

Subgruppenanalyse aus der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie REASON: PFS und OS gemäß Alter, Raucherstatus, Geschlecht und histologischem Subtyp unter Verwendung von Gefitinib bzw. chemotherapeutischer Behandlung bei NSCLC-Patienten

Subgroup Analysis of the Non-interventional REASON Study: PFS and OS According to Age, Smoking History, Gender, and Histology in NSCLC Patients Treated with Gefitinib or Chemotherapy

Autoren W. Schuette¹, W. E. E. Eberhardt², C. Waller³, P. Schirmacher⁴, M. Dietel⁵, U. Zirrgiebel⁶, S. Radke⁷, M. Thomas⁸

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-0042-109760>
Pneumologie 2016; 70: 579–588
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

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

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Prüfung klinischer Faktoren auf das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) von NSCLC-Patienten (Pt.) im Stadium IV, mit Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFRm+), die im Praxisalltag mit Gefitinib (Gef) bzw. mit Chemotherapie (CT) behandelt wurden.

Methodik: 285 EGFRm+-Pt. der REASON-Studie, die first-line entweder mit Gef (n=206) oder mit CT (n=79) bzw. jemals mit Gefitinib (n=213) oder im Therapieverlauf nie mit TKI (n=61) behandelt wurden, sind in Bezug auf Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Histologie ausgewertet worden.

Ergebnisse: Im Vergleich zur CT wiesen Gef-behandelte Pt. in allen Subgruppen ein verlängertes PFS und OS auf. Das PFS war für Frauen und Nichtraucher signifikant verlängert. Das OS von Frauen, Nichtrauchern, (Ex)-Rauchern, Pt. mit Adenokarzinom und älteren Pt. war bei Gef-Behandlung versus alleiniger CT signifikant verlängert. Bei Behandlung mit Gef erwies sich das weibliche Geschlecht als unabhängiger positiver prädiktiver Faktor für OS (HR für Männer 1,74, p=0,0009).

Schlussfolgerung: Bei den untersuchten klinischen Subgruppen von EGFRm+-Pt. lässt sich ein Vorteil einer Gef-Therapie zeigen, der sich bei weiblichem Geschlecht auch multivariat bestätigt.

Abstract

Purpose: Assessment of several clinical factors on progression-free (PFS) and overall survival (OS) in NSCLC patients (pts.) (stage IV) with mutated epidermal growth factor receptor (EGFRm+) treated with gefitinib (gef) or with chemotherapy (CT) under real-world conditions.

Methods: 285 EGFRm+ pts. of the non-interventional REASON study treated with gef (n=206) or CT (n=79) as first-line therapy or with gef (n=213) or CT (n=61) in any line throughout the course of therapy were analyzed according to age, gender, smoking history and histology.

Results: Compared with CT, patients treated with gef showed prolongation of PFS and OS in all subgroups. PFS was significantly increased in women and non-smokers. OS was significantly increased in women, non-smokers, (ex)-smokers, patients with adenocarcinoma and elderly patients when treated with gef compared to CT. Female gender turned out to be an independent positive predictive factor for OS in patients treated with gef (HR_{male}: 1.74, p=0.0009).

Conclusion: A clinical benefit of gef was shown for all analyzed clinical subgroups of EGFRm+ pts. This was confirmed for the female gender in a multivariate analysis.

Einleitung

Die Behandlungsergebnisse verschiedener Patientengruppen mit der gleichen Erkrankung können sowohl unter Routinebedingungen als auch in klinischen Studien sehr uneinheitlich sein [1,2]. Um den Einfluss verschiedener prognostischer und prädiktiver Faktoren zu verstehen, ist es notwendig, die Behandlung von Patienten zu individualisieren und Patientensubgruppen

zu identifizieren, die auf eine Therapie ansprechen. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Tatsache, dass in frühen Studien gezeigt wurde, dass unter Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) besonders Frauen, Patienten asiatischer Abstammung, Patienten mit Adenokarzinom und Nichtraucher von einer Behandlung mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) profitieren (z.B. [3]). Später wurde erkannt, dass generell Patienten, deren

Tumor eine aktivierende Mutation im EGFR-Gen (EGFRm+) aufweist, besonders auf diese sogenannten EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI) ansprechen und dass diese Mutationen gehäuft in den oben genannten Subgruppen vorkommen [4]. Für Patienten mit NSCLC ist bereits seit längerem eine Reihe von prognostischen Faktoren bekannt [5,6]. Seit der Zulassung von EGFR-TKI für die Behandlung von Patienten mit NSCLC ist vor allem der EGFR-Mutationsstatus ausschlaggebend für die weitere Therapie. Allerdings ist nur wenig bekannt darüber, inwiefern sich eine chemotherapeutische Behandlung bzw. eine EGFR-TKI Therapie auf bestimmte Subgruppen der EGFRm+-Patienten auswirkt. Um dies im medizinischen Alltag zu untersuchen, wurden Daten von EGFRm+-Patienten, die an der nicht-interventionellen REASON-Studie (REASON NIS) teilgenommen haben, hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nach den Faktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Tumorhistologie ausgewertet.

Material und Methoden

Patienten

In der vorliegenden Publikation werden Daten zum klinischen Outcome bestimmter Patientensubgruppen aus der REASON-Studie (NCT00997230) präsentiert. Bei REASON handelte es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie an erwachsenen Patienten mit NSCLC der Stadien IIIB/IV, die für eine Strahlentherapie oder einen kurativen operativen Eingriff nicht geeignet waren und für die eine Untersuchung des EGFR-Mutationsstatus vorgesehen war. Insgesamt wurden von 9/2009 bis 3/2011 4243 Patienten in 149 deutschen Zentren in die REASON-Studie eingeschlossen, wobei für 431 Patienten (10,3%) ein

