

# Palliative Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom

Derzeitiger Stand der Systemtherapie bei fortgeschrittener Erkrankung

Die Fortschritte in der Behandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms (NSCLC = Non small cell lung cancer) der letzten Jahre waren zwar nie sehr spektakulär, können sich aber dennoch zeigen lassen. Heute verfügen wir über eine grosse Palette von herkömmlichen Zytostatika und seit wenigen Jahren auch über gezielte Therapien, welche die Früchte der Forschung in Zellbiologie und Genetik sind. Erst seit kurzem beginnen wir die verschiedenen histologischen und molekularbiologischen Untergruppen der NSCLC als eigene Tumorentitäten zu betrachten und setzen immer öfter spezifische Therapien ein. Die Zeit, in der wir jeden NSCLC mit der gleichen Zytostatikakombination behandelten, scheint endgültig vorüber zu sein, und die nächsten Jahre werden noch viele Verfeinerungen bringen.

**THOMAS VON BRIEL**

## Die klassischen Zytostatikakombinationen:

Erst im Laufe der Achtzigerjahre konnte in randomisierten Studien der Nutzen einer palliativen Chemotherapie belegt werden. So gelang es zu zeigen, dass die mediane Überlebenszeit mit der Chemotherapie, wenn auch nur bescheiden, von 4 bis 5 auf 8 bis 10 Monate verlängert werden kann. Noch wichtiger war, dass sich mit der Chemotherapie, verglichen mit «best supportive care» (BSC), dank der Symptombekämpfung auch die Lebensqualität verbessern liess. Die Anwendung einer platinhaltigen Zytostatikakombination war eine Voraussetzung für diesen Erfolg.

In den Neunzigerjahren kamen mehrere neue Zytostatika wie Gemcitabin, Vinorelbin und die beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel mit Wirksamkeit gegen das Bronchuskarzinom auf den Markt. Logischerweise versuchte man damals herauszufinden, welches die wirksamste Kombination sein könnte. Nach dem Motto «je mehr, umso besser» glaubte man durch die Kombination eines Platins mit mehr als einem dieser neueren Zytostatika noch effektvoller zu werden. Es wurden unzählige Studien mit Zweier- und Dreierkombinationen (sogenannte Doublets und Triplets) durchgeführt, deren Resultate sehr ernüchternd waren. Wir mussten lernen, dass durch die Intensivierung der Behandlung mit den gängigen Zytostatika keine relevante Verbesserung erzielt werden konnte. Ebenso schien es auch keine beste Chemotherapie zu geben, wie eine grosse amerikanische Studie, die 4 Schemen miteinander verglichen hatte, eindrücklich zeigt (1) (Abbildung).

Als eines der neuesten Zytostatika kam der Antimetabolit Pemetrexed auf. Dieses Medikament zeichnet sich durch ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Die Hämatotoxizität konnte mit Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure entschärft werden. Erstmals zeigte sich bei einem Zytostatikum, dass die Histologie eine Rolle spielt. In einer randomisierten Studie stellte man fest, dass besonders Patienten mit einem Adenokarzinom von diesem Medikament profitierten (2). Für diese Beobachtung gibt es eine biologische Erklärung. Die Thymidylat-Synthase (TS), ein wichtiges Enzym im DNS-Stoffwechsel, wird von Pemetrexed gehemmt. Plattenepithelkarzinome haben einen hohen und Adenokarzinome einen niedrigen TS-Spiegel. Somit ist die Hemmung bei den Adenokarzinomen wirksamer. Das Vorliegen eines Adenokarzinoms ist somit ein prädiktiver Faktor für ein besseres Ansprechen auf Pemetrexed. Ein Teil der

## Merksätze

- Die Histologie spielt heute bei der Wahl der Zytostatika eine Rolle.
- Es lohnt sich, in den Tumoren nach spezifischen Mutationen zu suchen, die mit einer gezielten Therapie angegangen werden können.
- Zweitlinientherapien und Erhaltungsbehandlungen sind beim NSCLC wirksam.

