdf/DSO_JB2009_d.pdf

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

ALK-Inhibition lässt Tumor schrumpfen

Kwak EL et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363:1693–1703

Hintergrund

Eine Untergruppe nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome (NSCLC), die 2–7% solcher Tumoren umfasst, enthält onkogene Fusionsgene, die aus dem Gen Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) und dem Gen für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) bestehen.

Fragestellung

Die therapeutische Wirksamkeit einer ALK-Hemmung in solchen Tumoren wurde nun erstmals untersucht. Inzwischen liegen die Ergebnisse einer frühen klinischen Studie mit Crizotinib, einem oral verfügbaren kleinmolekularen Inhibitor der ALK-Tyrosinkinase, vor.

Methodik

Tumorproben von etwa 1500 NSCLC-Patienten wurden auf das Vorliegen von ALK-Rearrangements analysiert. 82 Patienten (5,5%) mit fortgeschrittener ALK-positiver Erkrankung wurden in die Studie aufgenommen. Die meisten Patienten hatten zuvor eine Behandlung erhalten. Diese Patienten wurden in eine erweiterte Kohortenstudie aufgenommen, nachdem bei einer Phase-I-Dosis-escalation eine empfohlene Crizotinibdosis von 250 mg zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen etabliert wurde. Die Patienten wurden im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse und das Ansprechen auf die Therapie beurteilt.



© H.S. Fießl

Wandnahes Bronchialkarzinom.

Ergebnisse

Patienten mit ALK-Rearrangements waren tendenziell jünger als Patienten ohne diese Rearrangements. Die meisten Patienten hatten Adenokarzinome und wenig oder keine Tabakrauchexposition.

Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 6,4 Monaten betrug die Gesamtansprechrate 57% (47 Patienten: bestätigtes Teilansprechen bei 46 Patienten, bestätigtes vollständiges Ansprechen bei einem Patienten). Bei 27 Patienten (33%) blieb die Erkrankung stabil.

77% (63 von 82) erhielten auch nach Abschluss der Datenerhebung weiterhin Crizotinib. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens über sechs Monate betrug 72%.

Schlussfolgerung

Die ALK-Inhibition in Lungentumoren mit einem ALK-Rearrangement führte

bei den meisten Patienten zum Schrumpfen des Tumors oder zur Stabilität der Erkrankung. Die Ansprechrate war eindrucksvoll.

Kommentar



Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Tübingen

Die Zahl der Patienten, die für eine Crizotinibtherapie in Betracht kommen, ist beträchtlich. Sie wird allein in den USA auf 10 000 pro Jahr geschätzt [1]. Diese Zahl unterstreicht die potenzielle Bedeutung dieser Studienergebnisse.

Die Befunde der Studie stellen die Frage, ob Crizotinib zu einem gleich starken Ansprechen wie die erste therapeutische Intervention führt oder ob ein kombiniertes Vorgehen womöglich einen noch besseren Nutzen ergibt [1].

Ein weiterer Aspekt betrifft die Resistenzentwicklung. Bereits gebräuchliche Kinaseinhibitoren wie Imatinib oder EGFR-Inhibitoren führen häufig zum Auftreten von Resistenzmutationen in der Kinase selbst. Diese Frage wurde in der vorliegenden Studie nicht bearbeitet. Doch es erscheint möglich, dass sich solche Mutationen bei einigen ALK-positiven Patienten mit begrenztem Ansprechen vor oder während der Crizotinib-Behandlung entwickelt haben.

Literatur

1. Hallberg B et al. Crizotinib – latest champion in the cancer wars? N Engl J Med. 2010;363:1760–1762