positiver EGFR-Mutationsstatus (Mutation in Exon 18–21) nachgewiesen wurde [7]. Die Untersuchung der Exone 19 und 21 war obligatorisch. Exon 18 und 20 wurden optional und daher nicht bei allen Patienten untersucht. Für 320 EGFRm+-Patienten, deren Erstlinientherapie außerhalb einer klinischen Studie erfolgen sollte, wurden sowohl die Erstlinientherapieentscheidung als auch der klinische Verlauf erfasst. Hiervon wurden 206 Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie mit Gefitinib behandelt, wobei 30 dieser 206 Patienten vor der Behandlung mit Gefitinib zunächst chemotherapeutisch behandelt wurden (Therapiewechsel). 213 der 320 Patienten wurden jeweils (über alle Therapielinien) mit Gefitinib behandelt. Die Auswertungen für diese Publikation erfolgten an diesen 206 bzw. 213 Patienten (Abb. 1). Aufgrund des nicht-interventionellen Charakters der Studie wurden die Patienten im medizinischen Alltag untersucht und behandelt.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und die Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Von allen Studienteilnehmern wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Um den klinischen Verlauf zu beurteilen, wurden PFS und OS ab Beginn der Erstlinientherapie erfasst. Die Untersuchungsintervalle sowie die Methode zur Beurteilung des Tumors bzw. der Metastasen erfolgten gemäß der ärztlichen Routine. Formale Kriterien zur Responsebeurteilung (RECIST) wurden nicht angewendet. Durch Protokoll-Amendment 4 wurde eine retrospektive Erfassung des Sterbedatums implementiert und somit eine Analyse des Gesamtüberlebens ermöglicht.

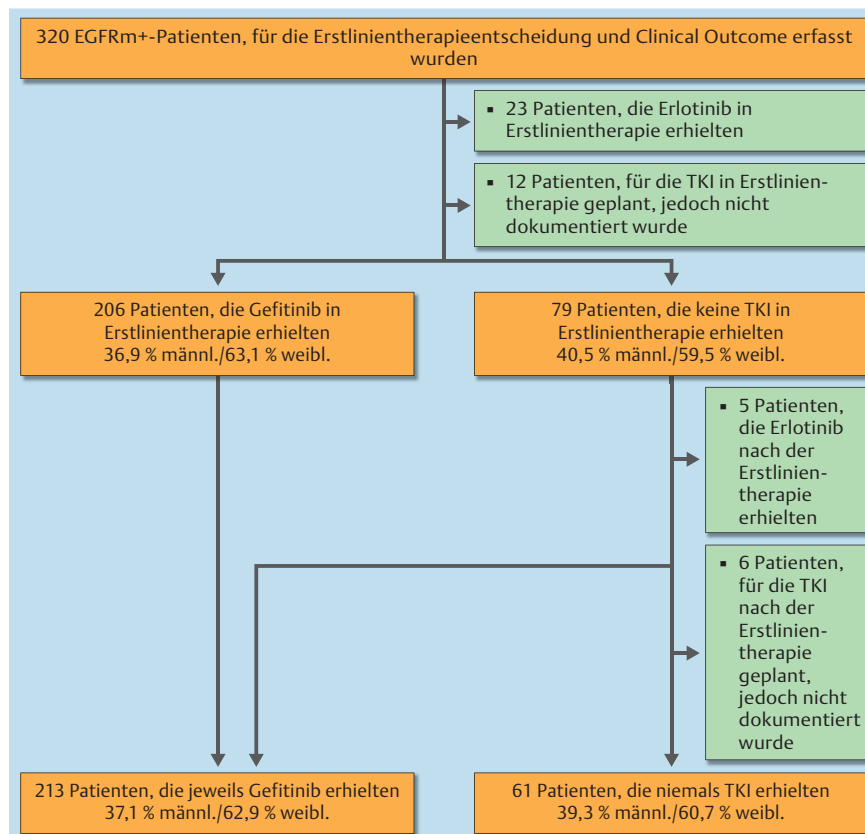


Abb. 1 Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenverteilung in den analysierten Patientengruppen.

Tab. 1a Patientencharakteristika (Anzahl und % kombiniert), dargestellt nach Erstlinientherapie.

Parameter		Gefitinib während Erstlinientherapie (n = 206)		Kein TKI während Erstlinientherapie (n = 79)	
		Männl. Patienten (n = 76)	Weibl. Patienten (n = 130)	Männl. Patienten (n = 32)	Weibl. Patienten (n = 47)
		Anzahl n [%]	Anzahl n [%]	Anzahl n [%]	Anzahl n [%]
Ethnische Herkunft	kaukasisch	76 [100,0]	127 [97,7]	32 [100,0]	47 [100,0]
	afrikanisch	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
	asiatisch	0 [0,0]	3 [2,3]	0 [0,0]	0 [0,0]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Alter	<65 Jahre	34 [44,7]	55 [42,3]	15 [46,9]	22 [46,8]
	≥65 Jahre	42 [55,3]	75 [57,7]	17 [53,1]	25 [53,2]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
	Median in Jahren [Range]	67,7 [30,5–89,3]	67,8 [34,6–87,8]	65,5 [44,2–79,3]	66,7 [37,6–85,0]
Raucherstatus	Nichtraucher	21 [27,6]	87 [66,9]	5 [15,6]	25 [53,2]
	Raucher, Ex-Raucher	55 [72,4]	41 [31,5]	27 [84,4]	22 [46,8]
	unbekannt	0 [0,0]	2 [1,5]	0 [0,0]	0 [0,0]
Histologischer Subtyp	Adenokarzinom	65 [85,5]	125 [96,2]	27 [84,4]	39 [83,0]
	Nicht-Adenokarzinom	11 [14,5]	5 [3,8]	5 [15,6]	8 [17,0]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Stadium bei Erstdiagnose	IIIb	3 [3,9]	10 [7,7]	5 [15,6]	6 [12,8]
	IV	73 [96,1]	120 [92,3]	27 [84,4]	41 [87,2]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Mutiertes Exon ¹	Exon 18	2 [2,6]	11 [8,5]	5 [15,6]	4 [8,5]
	Exon 19	39 [51,3]	67 [51,5]	9 [28,1]	26 [55,3]
	Exon 20	4 [5,3]	4 [3,1]	9 [28,1]	5 [10,6]
	Exon 21	31 [40,8]	51 [39,2]	10 [31,3]	12 [25,5]
	Exon unbekannt	2 [2,6]	1 [0,8]	1 [3,1]	0 [0,0]
ECOG-Status	0	25 [32,9]	41 [31,5]	14 [43,8]	18 [38,3]
	1	36 [47,4]	63 [48,5]	11 [34,4]	20 [42,6]
	2	6 [7,9]	12 [9,2]	4 [12,5]	2 [4,3]
	>2	1 [1,3]	2 [1,5]	0 [0,0]	1 [2,1]
	unbekannt	8 [10,5]	12 [9,2]	3 [9,4]	6 [12,8]

¹ Die Untersuchung von Exon 19 und 21 war obligatorisch, wohingegen Exon 18 und 20 nur optional und daher nicht bei allen Patienten untersucht wurden.