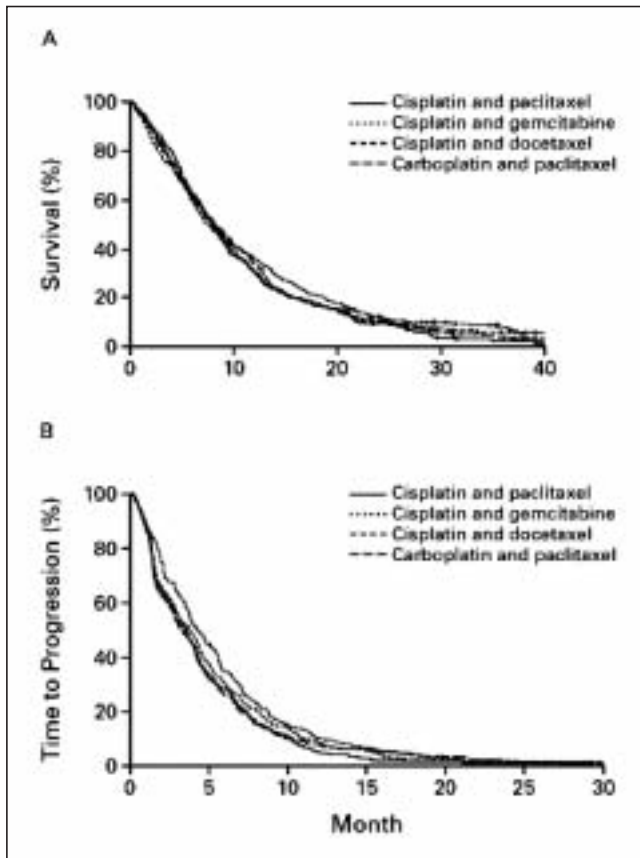


Abbildung: Schiller-Studie. Keine von 4 klassischen Zytostatikakombinationen erwies sich als überlegen. Das progressionsfreie und gesamte Überleben waren bei allen gleich (1).

Forschung geht genau in diese Richtung. Wir möchten besser vorhersehen, welches Zytostatikum bei welchem Patienten am ehesten Erfolg haben wird. Mögliche weitere Kandidaten für diesen Zweck sind das DNS-Reparatur-Protein ERCC1 und das für die Desoxyribonucleotid-Synthese wichtige RRM1-Enzym. Ist ERCC1 überexprimiert, wirkt Cisplatin, und ist RRM1 überexprimiert, wirkt Gemcitabin nicht mehr gut. Derzeit sind Studien im Gang, welche prospektiv zeigen sollen, dass es sinnvoll ist, solche Analysen vor einer Chemotherapie zu machen, um die beste Kombination auswählen zu können.

**Targeted Therapies**

Während der letzten Jahre wuchsen die Kenntnisse der Tumorbio-logie und Tumorgenetik dramatisch. Es gelang immer mehr, dieses Wissen in Behandlungen umzumünzen, so auch beim Bronchuskarzinom. Da diese Behandlungen gegen ein zuvor entdecktes Ziel gerichtet sind, nennt man sie heute gerne «targeted therapies».

*EGFR-gerichtete Therapie:* Eine erste Substanzgruppe, die als «targeted therapy» beim NSCLC eingeführt wurde, waren die Tyrosinkinasehemmer Gefitinib und Erlotinib, welche den «epidermal growth factor receptor» EGFR blockieren können. EGFR ist bei vielen NSCLC in hohem Masse an der Zelloberfläche nachweisbar. Man beobachtete mit diesen beiden per os verabreichbaren Medikamenten beeindruckende Tumorrück-

