

INHALT

- Gefitinib halbiert das Progressionsrisiko
- Mutationsanalyse notwendig
- ZD6474 – ein neuer Multikinase-Inhibitor
- Reduktion tumorbedingter Beschwerden

ZUM THEMA

In der First-line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) erwies sich die Monotherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib der Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel als überlegen, so die Daten der Phase-III-Studie IPASS. Prädiktiv für die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Gefitinib war der Nachweis von Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Die Mutationsanalyse ermöglicht somit die Identifizierung von NSCLC-Patienten, denen eine effektive Therapie angeboten und die zytostatikabedingte Toxizität erspart werden kann.

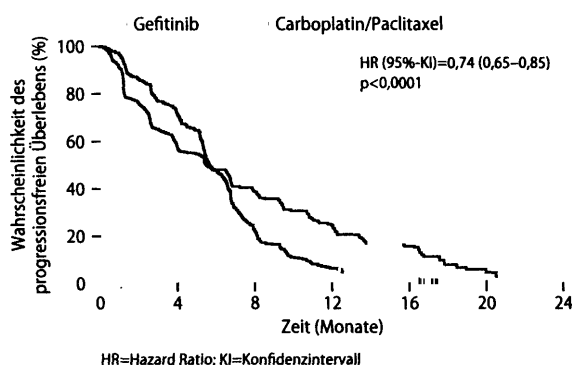
# Metastasiertes NSCLC EGFR-Mutationen: Prädiktor für die Effektivität von Gefitinib

Die Personalisierung der Krebstherapie stand im Fokus der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009. „Wir haben erkannt, dass jeder Tumor seine eigene Biologie hat und die Prognose von Krebserkrankungen stark variiert“, betonte *Richard L. Schilsky, Chicago/USA*. Nötig seien daher personalisierte Behandlungspläne, um dem einzelnen Patienten die optimale Strategie anbieten und gleichzeitig Kosten sparen zu können.

In der Studie IPASS (Iressa Pan ASian Study) wurde bei Patienten mit NSCLC mit dem EGFR-Mutationsstatus erstmals ein Marker identifiziert, der ähnlich wie der KRAS-Status bei Patienten mit Kolorektalkarzinom als Prädiktor für die Effektivität einer Therapie herangezogen werden kann. In die in neun asiatischen Ländern durchgeführte Studie wurden 1.217 Chemotherapie-naive Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge in den Stadien IIIB/IV eingeschlossen (alle Patienten waren Nie- oder leichte Exraucher). Sie wurden zu einer Monotherapie mit dem oralen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib (IRESSA®; 250mg/Tag) oder zu einer Standardtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel randomisiert, erläuterte *Masahiro Fukuoka, Osaka/Japan* [1]. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Das Risiko für eine Progression wurde durch Gefitinib um relativ 26% im Vergleich

Abbildung 1



**IPASS-Studie:**  
Verbesserung des progressionsfreien Überlebens unter Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel (Intention-to-treat-Population)

modifiziert nach [1]

zur Chemotherapie reduziert (Hazard Ratio [HR]=0,74;  $p < 0,0001$ ; **Abb. 1**). Fukuoka wies jedoch darauf hin, dass der Therapieeffekt im Studienverlauf nicht konstant war: Zu Beginn war das progressionsfreie Überleben bei den zytostatisch behandelten Patienten besser. Nach dem sechsten Studienmonat überkreuzten sich jedoch die Ereigniskurven beider Therapiegruppen und es zeigte sich eine Überlegenheit von Gefitinib: Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben war mit 25% fast viermal so hoch wie unter Carboplatin/Paclitaxel (7%).

**Gefitinib halbiert das Progressionsrisiko**

Einer vorab geplanten Analyse zufolge hatten Patienten mit EGFR-Mutationen ein län-

geres progressionsfreies Überleben und eine höhere Ansprechrate unter der Behandlung mit Gefitinib im Vergleich zur Chemotherapie. Für die EGFR-Mutationsanalysen standen Tumorproben von 437 Patienten zur Verfügung. Bei etwa 60% der 437 Patienten beider Arme waren EGFR-Mutationen nachweisbar. Zu den häufigsten genetischen Anomalien gehörten Deletionen in Exon 19 und die Mutation L858R in Exon 21, die zusammen mehr als 90% aller Mutationen stellten.

Zs Ä  
4323  
Beil zu 15,8-  
ZB MED  
Springer