Statistische Methoden

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von Statistica Version 10.0 und R Version 2.15. Das mediane PFS bzw. OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, für die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (31.10.2012) kein Ereignis (Progression bzw. Tod) aufgetreten war, wurden zensiert. Univariate Vergleiche des PFS bzw. des OS wurden mit Hilfe des log-rank-Tests durchgeführt. Der Einfluss verschiedener (unabhängiger) Variablen (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Tumorhistologie) auf das PFS bzw. OS wurde mit Hilfe eines multivariaten Cox-Regressionsmodells geprüft. Weitergehende Subgruppenanalysen wurden aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht durchgeführt. Die Berechnung von p-Werten erfolgte rein explorativ ohne Bezug auf Hypothesen. Eine Korrektur für multiples Testen erfolgte nicht.

Ergebnisse

▼ Patientencharakteristika

Im Rahmen dieser Auswertung war die Mehrzahl der Patienten weiblich, so lag der Anteil von Frauen je nach Therapieregime zw. 59,5% (kein TKI während Erstlinientherapie) und 63,1% (Gefitinib während der Erstlinientherapie) (● **Abb. 1**). Nahezu alle

Patienten waren kaukasischer Herkunft, und eine kleine Mehrheit der Patienten war ≥65 Jahre alt (120 von 213 Patienten (56,3%), die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden, bzw. 32 von 61 Patienten (52,6%), die einzig eine Chemotherapie erhalten haben). In den Patientengruppen, die mit Gefitinib (Gef.) behandelt wurden, waren etwa 52% der Patienten Nichtraucher (108 von 206 bei Gefitinib in Erstlinie bzw. 112 von 213 Patienten, die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden). Dagegen haben von den Patienten, die während der Erstlinientherapie bzw. niemals mit einem TKI behandelt wurden, nur 36 bzw. 38% niemals geraucht. Die Mehrheit der Frauen gaben an, niemals geraucht zu haben (66,4% der Frauen, die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden, bzw. 54,1% der Frauen, die rein chemotherapeutisch behandelt wurden), wohingegen die meisten Männer (70,9% der Männer, die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden, bzw. 91,7% der Männer, die rein chemotherapeutisch behandelt wurden) Raucher oder Ex-Raucher waren. Bei der großen Mehrzahl der Patienten lag als histologischer Subtyp des NSCLC ein Adenokarzinom (AdC) vor. Die meisten Patienten wiesen beim Einschluss in die Studie einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Nur wenige Patienten (max. 1,63% pro Gruppe) wiesen einen ECOG-Status von >2 auf. Weitere demografische Details, auch die zu dokumentierenden Mutationen in den Exonen 18–21 des EGFR-Gens, sind in ● **Tab. 1** und ● **Tab. 2** dargestellt.

Tab. 1b Patientencharakteristika (Anzahl und % kombiniert), dargestellt gesamten Therapieverlauf.

Parameter		Jeweils Gefitinib während Therapieverlauf (n=213)		Kein TKI im gesamten Therapieverlauf (n=61)	
		Männl. Patienten (n=79) Anzahl n [%]	Weibl. Patienten (n=134) Anzahl n [%]	Männl. Patienten (n=24) Anzahl n [%]	Weibl. Patienten (n=37) Anzahl n [%]
Ethnische Herkunft	kaukasisch	79 [100,0]	131 [97,8]	24 [100,0]	37 [100,0]
	afrikanisch	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
	asiatisch	0 [0,0]	3 [2,2]	0 [0,0]	0 [0,0]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Alter	<65 Jahre	35 [44,3]	58 [43,3]	12 [50,0]	17 [45,9]
	≥65 Jahre	44 [55,7]	76 [56,7]	12 [50,0]	20 [54,1]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
	Median in Jahren [Range]	68,5 [30,5 – 89,3]	67,3 [34,6 – 87,8]	64,3 [44,2 – 77,7]	67,4 [41,3 – 85,0]
Raucherstatus	Nichtraucher	23 [29,1]	89 [66,4]	2 [8,3]	20 [54,1]
	Raucher, Ex-Raucher	56 [70,9]	43 [32,1]	22 [91,7]	17 [45,9]
	unbekannt	0 [0,0]	2 [1,5]	0 [0,0]	0 [0,0]
Histologischer Subtyp	Adenokarzinom	68 [86,1]	128 [95,5]	20 [83,3]	31 [83,8]
	Nicht-Adenokarzinom	11 [13,9]	6 [4,5]	4 [16,7]	6 [16,2]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Stadium bei Erstdiagnose	IIIb	3 [3,8]	11 [8,2]	5 [20,8]	5 [13,5]
	IV	76 [96,2]	123 [91,8]	19 [79,2]	32 [86,5]
	unbekannt	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]
Mutiertes Exon ¹	Exon 18	2 [2,5]	11 [8,2]	4 [16,7]	4 [10,8]
	Exon 19	41 [51,9]	71 [53,0]	6 [25,0]	16 [43,2]
	Exon 20	4 [5,1]	4 [3,0]	7 [29,2]	5 [13,5]
	Exon 21	32 [40,5]	51 [38,1]	7 [29,2]	12 [32,4]
	Exon unbekannt	2 [2,5]	1 [0,7]	1 [4,2]	0 [0,0]
ECOG-Status	0	27 [34,2]	42 [31,3]	8 [33,3]	14 [37,8]
	1	36 [45,6]	65 [48,5]	11 [45,8]	16 [43,2]
	2	7 [8,9]	12 [9,0]	2 [8,3]	1 [2,7]
	>2	1 [1,3]	2 [1,5]	0 [0,0]	1 [2,7]
	unbekannt	8 [10,1]	13 [9,7]	3 [12,5]	5 [13,5]

¹ Die Untersuchung von Exon 19 und 21 war obligatorisch, wohingegen Exon 18 und 20 nur optional und daher nicht bei allen Patienten untersucht wurden.

Tab. 2 Univariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) von EGFRm+-Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie Gefitinib (n=206) bzw. keinen TKI (n=79) erhalten haben; ausgewertet nach Geschlecht, Histologie, Raucherstatus und Alter.

