

Zytostatika und Small Molecules

Viel Bemerkenswertes zur Therapie des Lungenkarzinoms

**Jahreskongress
der European Respiratory Society (ERS)**

Amsterdam, 24. bis 28. September 2011

Lungenkrebs ist eine der weltweit häufigsten malignen Erkrankungen. Mit einer seit Jahrzehnten unverändert gebliebenen mittleren 5-Jahres-Überlebensrate von unter 15 Prozent zählt er zu den wichtigsten Krebstodesursachen. Hauptursachen hierfür sind die zumeist späte Erstdiagnose und die geringe Wirksamkeit konventioneller Therapien. Durch neue Behandlungsmassnahmen lässt sich der Krebs voraussichtlich zukünftig besser in den Griff bekommen.

Lungenkrebs wird zumeist spät erkannt. Die ersten Symptome sind untypisch und von einer chronischen Bronchitis oder einer Linksherzinsuffizienz kaum zu unterscheiden. Das Screening kann von Bedeutung sein. Auf dem ERS-Symposium wurde die grosse dänische DLCST-Studie vorgestellt, an der 4014 gesunde Menschen 5 Jahre lang teilgenommen hatten. Die Hälfte

Wichtigstes Verfahren zur Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms ist nach wie vor die Bronchoskopie. Die Befundung erfolgt durch den Pathologen. In zirka 80 Prozent der Fälle handelt es sich um nicht kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC), bei etwa 20 Prozent um kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) (Tabelle 1). Beim NSCLC können weitere Subgruppen unterschieden werden (Tabelle 2). Seit Kurzem wird für die Stadieneinteilung die sogenannte IASLC-Klassifikation (International Association for the Study of Lung Cancer) verwendet (Tabellen 3a-c). Offenbar ist korrektes Staging nicht immer einfach. «Das präoperative Staging stimmte nur in 48,2 Prozent mit der Stadieneinteilung des Pathologen nach Beurteilung der Operationspräparate überein», fasste Marta Inchausti vom Cruces-Krankenhaus in Baracaldo, Spanien, die Ergebnisse ihrer Studie zusammen. Allerdings hätte dies nur in 12,5 Prozent der Fälle zu einer Änderung der Therapie geführt.

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist hochempfindlich gegenüber einer Chemo- und Strahlentherapie. Daher stützt sich die Primärtherapie des SCLC auf diese beiden Therapieformen. Hierbei unterscheidet sich die Be-

In den Stadien I-III ist bei einer bestrahlungsfähigen Tumorgrosse (auch «limited disease» genannt) im Brustkorb eine Heilung durch Radiochemotherapie möglich. Chemotherapie der Wahl ist eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid, die sich in zwei randomisierten Studien im Vergleich zu anderen Kombinationen als die wirksamste gezeigt hatte. Bei der Therapie von Rezidiven ist eine Monotherapie mit dem Topoisomerase-I-Inhibitor Topotecan zu empfehlen.

Im Stadium I kann eine Operation, der sich eine adjuvante Chemotherapie anschliesst, zur Heilung führen. Eine zusätzliche Strahlentherapie der Primärtumorregion erhöht die Langzeitüberlebensrate um etwa 5 Prozent. Eine prophylaktische Ganzhirnradiation sollte die Behandlung in den Stadien I-III abschliessen. Hierdurch konnte die zerebrale Metastasierung von 37 Prozent auf 20 Prozent gesenkt werden, und die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert.

Im Stadium IV (auch «extensive disease» genannt) ist nur noch eine palliative Behandlung möglich. Therapie der Wahl ist eine Kombinationschemotherapie, die gegebenenfalls durch strahlentherapeutische Massnahmen ergänzt wird. Die Kombinationstherapie zeigte eine bessere Wirksamkeit als die Monotherapie. Mehrere Phase-III-Studien konnten keinen Unterschied zwischen den anthrazyklinhaltigen und den platinbasierten Therapieverfahren nachweisen. Auch ein Vergleich der Kombinationen Cisplatin-Etoposid und Carboplatin-Etoposid ergab keinen signifikanten Unterschied. Bei der Wahl der Medikamente sollten der Allgemeinzustand der Patienten, sein Alter und eventuelle Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Im klinischen Alltag hat sich die Kombination Carboplatin-Etoposid

«Wichtigstes Verfahren zur Diagnosesicherung des Lungenkarzinoms ist nach wie vor die Bronchoskopie.»

der Versuchsteilnehmer unterzog sich einmal jährlich einer Thorax-Computertomografie. Bei 140 von ihnen entdeckten die Radiologen Auffälligkeiten; bei 10 wurde schliesslich ein Karzinom diagnostiziert.

handlung zwischen den Stadien I-III vom Stadium IV, in dem es zur Metastasierung gekommen ist. Ein sorgfältig durchgeführtes Staging ist daher für die Festlegung der Behandlungsstrategie sehr wichtig.

Tabelle 1:

Kleinzelliges (SCLC) und nicht kleinzelliges (NSCLC) Lungenkarzinom

SCL	NSCL
Meist schnelles Wachstum	Unterschiedlich schnelles Wachstum
Frühe Metastasierungsrate	Etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle operabel (selten Operation)
Einsatz neuer Medikamente bis jetzt noch ungeklärt	Neue Medikamente meist Teil der Behandlung

Tabelle 2:

Häufigkeiten der NSCLC-Subgruppen

Subgruppe	Männer	Frauen
Plattenepithelkarzinom	44%	25%
Adenokarzinom	28%	42%
Grosszelliges Karzinom	9%	9%
Sonstige	< 1%	< 1%

wegen der relativ guten Verträglichkeit und der einfachen Applizierbarkeit gegenüber den meisten anderen Schemata durchgesetzt (Tabelle 4). Nachdem eine komplette oder partielle

Remission erreicht worden ist, sollte eine Ganzhirnradiatio erfolgen. Zahlreiche der in den letzten 10 Jahren geprüften neuen Zytostatika zeigten auch beim SCLC eine deutliche Minderung des Tumorwachstums. Monotherapeutisch konnten mit Wirkstoffen wie Paclitaxel, Topotecan, Irinotecan und Gemcitabin Ansprechraten von 27 bis 53 Prozent erreicht werden (Tabelle 5). Inwieweit die Integration dieser Substanzen in bestehende Schemata die therapeutische Wirksamkeit verbessert, ist allerdings bis anhin noch nicht geklärt.

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Während das SCLC sensibel auf Chemo- und Radiotherapie reagiert und eine Lungenoperation in kura-

tiver Absicht primär nur sehr selten erfolgt, ist dies beim NSCLC nicht der Fall. In den Stadien I bis IIB und IIIA, die etwa 30 Prozent aller NSCLC-Fälle darstellen, kann primär operiert werden.

Bei NSCL-Patienten im Stadium II beziehungsweise IIIA1/IIIA2 können zunächst der Tumor im Gesunden entfernt und eine systematische Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Sie ist ein essenzielles Element der kurativen Resektion, welche intrapulmonale, hiläre und mediastinale Lymphknoten umfasst.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand wird empfohlen, eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen – beispielsweise 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie (Tabelle 6). Gleichermassen erfolgreich ist die umgekehrte Vorgehensweise, welche in der Schweiz allgemein üblich ist: Bei einem präoperativ bewiesenen Stadium IIIA wird zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, welcher die Operation folgt.

Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten zugleich chemoradiotherapeutisch behandelt werden; bei eingeschränktem Allgemeinzustand ist eine sequenzielle und bei Kontraindikationen gegen eine

Tabelle 3a:

Klassifikation des Primärtumors

Primärtumor	Kennzeichen
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T1a/b	Tumor \leq 2 cm bzw. 2–3 cm
T2a/b	Tumor > 3 cm bzw. > 5 cm und/oder Infiltration der Pleura visceralis und/oder Infiltration Hauptbronchus \geq 2 cm distal der Karina und/oder Teilelektase der Lunge
T3	Tumor > 7 cm und/oder Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, Perikard, Hauptbronchus < 2 cm von der Karina ohne Infiltration derselben; komplette Atelektase der Lunge oder Satellitenherd(e) im gleichen Lappen
T4	Infiltration von Mediastinum, Herz, grossen Gefässe, Trachea, Ösophagus, Wirbelsäule, