

# Adjuvante Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom

Entscheid zur Durchführung unbedingt individuell diskutieren

Insgesamt nimmt das Bronchuskarzinom in der Statistik der krebisbedingten Todesfälle die Spitzenposition ein. Entsprechend können auch kleine Behandlungsfortschritte, welche die Heilungsrate beeinflussen, die Anzahl der krebisbedingten Todesfälle beträchtlich senken. Das Erkennen von Patienten, welche für eine adjuvante Chemotherapie (d.h. nach vollständiger Tumorresektion) zur Verbesserung der Überlebensrate infrage kommen, sowie deren richtige Beratung ist deshalb von entscheidender Bedeutung. In diesem Artikel werden die Entwicklung der adjuvanten Chemotherapie sowie die aktuelle Standardbehandlung beschrieben.

## MARTIN FRÜH

Am Bronchuskarzinom versterben weltweit über 1 Million Menschen (1). In der Schweiz erkranken pro Jahr zirka 3200 Personen an Lungenkrebs. Insbesondere bei Frauen ist die Inzidenz aufgrund des geänderten Rauchverhaltens in den letzten Jahrzehnten auch in der Schweiz weiter ansteigend (Abbildung). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit Lungenkrebs beträgt lediglich 15 Prozent.

Bei Patienten mit lokalisiertem Stadium (Stadium I = ohne regionalen Lymphknotenbefall und Stadium II = mit regionalem Lymphknotenbefall) sowie einem Teil der Patienten mit Stadium III (mediastinaler Lymphknotenbefall) stellt die Operation die Standardtherapie dar. Leider präsentiert sich jedoch nur ein Drittel der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) in einem operablen Stadium (2, 3). Wie bei anderen Tumorentitäten ist der grösste Teil der Rückfälle durch das Auftreten von Fernmetas-

tasen bedingt, wobei beim NSCLC die Rezidivrate schon in frühen Stadien besonders hoch ist. Im Falle eines Rückfalls mit Auftreten einer Fernmetastasierung besteht in der Regel kein kurativer Therapieansatz mehr. Dies resultiert in tiefen Fünf-Jahres-Überlebensraten von 60 bis 70 Prozent für Patienten im Stadium I, 40 bis 50 Prozent im Stadium II und 25 bis 30 Prozent im Stadium IIIA (= Patienten mit mediastinalem ipsilateralem Lymphknotenbefall). Diese Beobachtung bildete schon vor Jahrzehnten die Grundlage zur Exploration eines potenziellen Nutzens einer adjuvanten systemischen Therapie. Während beim Dickdarm- und beim Brustkrebs die adjuvante Chemotherapie je nach Tumorstadium seit längerem etabliert ist, hat sich diese beim NSCLC lange Zeit nicht durchsetzen können. Gründe hierfür waren, dass das NSCLC historisch als «chemotherapieresistent» galt und verschiedene ältere Chemotherapeutika tiefe Ansprechraten zeigten. Dies führte dazu, dass in älteren Studien teilweise sogar negative Effekte einer adjuvanten Chemotherapie (z.B. mit Alkylanzien) auf die Überlebensraten nachgewiesen wurden. Hinzu kommt, dass Lungenkrebspatienten als Folge des meistens vorhandenen Nikotinkonsums oft multiple Komorbiditäten aufweisen, was die Toleranz einer systemischen Therapie beeinträchtigt. Ebenfalls gilt es, zu erwähnen, dass es sich bei dem operativen Eingriff (in der Regel Lobektomie oder sogar Pneumonektomie) im Vergleich zu einer Brust- oder Kolonoperation um eine viel

## Merksätze .....

- Die Verbesserung der Heilungsrate durch eine adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium II und III ist erwiesen.
- Möglicherweise profitiert eine Subgruppe von Patienten mit Stadium IB (Tumoren > 4 cm) ebenfalls von einer adjuvanten Chemotherapie.
- Wichtig ist die sorgfältige Patientenauswahl. Diese sollte in erster Linie den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten berücksichtigen.
- Idealerweise sollten bei *jedem* Patienten die postoperativen Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards besprochen werden.

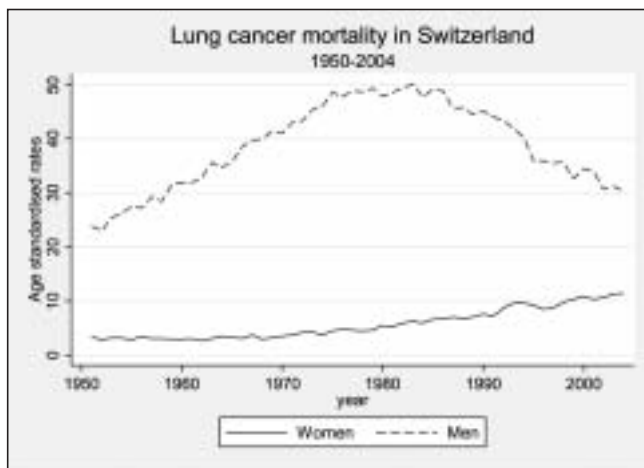


Abbildung: Lungenkrebsmortalität in der Schweiz 1950-2004

belastendere Operation handelt, von welcher sich die Patienten unter Umständen nicht rechtzeitig erholen, um anschliessend einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden zu können.