bildungen. So war deren Kombination mit einer klassischen Chemotherapie naheliegend. Leider war dies ein Fehlschlag. Mehrere randomisierte Studien, welche diese Strategie verfolgten, waren negativ. Mit der Zeit realisierte man, dass es sich bei den NSCLC, welche auf Gefitinib und Erlotinib ansprachen, um eine definierte Subgruppe zu handeln schien. Die typischen klinischen Faktoren, welche ein Ansprechen wahrscheinlicher machten, waren weibliches Geschlecht, Nicht-raucher, asiatische Herkunft und die Histologie eines Adenokarzinoms. Was sich schlussendlich dahinter verbarg, waren Mutationen im EGFR-Gen, welche zu einer aktivierten Form dieses Rezeptors führen. Da diese Aktivierung des EGFR bei der besagten Patientengruppe eine wesentliche Rolle in der Tumorentstehung spielt, konnte man durch deren Blockade einen therapeutischen Nutzen erzielen. Entgegen dem haben Raucher meistens einen Tumor, bei welchem andere Defekte zur Krebsentstehung beigetragen hatten. So wundert es uns heute nicht mehr, dass die EGFR-Inhibitoren bei diesen Patienten weniger wirksam sind. Inzwischen lassen sich diese rezeptoraktivierenden Mutationen routinemässig nachweisen, womit wir über einen sehr guten prädiktiven Faktor verfügen, um vorherzusagen, ob ein Patient von einer Erstlinientherapie mit einem EGFR-Inhibitor profitiert. Wir können heute davon ausgehen, dass rund 15 bis 20 Prozent aller Adenokarzinome und 10 bis 12 Prozent aller grosszelligen Karzinome eine solche EGFR-Mutation aufweisen. In einer asiatischen randomisierten Studie und einer europäischen Beobachtungsstudie konnte belegt werden, dass es sinnvoll ist, solche Patienten in erster Linie mit einem Tyrosinkinasehemmer und nicht mit einer Chemotherapie zu behandeln (3,4). Die damit erzielten Ansprechraten (70–80%) und medianen Überlebenszeiten sind sehr beeindruckend. In der asiatischen Studie wurden Patienten mit einem Adenokarzinom in 2 Gruppen randomisiert, die entweder eine klassische Chemotherapie (Paclitaxel und Carboplatin) oder den Tyrosinkinasehemmer Gefitinib erhielten. Bei knapp zwei Dritteln dieser Patienten lag eine aktivierende EGFR-Mutation vor. Die Auswertung dieser Daten ergab folgende Erkenntnisse (3):

1. Bei einer klinisch vorselektionierten Patientengruppe lässt sich häufig eine EGFR-Mutation nachweisen. Allerdings genügen die klinischen Kriterien alleine nicht, und die Mutation sollte gezielt gesucht werden.
2. Das Vorliegen einer EGFR-Mutation ist von grosser prognostischer Bedeutung. Diese Patienten leben, unabhängig welche Therapie sie erhalten, deutlich länger als die Gruppe mit den nicht mutierten EGFR.
3. Liegt eine EGFR-Mutation vor, ist die Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer viel wirksamer als eine herkömmliche Chemotherapie. Hinzu kommt, dass die Tyrosinkinasehemmertherapie in der Regel deutlich besser vertragen wird als die Chemotherapie.
4. Liegt keine EGFR-Mutation vor, nützt eine Tyrosinkinasehemmertherapie als Erstlinientherapie nichts. Diese Patienten brauchen so rasch wie möglich eine herkömmliche Chemotherapie, da sie eine aggressivere Krankheit haben.

Dass die Natur um einiges komplizierter ist, als wir sie in unseren Modellen zu erfassen glauben, lässt sich daran ablesen, dass es in der Second-line-Therapie anders aussieht. Hier scheinen nun alle Patienten, unabhängig von der Histologie, vom Raucherstatus und vom Vorliegen einer sensitivierenden EGFR-Mutation, von einer Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer profitieren zu können. Bereits seit einigen Jahren wissen wir, dass der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib, als Zweit- oder Drittlinienmedikament eingesetzt, einen Überlebensvorteil bringt. In einer randomisierten Studie mit unselektionierten Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten, verglich man Erlotinib mit «best supportive care» (BSC) und konnte damit das mittlere Überleben der mit Erlotinib behandelten Patienten um 2 Monate verlängern (5). In einer zweiten Studie, welche Erlotinib als Erhaltungstherapie untersuchte, haben ebenfalls alle Subgruppen, egal ob Männer oder Frauen, ob Raucher oder Nichtraucher, ob Adenokarzinom oder eine andere Histologie, ob ein mutierter oder unmutierter EGFR vorlag, von Erlotinib profitiert (6). Warum das so ist, bleibt vorerst unklar.