Hauptparameter mit Subgruppen	Gef. während Erstlinie Medianes PFS in Monaten (95% CI)	Kein TKI während Erstlinie Medianes PFS in Monaten (95% CI)	p (log-rank Gef. vs. niemals TKI)
Geschlecht			
männlich	7,0 (5,3 – 10,0) (n=76)	4,9 (4,1 – 8,2) (n=32)	0,3815
weiblich	10,3 (9,7 – 14,0) (n=130)	9,4 (6,9 – 14,0) (n=47)	0,0376
p (log-rank männl. – weibl.)	0,0001	0,00492	
Raucherstatus*			
Raucher/Ex-Raucher	8,2 (6,8 – 10,9) (n=96)	6,3 (4,8 – 12,4) (n=49)	0,3289
Nichtraucher	10,3 (9,1 – 14,0) (n=108)	8,7 (5,1 – 11,2) (n=30)	0,0264
p (log-rank Raucher/Ex-Raucher – Nichtraucher)	0,0180	0,7550	
Histologie			
AdC	10,1 (9,8 – 11,6) (n=190)	7,0 (5,1 – 10,5) (n=66)	0,0092
Nicht-AdC	6,7 (2,7-NA) (n=16)	6,3 (3,6-NA) (n=13)	0,8437
p (log-rank AdC – Nicht-AdC)	0,4823	0,5611	
Alter			
<65 Jahre	9,0 (7,6 – 14,0) (n=89)	7,0 (4,8 – 10,5) (n=37)	0,1195
≥65 Jahre	10,1 (8,8 – 12,3) (n=117)	8,1 (5,1 – 13,8) (n=42)	0,0733
p (log-rank <65 Jahre – ≥65 Jahre)	0,8958	0,9615	

AdC: Adenokarzinom, NV: Nicht vorliegend, Gef.: Gefitinib, * Raucherstatus unbekannt für n=2 Patienten der Gefitinib-Gruppe

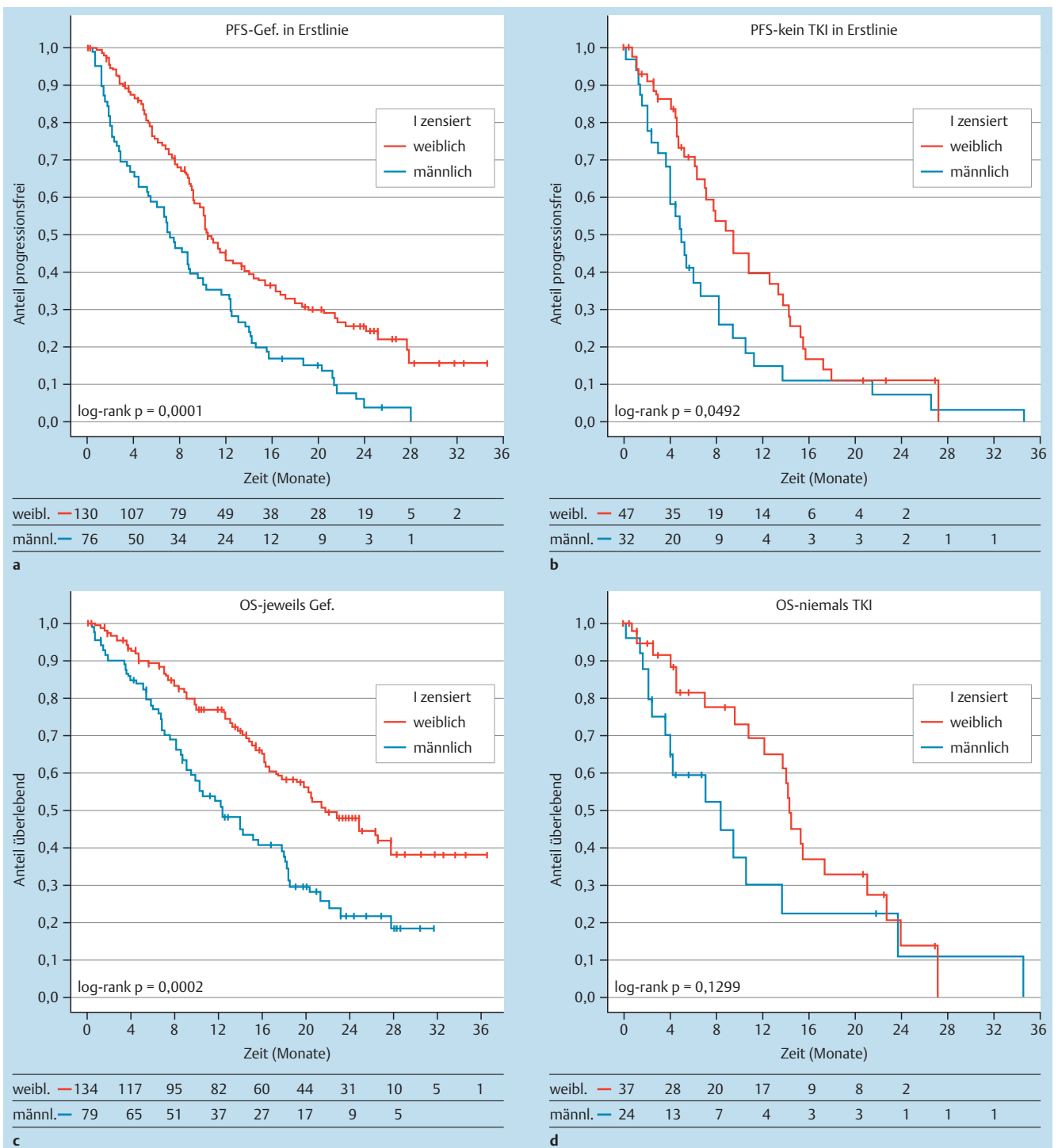


Abb. 2 Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Gabe von Gefitinib (a) bzw. ohne TKI (b) während der Erstlinientherapie ausgewertet nach Geschlecht. Gesamtüberleben (OS) bei Patienten, die jeweils Gefitinib (c) bzw. niemals einen TKI (d) während des gesamten Therapieverlaufs erhalten haben, ausgewertet nach Geschlecht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Innerhalb der REASON-Studie wurden 206 EGFRm+-Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie mit Gefitinib behandelt, wohingegen bei 79 EGFRm+-Patienten kein TKI im Rahmen der Erstlinientherapie angewendet wurde. Bei Betrachtung des medianen PFS dieser beiden Patientengruppen hinsichtlich der Parameter Geschlecht, Raucherstatus, Histologie und Alter fiel auf, dass das mediane PFS bei Gabe von Gefitinib über alle Subgruppen verlän-

gert war im Vergleich zu einem Verzicht auf einen TKI während der Erstlinientherapie. Statistisch signifikante Unterschiede im medianen PFS zwischen der Behandlung mit Gefitinib bzw. alleiniger chemotherapeutischer Behandlung ergaben sich für die Subgruppen der Frauen (10,3 Mo. vs. 9,4 Mo., $p=0,0367$); der Nichtraucher (10,3 Mo. vs. 8,7 Mo., $p=0,0264$) und der Patienten mit AdC (10,1 Mo. vs. 7,0 Mo., $p=0,0092$). Jedoch wiesen auch Männer (7,0 Mo. vs. 4,9 Mo.), (Ex-)Raucher (8,2 Mo. vs. 6,3 Mo.),