### Übersicht über Studien mit adjuvanter Chemotherapie

Der Effekt der adjuvanten Systemtherapie wurde bisher in über 50 randomisierten Studien evaluiert. Eine 1995 publizierte Metaanalyse (4) zeigte erstmals einen möglichen Vorteil einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie gegenüber einer reinen Beobachtung. Der Überlebensvorteil fiel jedoch statistisch knapp nicht signifikant aus und führte entsprechend nicht zur Aufnahme der adjuvanten Chemotherapie in den Behandlungsalgorithmus im klinischen Alltag. Ein Hauptproblem war, dass die acht randomisierten Studien, welche in diese Metaanalyse einflossen, mit insgesamt lediglich 1400 Patienten zu klein waren, um einen beispielsweise beim Brustkrebs nachgewiesenen absoluten Überlebensvorteil von zirka 5 Prozent aufzeigen zu können.

Es dauerte bis in die Jahre 2003/2004, bis drei grosse randomisierte Phase-III-Studien einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil zeigten und diese Ergebnisse in der Folge zum standardmässigen Einsatz einer adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie führten (5-7). In diesen Studien betrug der absolute Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie zwischen 4 und 15 Prozent. Anzumerken ist, dass der Überlebensvorteil in zwei dieser Studien auch nach längerer Beobachtungsdauer von über 7,5 Jahren erhalten blieb, während er in einer Studie wegen Überwiegen von nicht durch Lungenkrebs bedingten Todesfällen (v.a.

kardiovaskulären Ereignissen) in der Chemotherapiegruppe nach 7,5-jähriger Beobachtungszeit verschwand (8). Dies zeigt die Notwendigkeit einer langen Beobachtungsphase bei diesen Studien auf. Eine anschliessende Analyse der fünf grössten cisplatinbasierten und nach 1995 durchgeführten Studien (LACE-Analyse) bestätigte den Effekt der Chemotherapie und zeigte einen mittleren absoluten Überlebensvorteil von 5,4 Prozent nach fünf Jahren bei Patienten mit Stadium II und III (9). Die Tabelle zeigt einen Überblick über diese Studien.

Wie in der Einleitung erwähnt, stellt die Umsetzung dieser Studienergebnisse in den klinischen Alltag jedoch durchaus nicht selten ein Problem dar. Welche Patienten im Alltag für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommen, ist letztlich ein Entscheid des medizinischen Onkologen im Gespräch mit dem Patienten und dessen Angehörigen. Es ist jedoch auch für den mitbetreuenden Allgemeinpraktiker wichtig zu wissen, welche zusätzlichen Faktoren für die Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie eine Rolle spielen. Im Folgenden werden die wichtigsten zu berücksichtigenden Faktoren kurz erläutert.

### Wichtige Faktoren für die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie

**Alter:** Obwohl das mediane Alter von Patienten mit NSCLC beinahe 70 Jahre beträgt – und dieses mit dem Älterwerden unserer Gesellschaft in Zukunft noch weiter ansteigen wird –, waren Patienten dieses Alterssegments in den klinischen Studien stark untervertreten. So waren beispielsweise in der erwähnten LACE-Analyse nur 414 Patienten (10%) älter als 70 Jahre und lediglich 61 Patienten (1,3%) älter als 75 Jahre. Während für die über 75-Jährigen aufgrund fehlender Daten somit keine eigentliche Behandlungsempfehlung bezüglich adjuvanter Chemotherapie gemacht werden kann, zeigten Subgruppenanalysen von Patienten über 70 Jahre einen ähnli-

Tabelle: Überblick über adjuvante cisplatinbasierte Studien

Charakteristika	ALPI	ANITA	BLT	IALT	JBR.10
<b>Anzahl Patienten</b>	1209	840	307	1867	482
Stadium	I-IIIa	IB-IIIa	I-III	I-III	IB-II
Performance-Status*	kA	0-2	0-2	0-2	0-1
<b>Partner von Cisplatin</b>					
+ Vinorelbin	nein	ja	ja	ja	ja
+ andere Medikamente	ja	nein	ja	ja	nein
<b>Überlebensvorteil nach 5 Jahren (%)</b>	kein	8,6	kein	4,1	15

\* Performance-Status nach WHO oder ECOG

Abkürzungen: ALPI: Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ANITA: Adjuvant Navelbine International Trialist Association; BLT: Big Lung Trial; IALT: International Adjuvant Lung Cancer Trial; JBR 10: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) study JBR.10; kA: Keine Angaben.

chen Vorteil der Chemotherapie wie bei den jüngeren Patienten. Interessanterweise fand sich dieser Vorteil, obwohl bei älteren Patienten durchschnittlich weniger Zyklen und geringere Dosierungen verabreicht wurden (10). Es ist jedoch sehr wichtig anzumerken, dass diese älteren Patienten einer stark selektierten Population (guter Allgemeinzustand, wenige Komorbiditäten) entsprochen haben. Dies impliziert für die Praxis, dass ausgewählte ältere Patienten durchaus für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommen können.