Der EGFR ist als Membranrezeptor, der von vielen NSCLC exprimiert wird, auch ein geeignetes Ziel, um ihn mit einem monoklonalen Antikörper anzugreifen. Mit Cetuximab verfügen wir über einen solchen Antikörper, der gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR gerichtet ist. So war es naheliegend, diesen Antikörper im Sinne einer Immuntherapie mit einer konventionellen Chemotherapie zu kombinieren. In der FLEX-Studie, einer grossen randomisierten Studie, die Cetuximab plus Cisplatin-Vinorelbine mit Cisplatin-Vinorelbine alleine verglich, gelang es mit dem Antikörper, das mediane Überleben von 10,1 auf 11,3 Monate zu verlängern. Wegen der vermehrten Nebenwirkungen, des sehr bescheidenen Nutzens und der hohen Kosten dieser Therapie hat sich die Kombination von Cetuximab und einer Chemotherapie bei uns kaum durchgesetzt.

*EML4-ALK-Fusion:* 2007 stiess man in einem resezierten Adenokarzinom auf eine Mutation, welche zufolge einer Inversion im kurzen Arm des Chromosoms 2 zur Fusion des ALK (anaplastic lymphoma kinase)-Gens mit dem EML4 (Echinoderm microtubule associated protein like 4)-Gen führt. Das Produkt dieses abnormen Gens ist ein abnormes Fusionsprotein, welches zu einer aktivierten ALK führt. Diese aktivierte ALK trägt wesentlich zur Proliferation der malignen Zellen bei. In der Folge konnte man zeigen, dass bei etwa 5 Prozent der Patienten mit einem Adenokarzinom eine solche Mutation vorliegt. Diese Patienten sind etwas jünger, in der Regel Nichtraucher und eher Männer als Frauen. Offensichtlich hatte man eine neue Bronchuskarzinomentität entdeckt, ähnlich den Tumoren mit einer EGFR-Mutation. Tatsächlich konnte man mit einem Hemmer der ALK diese sonst schwierig beeinflussbaren Tumoren erstaunlich gut behandeln. Am diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology wurde eine Studie mit 82 «ALK-positiven» Patienten vorgestellt (8). Diese erhielten den ALK-Blocker Crizotinib in einer Dosis von  $2 \times 250$  mg pro Tag per os. Die Ansprechrate lag bei 57 Prozent. Zählt man

auch die Patienten hinzu, bei denen die Tumorkrankheit am Wachstum gehindert werden konnte, kommt man sogar auf 87 Prozent, bei denen Crizotinib genützt hat. Auch Patienten mit mehreren Vorbehandlungen haben noch von dieser Therapie profitiert. Einige nehmen das recht gut verträgliche Medikament bereits mehr als ein Jahr mit Erfolg ein.