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 3 Univariate Analyse des Gesamtüberlebens (OS) von EGFRm+-Patienten, die während des gesamten Therapieerfolgs Gefitinib (n = 213) bzw. keinen TKI (n = 61) erhalten haben; ausgewertet nach Geschlecht, Histologie, Raucherstatus und Alter.

Hauptparameter mit Subgruppen	Gef. jeweils während Therapieerlauf Medianes OS in Monaten (95% CI)	Niemals TKI während Therapieerlauf Medianes OS in Monaten (95% CI)	p (log-rank Gef. vs. niemals TKI)
Geschlecht			
männlich	12,4 (9,6 – 18,1) (n = 79)	8,3 (4,0-NA) (n = 24)	0,1211
weiblich	21,8 (17,7-NA) (n = 134)	14,2 (12,1 – 22,5) (n = 37)	0,0032
p (log-rank männl. – weibl.)	0,0002	0,1299	
Raucherstatus¹			
Raucher/Ex-Raucher	16,3 (12,6 – 20,4) (n = 99)	13,6 (8,3 – 15,2) (n = 39)	0,0335
Nichtraucher	20,4 (16,3-NA) (n = 112)	12,1 (9,4-NA) (n = 22)	0,0494
p (log-rank Raucher/Ex-Raucher – Nichtraucher)	0,0749	0,4448	
Histologie			
AdC	18,1 (15,5 – 21,8) (n = 196)	10,6 (8,3 – 15,4) (n = 51)	0,0006
Nicht-AdC	18,4 (9,6-NA) (n = 17)	14,2 (14,0-NA) (n = 10)	0,8335
p (log-rank AdC – Nicht-AdC)	0,7797	0,1325	
Alter			
<65 Jahre	20,5 (16,4-NA) (n = 93)	13,9 (10,5-NA) (n = 29)	0,0802
≥65 Jahre	16,3 (13,3 – 20,4) (n = 120)	13,6 (4,2 – 21,0) (n = 32)	0,0047
p (log-rank <65 Jahre – ≥65 Jahre)	0,2438	0,1194	

AdC: Adenokarzinom, NV: Nicht vorliegend, Gef.: Gefitinib,

¹ Raucherstatus unbekannt für n = 2 Patienten der Gefitinib-Gruppe

Patienten mit anderen histologischen NSCLC-Subtypen (6,7 Mo. vs. 6,3 Mo.), jüngere Patienten (<65 Jahre, 9,0 Mo. vs. 7,0 Mo.) als auch ältere Patienten (≥65 Jahre, 10,1 Mo. vs. 9,0 Mo.) nach Behandlung mit Gefitinib während der Erstlinientherapie eine Verlängerung des medianen PFS auf, allerdings wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede erreicht (● Tab. 2).

Interessanterweise wiesen sowohl bei Anwendung von Gefitinib als auch bei Verzicht auf einen TKI während der Erstlinientherapie Frauen ein signifikant längeres medianes PFS als Männer auf (Gefitinib: 10,3 Mo. vs. 7,0 Mo., p = 0,0001; kein TKI: 9,4 Mo. vs. 4,9 Mo., p = 0,0492; ● Tab. 2, ● Abb. 2 a, b). In Bezug auf den Raucherstatus war in beiden Therapiegruppen das PFS von (Ex-)Rauchern geringer als das von Nichtrauchern (Gef.: 8,2 Mo. vs. 10,3 Mo.; kein TKI während Erstlinie: 6,3 Mo. vs. 8,7 Mo., ● Tab. 2), wobei der Unterschied im PFS zwischen (Ex-)Rauchern und Nichtrauchern bei der Behandlung mit Gefitinib während der Erstlinientherapie statistisch signifikant war (p = 0,0180). Unterschiede des PFS ergaben sich auch hinsichtlich des histologischen Subtyps und des Alters des Patienten, jedoch waren diese nicht signifikant.

In der multivariaten Analyse, bei der die Faktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Histologie einbezogen wurden, erwies sich bei Gabe von Gefitinib während der Erstlinientherapie das männliche Geschlecht als unabhängiger, prädiktiver Faktor (HR: 1,74; 95%CI 1,23 – 2,46; p = 0,0016) für das PFS (● Tab. 4). Bei der multivariaten Analyse bei Patienten, die während der Erstlinientherapie Chemotherapie allein erhalten haben, ergaben sich keine signifikanten prädiktiven Faktoren (● Tab. 5). Jedoch lag das HR bei Männern mit 1,68 ähnlich hoch wie das bei Behandlung mit Gefitinib während der Erstlinientherapie.

Gesamtüberleben (OS)

Im Rahmen der NIS REASON wurden 213 EGFRm+-Patienten jeweils (bezogen auf alle Therapielinien) mit Gefitinib behandelt. Im Vergleich zu den 61 EGFRm+-Patienten, die im Verlauf der NIS REASON niemals mit einem TKI behandelt wurden, wiesen Gefitinib-behandelte Patienten in allen Subgruppen ein verlängertes medianes OS auf (● Tab. 3). Bei weiblichen Patienten (21,8 Mo. vs. 14,2 Mo, p = 0,0032) (● Abb. 3 b), (Ex-)Rauchern (16,3 Mo. vs. 13,6 Mo., p = 0,0335) (● Abb. 3 c), Nichtrauchern (20,4 Mo. vs. 12,1 Mo., p = 0,0494) (● Abb. 3 d), Patienten mit AdC (18,1 Mo. vs. 10,6 Mo., p = 0,0006) und älteren Patienten (16,3 Mo. vs. 13,6 Mo., p = 0,0047) erreichten die Unterschiede im Gesamtüberleben statistische Signifikanz (● Tab. 3). Das mediane OS von Männern (12,4 Mo. vs. 8,3 Mo.) (● Abb. 3 a), Patienten mit anderem histologischen Subtyp (18,4 Mo. vs. 14,2 Mo.) und jüngeren Patienten (<65 Jahre, 20,5 Mo. vs. 13,9 Mo.) war zwar bei Gefitinib-Behandlung ebenso verlängert, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (● Tab. 3).

Bei der Analyse des OS innerhalb der mit Gefitinib behandelten Patienten fiel auf, dass das mediane Überleben von Frauen mit 21,8 Monaten signifikant über dem von Männern (12,4 Mo., p = 0,0002) lag (● Tab. 2, ● Abb. 2 c). Der Raucherstatus, der histologische Subtyp und das Alter hatten bei Patienten, die jeweils mit Gefitinib behandelt wurden, keinen signifikanten Einfluss auf das mediane OS (● Tab. 3). Bei EGFRm+-Patienten, für die während des kompletten Therapieerfolgs keine TKI-Behandlung dokumentiert wurde und die rein chemotherapeutisch behandelt wurden, zeigten sich in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des OS zwischen den Subgruppen. Jedoch betrug das mediane OS von Männern 8,3 Monaten und das von Frauen 14,2 Monate (● Tab. 3, ● Abb. 2 d).

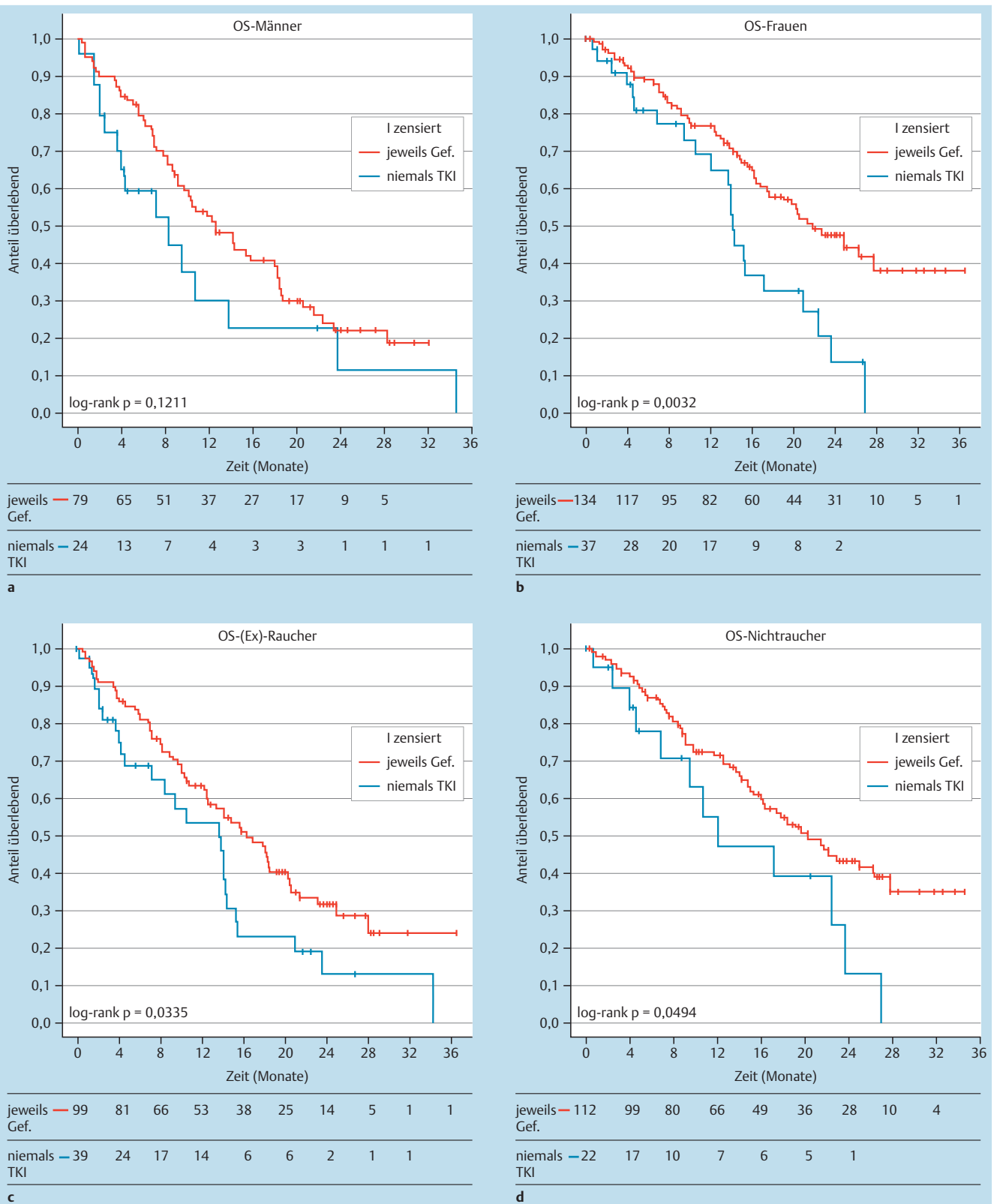


Abb. 3 Gesamtüberleben (OS) von Männern (a), Frauen (b), (Ex-) Rauchern (c) und Nichtrauchern (d), die während des gesamten Therapieverlaufs jeweils Gefitinib (Gef.) bzw. niemals einen Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) erhalten haben.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 4 Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Gefitinib während Erstlinientherapie bzw. des Gesamtüberlebens (OS) mit Gefitinib während des Therapieverlaufs. Als Kovariaten für das multivariate Cox-Regressionsmodell wurden das Alter, das Geschlecht, der Raucherstatus und die Histologie einbezogen.

Variable	Multivariate Analyse PFS (Gefitinib während Erstlinientherapie, n = 204 ¹)			Multivariate Analyse OS (Gefitinib während des Therapieverlaufs, n = 211 ¹)		
	HR	95 % Konfidenz-Intervall	p	HR	95 % Konfidenz-Intervall	p
Alter						
<65 Jahre	1,00			1,00		
≥65 Jahre	1,10	0,79 – 1,53	0,5666	1,33	0,90 – 1,95	0,1522
Geschlecht						
weiblich	1,00			1,00		
männlich	1,74	1,23 – 2,46	0,0016	1,95	1,32 – 2,90	0,0009
Raucherstatus						
Nichtraucher	1,00			1,00		
Raucher, Ex-Raucher	1,21	0,85 – 1,73	0,2856	1,20	0,80 – 1,81	0,3781
Histologie						
Nicht-AdC	1,00			1,00		
AdC	0,92	0,52 – 1,63	0,7703	1,12	0,57 – 2,19	0,7345

AdC: Adenokarzinom, HR: Hazard Ratio

¹ Bei 2 Patienten war der Raucherstatus unbekannt, daher multivariate Analyse für 204 bzw. 211 Patienten

Tab. 5 Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Verzicht auf TKI während Erstlinientherapie bzw. des Gesamtüberlebens bei Verzicht auf TKI während des Therapieverlaufs. Als Kovariaten für das multivariate Cox-Regressionsmodell wurden das Alter, das Geschlecht, der Raucherstatus und die Histologie einbezogen.

Variable	Multivariate Analyse PFS (kein TKI während Erstlinientherapie, n = 79)			Multivariate Analyse OS (kein TKI während des Therapieverlaufs, n = 61)		
	HR	95 % Konfidenz-Intervall	p	HR	95 % Konfidenz-Intervall	p
Alter						
<65 Jahre	1,00			1,00		
≥65 Jahre	0,95	0,57 – 1,60	0,8544	1,63	0,83 – 3,20	0,1549
Geschlecht						
weiblich	1,00			1,00		
männlich	1,68	1,00 – 2,83	0,0516	1,78	0,81 – 3,90	0,1484
Raucherstatus						
Nichtraucher	1,00			1,00		
Raucher, Ex-Raucher	0,97	0,56 – 1,66	0,9084	1,00	0,45 – 2,25	0,9937
Histologie						
Nicht-AdC	1,00			1,00		
AdC	1,26	0,61 – 2,60	0,5251	2,12	0,73 – 6,15	0,1687

AdC: Adenokarzinom, HR: Hazard Ratio

In der multivariaten Analyse erwies sich bei Gabe von Gefitinib während des Therapieverlaufs das männliche Geschlecht als negativer prädiktiver Faktor für das OS (HR: 1,95; 95 % CI: 1,32 – 2,90; p=0,0009) (● Tab. 4). Andere Variablen wie das Alter, der Raucherstatus oder der histologische Subtyp hatten hierbei keinen signifikanten Einfluss auf das OS (● Tab. 4). Die multivariate Analyse bezüglich des OS bei Patienten, die niemals mit einem TKI, sondern rein chemotherapeutisch behandelt wurden, ergab keinen signifikanten prädiktiven Faktor. Allerdings ergab sich auch hier für Männer ein erhöhtes Risiko (HR männl.: 1,78 (95 % CI: 0,831 – 3,90) (● Tab. 5).

Diskussion

Die nicht-interventionelle REASON-Studie umfasst die größte Datenmenge zu EGFR-Mutationen in kaukasischen Patienten mit NSCLC. EGFR-Mutationen treten in bestimmten Subgruppen (Frauen, Nichtraucher, asiatische Ethnie, Patienten mit Adeno-

karzinom) gehäuft auf [4]. Wie in randomisierten kontrollierten Studien [8, 3] wiesen Patienten mit dokumentierter EGFR-Mutation auch in der nicht-interventionellen REASON-Studie bei Behandlung mit Gefitinib ein signifikant verlängertes PFS im Vergleich zu chemotherapeutischen Behandlungsansätzen auf [9]. Im Rahmen dieser Auswertung wurde untersucht, ob hinsichtlich des PFS und OS Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen der EGFRm+-Patienten der REASON-Studie existieren. Eine numerische Verlängerung des PFS und des OS bei Therapie mit Gefitinib gegenüber rein chemotherapeutischer Behandlung konnte in allen Subgruppen festgestellt werden. In einigen Subgruppen erreichten diese Unterschiede statistische Signifikanz. Betrachtet man das klinische Outcome zwischen den Subgruppen eines Therapieansatzes, so erwiesen sich in der univariaten Analyse vor allem das Geschlecht und der Raucherstatus als relevante Faktoren.

Der Einfluss des Patientenalters auf das klinische Outcome bei fortgeschrittenem NSCLC wird in der Literatur kontrovers diskutiert [10] und hatte auch hier unabhängig vom Therapieansatz

keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie bzw. das Gesamtüberleben.

Obwohl einige Publikationen den histologischen Subtyp als prognostischen Faktor für das klinische Outcome von NSCLC-Patienten beschreiben [11–14], waren in dieser Untersuchung sowohl im PFS als auch im OS keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Adenokarzinom und Patienten mit anderen NSCLC-Histologien, zu denen auch das Plattenepithelkarzinom zählt, nachweisbar. Jedoch war der Anteil an Patienten mit anderen Histologien gering, da EGFR-Mutationen überwiegend bei Adenokarzinomen zu finden sind.

In einer Studie von Itaya et al. [13] an NSCLC-Patienten lag bei chemotherapeutischer Erstlinientherapie die 2-Jahres-OS-Rate von Rauchern bei 17%, wohingegen diejenige von Nichtrauchern 52% betrug. Ein signifikanter Einfluss des Raucherstatus auf das klinische Outcome der rein chemotherapeutisch behandelten Patienten konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Jedoch zeigte bei Anwendung von Gefitinib während der Erstlinientherapie die univariate Analyse, dass (Ex)-Raucher ein signifikant schlechteres PFS aufwiesen als Nichtraucher. Dies deckt sich mit den Befunden einer Metaanalyse von Zhang et al. [15], die einen Einfluss des Raucherstatus auf das PFS bei EGFR-TKI-Therapie beschreibt, jedoch nicht auf die objektive Ansprechraten und die Kontrollrate. Dies wird hierbei unter anderem dadurch erklärt, dass eine Mutation in EGFR nur einen Weg in der Karzinogenese des NSCLC bei Rauchern darstellt. Raucher weisen eine vergleichsweise höhere Mutationsrate der Tumoren auf, was möglicherweise mit einer höheren Zahl dysregulierter Signalwege korreliert.