**Allgemeinzustand:** Die Mehrheit der Patienten in den klinischen Studien befand sich in einem guten Allgemeinzustand. Im klinischen Alltag jedoch finden sich oft Patienten mit diversen Begleiterkrankungen sowie Komplikationen und mit längeren Erholungsphasen nach dem operativen Eingriff. Die LACE-Analyse zeigte mit zunehmender Reduktion des Allgemeinzustands eine signifikante Abnahme des Überlebensvorteils bei einer Chemotherapie (9). Die Studie vermutete sogar einen möglichen negativen Einfluss der Chemotherapie bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Diese Beobachtung wurde auch in einer Analyse der grössten adjuvanten Chemotherapiestudie nach längerer Beobachtungsperiode von mehr als 8,5 Jahren bestätigt (8). Deshalb sollten in erster Linie Patienten mit gutem Allgemeinzustand für eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Alternative, besser verträgliche Therapien wie beispielsweise eine Vinorelbinmonotherapie werden zurzeit in Studien untersucht.

**Auswahl der Chemotherapie und Tumorstadium:** Carboplatin wird generell besser als Cisplatin toleriert und wäre somit theoretisch bei älteren oder komorbiden Patienten eine geeignetere Therapieoption. Leider liegen uns zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nur positive Studien mit Cisplatin-Kombinationstherapien vor. Der in den positiven Phase-III-Studien am meisten eingesetzte Partner von Cisplatin war Vinorelbin, weshalb diese Kombinationstherapie allgemein als Standard angesehen wird.

Somit sollte in der Praxis eine Kombinationstherapie mit Cisplatin/Vinorelbin der Standardtherapie entsprechen. Bei Patienten mit Kontraindikationen für Vinorelbin kann dieses mit einem anderen neueren Medikament ersetzt werden. Ob bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cisplatin mit Carboplatin der gleiche Überlebensvorteil erreicht werden kann, ist nicht geklärt.

Bezüglich Stadium zeigt sich in den Studien ein klarer Vorteil bei Patienten im Stadium II und III, während die Behandlungsindikation im Stadium I prinzipiell nicht sicher gegeben ist. Retrospektive Subgruppenanalysen von zwei grossen randomisierten Studien zeigten jedoch einen Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Stadium IB und einer Tumorgrosse von > 4 cm, sodass auch mit diesen Patienten eine adjuvante Chemotherapie besprochen werden sollte (11, 12).

## Konklusion

Zusammengefasst kann mit einer modernen platinhaltigen, adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium

II bis IIIA ein Überlebensvorteil erreicht werden. Bei der Interpretation der Studienergebnisse und deren Übertragung in den klinischen Alltag gilt es zu beachten, dass es sich bei den Studienpatienten um ein selektiertes jüngeres Patientengut mit gutem Allgemeinzustand und mit höchstwahrscheinlich wenigen Komorbiditäten handelte. Der Entscheid der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie sollte deshalb unbedingt individuell im Gespräch mit dem medizinischen Onkologen gefällt werden; und zwar idealerweise nach vorgängiger Fallbesprechung an einem interdisziplinären Tumorboard. Da ein Patient während der initialen Krankheitsphase (verschiedenste Abklärungen, Verarbeitung der Diagnose, längere Hospitalisation, Rehabilitation) oft Meinungen von unterschiedlichen Ärzten aus verschiedenen Disziplinen erhält, entsteht nicht selten eine Verunsicherung. Der Hausarzt spielt deswegen in der Beratung und Führung dieser Patienten in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Onkologen eine wichtige Rolle. ■

**Korrespondenz:**

**Dr. med. Martin Früh**

**Oberarzt**

**Departement Innere Medizin**

**Fachbereich Onkologie/Hämatologie**

**Kantonsspital**

**9007 St. Gallen**

**Tel. 071-494 11 11, Fax 071-494 63 25**

**E-Mail: martin.frueh@kssg.ch**

Interessenkonflikte: keine

## Referenzen:

- Jemal A., Siegel R., et al: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
- Rosell R., Felip E., et al: The role of chemotherapy in early non-small-cell lung cancer management. *Lung Cancer* 2001; 34: 63-74.
- Mountain C.F.: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- Winton T., Livingston R., et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-2597.
- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
- Douillard J.Y., Rosell R., et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.
- Arriagada R., Bergman B., et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
- Pignon J.P., Tribodet H., et al: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5052-5059.
- Früh M., Rolland E., et al: Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3573-3578.
- Strauss G.M., Herndon J.E., et al: Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-5051.
- Butts C.A., Ding K., et al: Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28: 29-34.