*Angiogenese hemmende Therapien:* Ein weiteres «Target», das in den letzten Jahren bei vielen Tumorkrankheiten therapeutisch angegangen wird, ist die Angiogenese. Damit Metastasen wachsen können, müssen sie mit neugebildeten Gefässen versorgt werden. Um diese Gefässbildung auszulösen, spielt der «vascular epithelial growth factor» VEGF eine wichtige Rolle. Greift man diesen VEGF an, blockiert man die Angiogenese und damit das Wachstum der Metastasen. Mit Bevacizumab verfügen wir über einen monoklonalen Antikörper, der den VEGF bindet und damit ausser Gefecht setzt. Dieses Prinzip erwies sich bei Tumoren wie Kolon-, Mamma-, Nierenzell-, Ovarialkarzinom, Hirntumoren, Melanom und eben auch beim NSCLC als wirksam. So konnte man die Resultate der herkömmlichen Chemotherapien durch Hinzugabe des Antikörpers Bevacizumab respektive Behinderung der Angiogenese signifikant verbessern. Da man bei Plattenepithelkarzinomen, die mit Bevacizumab behandelt wurden, gehäuft schwerwiegende, teils tödlich verlaufende Blutungen aus dem Primärtumor beobachtete, wurde Bevacizumab in der Folge nur noch bei nicht plattenepithelialen NSCLC (Adenokarzinom, grosszelliges Karzinom) eingesetzt. In mehreren randomisierten Studien wurden die Ansprechrate, die progressionsfreie Zeit und teilweise auch die Überlebenszeit verbessert (9,10). In diesen Studien wurde das Bevacizumab zusammen mit 4 Zyklen einer Chemotherapie verabreicht und nach der Chemotherapie als Erhaltungstherapie bis zur Progression weitergegeben.

### **Second-line-Therapien**

Da wir das metastasierende Bronchuskarzinom nicht heilen können, liegt es in der Natur der Krankheit, dass sie auch nach einer erfolgreichen Erstlinientherapie wieder voranschreitet. Schon lange war es naheliegend, dass man in dieser Situation einen weiteren Therapieversuch mit einem der anderen Zytostatika unternahm. In den frühen 2000er Jahren konnte klar belegt werden, dass auch eine Second-line-Behandlung noch hilfreich ist. So gelang es in einer randomisierten Studie, den Nutzen einer Chemotherapie mit Docetaxel sowohl bezüglich der Lebensqualität wie auch der Überlebenszeit zu zeigen (11). Wenig danach wurde als zweites Zytostatikum Pemetrexed als Zweitlinientherapie eingeführt (12). Pemetrexed schnitt in einer vergleichenden Studie mit Docetaxel vor allem wegen seines günstigen Nebenwirkungsprofils besser ab. Wie oben bereits diskutiert, erwiesen sich auch die Tyrosinkinasehemmer gegen EGFR in diesem Setting, unabhängig vom Mutationsstatus, als wirksam. Erlotinib war als Zweit- und Drittlinientherapie besser, als «best supportive care» (5). In einer asiatischen Studie wurde der Tyrosinkinasehemmer Gefitinib als Zweitlinientherapie mit Docetaxel verglichen (13). Ähnlich dem Pemetrexed konnte auch von Gefitinib gezeigt werden, dass es

dem Docetaxel in dieser Situation in Bezug auf die Wirksamkeit ebenbürtig und bezüglich Nebenwirkungen überlegen war. Gefitinib ist in der Schweiz derzeit nicht erhältlich.

**Erhaltungstherapie (Maintenance)**

Eine weitere Strategie, die Erfolge beim NSCLC zu verbessern, sind die Erhaltungstherapien. Diese Massnahme hat sich mit den älteren Schemen nicht bewährt. Es gab mehrere Studien, die zeigten, dass eine Verlängerung der Kombinationschemotherapie über 4 – 6 Zyklen hinaus keine Verbesserung bringt. Bisher war es üblich, eine erste Chemotherapie nach 4 bis 6 Zyklen abzusetzen und im Falle einer Progression eine Zweitlinientherapie zu beginnen. Im Verlauf der vergangenen 2 Jahre wurden die Daten von Studien mit den neueren Medikamenten publik, die nun darauf hindeuten, dass eine Erhaltungstherapie nützlich sein kann. Die Voraussetzung sind eine gute subjektive Verträglichkeit und eine Verlängerung des Überlebens. Nur so kann das Ziel, wertvolle Lebenszeit zu gewinnen, erreicht werden.

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab wurde in allen Studien beim NSCLC nach Abschluss der zeitlich befristeten Chemotherapie bis zur Progression als «Erhaltungstherapie» weitergegeben. Vom Wirkungsprinzip her ging man davon aus, dass Bevacizumab auch alleine noch wirkt. Bis heute hat man es versäumt, diesen theoretischen Ansatz in einer klinischen Studie zu prüfen. Setzt man Bevacizumab als Erstlinientherapie ein, sollte man es bis zur Krankheitsprogression weitergeben, da niemand weiss, ob der Patient von Bevacizumab auch dann profitiert, wenn man es nur während der Chemotherapie gibt. *Erlotinib*: Wie bereits bei den Tyrosinkinasehemmern erwähnt, erzielte man mit Erlotinib als Erhaltung in einer unselektionierten Patientenpopulation einen Überlebensvorteil von 1 Monat (6). Auch wenn alle Patienten unabhängig von der Histologie und dem EGFR-Mutationsstatus zu profitieren scheinen, zeichnet sich doch ab, dass vor allem die Patienten mit einer sensibilisierenden EGFR-Mutation von Erlotinib als Erhaltung einen beachtlichen Nutzen haben.

*Pemetrexed*: Auch das gut verträgliche Pemetrexed könnte sich als Erhaltungsbehandlung etablieren (14). Mit Pemetrexed als Erhaltung überlebten die Patienten 3 Monate länger. Die Gruppe mit Adenokarzinom gewann sogar 5 Monate Überlebenszeit hinzu.

*Docetaxel*: Eine andere Studie untersuchte Docetaxel als Erhaltungstherapie (15). Nach 4 Zyklen einer Chemotherapie mit dem platinhaltigen Doublet Cisplatin und Gemcitabine konnte man zeigen, dass die Patienten, welche eine sofortige Erhaltung mit Docetaxel erhielten, länger lebten als die Patienten, welche das Docetaxel erst wieder bei Progression bekamen. Allerdings haben in der Gruppe, bei welcher man das Docetaxel abgesetzt hatte, nur noch 63 Prozent eine Zweitlinientherapie bekommen. Dies lässt vermuten, dass man bei vielen Patienten den idealen Zeitpunkt einer Zweitlinientherapie verpasst hatte. Tatsächlich scheinen bei Erhaltungstherapiestudien die Patienten, welche nur mässig gut auf die Erstlinientherapie angesprochen haben, am ehesten von einer Erhaltung zu pro-

fitieren. Das sind wiederum diese Patienten, bei welchen schon eine geringe Krankheitszunahme zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens führt, sodass man wohl öfters gar keine Zweitlinientherapie mehr durchführen kann. Zusammenfassend lässt sich noch nicht sicher erkennen, ob die sofortige Erhaltung tatsächlich entscheidend ist oder ob man den Patienten nicht doch eine therapiefreie Zeit gönnen darf, vorausgesetzt, man überwacht sie sehr gut und beginnt die sicher einmal nötige Zweitlinientherapie zum bestmöglichen Zeitpunkt. ■

*Dr. med. Thomas von Briel*  
**Facharzt FMH für Onkologie**  
**Onkozentrum Hirslanden**  
**Klinik Hirslanden**  
**Witellikerstrasse 40**  
**8032 Zürich**  
**E-Mail: vonbriel@onkozentrum.ch**

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Schiller J et al.: Comparison of four chemotherapy regimes for advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
- Scagliotti G et al.: Phase III study comparing Cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
- Mok TS et al.: Gefitinib or carboplatin - paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
- Rosell R et al.: Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-967.
- Shepherd FA et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
- Cappuzzo F et al.: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 study (SATURN). *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-529.
- Pirker R et al.: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.
- Bang Y et al.: Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 3).
- Sandler A et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
- Reck M et al.: Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
- Shepherd FA et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
- Hanna N et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
- Kim ES et al.: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-1818.
- Ciuleanu T et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-1440.
- Fidias PM et al.: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-598.