Die Ergebnisse der univariaten Auswertungen des Raucherstatus auf das PFS und des OS sind wahrscheinlich durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung zwischen Rauchern und Nichtrauchern verzerrt. So waren je nach Therapieansatz zwischen 79% und 91% der Nichtraucher weiblich. Grundsätzlich wurde bei Frauen sowohl bei Verwendung von Gefitinib als auch ohne TKI-Therapie ein besseres klinisches Outcome beobachtet als bei Männern. Allerdings ist der Unterschied im PFS und OS zwischen Männern und Frauen nur bei Gefitinib-behandelten Patienten signifikant.

Der Einfluss des Geschlechts als prädiktiver Faktor für das PFS (HR [männl.]: 1,74) bzw. das OS (HR [männl.]: 1,95) bei Therapie mit Gefitinib bestätigte sich in einem Cox-Regressionsmodell, welches die Faktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus und histologischer Subtyp berücksichtigte. Ein ähnlicher, jedoch nicht signifikanter Effekt war auch bei Nichtanwendung eines TKIs zu sehen (PFS: HR [männl.] 1,68; OS: HR [männl.] 1,78). Das Geschlecht als unabhängiger prognostischer Faktor bei chemotherapeutischer Behandlung von NSCLC-Patienten wurde u. a. in einer gepoolten Analyse von 5 randomisierten klinischen Studien beschrieben (1-Jahres-Überlebensrate: HR [weibl.] 0,86; $p=0,002$) [16]. Interessanterweise war dieser Effekt bei Patienten mit Adenokarzinom besonders stark. Eine Untersuchung von Outcome-Daten verschiedener Subgruppen, die sich ausschließlich auf EGFRm+-Patienten bezieht, liegt bislang nur von Zeng et al. [17] vor. Diese Autoren konnten jedoch keinen Einfluss des Geschlechts, des Raucherstatus oder der Histologie auf das PFS oder OS bei Anwendung von EGFR-TKI während der Erstlinientherapie bzw. der Anwendung eines EGFR-TKI während des weiteren Therapieverlaufs zeigen. Eine Unterscheidung der verschiedenen EGFR-TKI erfolgte hierbei nicht.

Für die Interpretation der Daten der vorliegenden Publikation sollte jedoch bedacht werden, dass bereits der nicht-interventionelle Charakter der Studie Einschränkungen mit sich bringt. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand der üblichen Routine und nicht konsequent nach formalen Kriterien, was zu einer Verzerrung gerade bei der Bestimmung des PFS führen kann. Weiterhin wurden die Patienten nicht randomisiert einer Behandlungsgruppe zugeordnet, sodass ein hierdurch bedingter Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der bereits erwähnten häufigen Assoziation von EGFR-Mutationen mit Adenokarzinomen waren in dieser Auswertung andere histologische Subtypen erwartungsgemäß unterrepräsentiert. Eine Unterscheidung der vorhandenen EGFR-Mutationen nach TKI-Sensitivität wurde für diese Auswertung nicht vorgenommen.

Trotz dieser Einschränkungen gibt die Auswertung der REASON-Studie Einblicke in die Behandlung von EGFRm+-Patienten im klinischen Alltag in Deutschland. Subgruppen-übergreifend war ein therapeutischer Nutzen einer Gefitinib gegenüber rein chemotherapeutischer Behandlung erkennbar.

Von den hier untersuchten Faktoren scheint vor allem das Geschlecht das klinische Outcome zu beeinflussen. Zumindest im Trend ist dieser Einfluss sowohl bei einer Behandlung mit Gefitinib als auch bei chemotherapeutischer Behandlung zu erkennen.

Sponsor: AstraZeneca GmbH Deutschland

Interessenkonflikt

W. Schütte, W. Eberhardt, P. Schirmacher, M. Dietel und M. Thomas erhalten Beraterhonorare durch die AstraZeneca GmbH. U. Zirrgiebel ist Angestellter 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 Innere Klinik (Tumorforschung), Ruhrlandklinik, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Essen, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
- ³ Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg
- ⁴ Pathologisches Institut, Universitätsklinik Heidelberg
- ⁵ Pathologisches Institut, Humboldt Universität Berlin
- ⁶ iOMEDICO AG, Freiburg;
- ⁷ Medical Affairs, AstraZeneca, Wedel;
- ⁸ Onkologie der Thorax Tumoren, Thoraxklinik im Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

- ¹ Fernandez y Garcia E, Nguyen H, Duan N et al. Assessing heterogeneity of treatment effects: are authors misinterpreting their results? *Health Serv Sci* 2010; 45: 283–301
- ² Kent DM, Rothwell PM, Ioannidis JP et al. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials* 2010; 11: 85
- 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 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
- ⁵ Brundage MD, Davis D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037–1057
- ⁶ Socinski MA, Morris DE, Masters GA et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 226S–243S

- 7 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
- 8 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
- 9 Schuette W, Eberhardt W, Dietel M et al. Überlebensdaten der EGFR mutierten NSCLC Patienten im Stadium IV aus der epidemiologischen REASON-Studie. *Pneumologie* 2015; 69: 526
- 10 Cuyún Carter GC, Barrett AM, Liepa AM et al. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 437–449
- 11 Kogure Y, Ando M, Chiba Y et al. Impact of histology and smoking status on survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): West Japan Oncology Group (WJOG) study 3906L. *J Clin Oncol* 2010; 28: e18013
- 12 Di Maio M, Lama N, Morabito A et al. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: a prognostic score from individual data of nine randomized trials. *Eur J Cancer* 2010; 4: 735–743
- 13 Itaya T, yamaoto N, Ando M et al. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 2: 226–230
- 14 Provencio M, Cobo M, Vazquez-Estevez S et al. Analysis of prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates to receive a second-line treatment. *J Clin Oncol* 2010; 28: e18109
- 15 Zhang Y, Kang S, Fang W et al. Impact of smoking status on EGFR-TKI efficacy for advanced non-small-cell lung cancer in EGFR mutants: A meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2015; 16: 144–151
- 16 Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small cell lung cancer: a pooled analysis of five-randomized trials. *Ann Oncol* 2010; 21: 2023–2028
- 17 Zeng Z, Chen HJ, Yan HH et al. Sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in males, smokers, and non-adenocarcinoma lung cancer in patients with EGFR mutations. *Int J Biol Markers* 2013; 28: DOI 10.5301/jbm.5000039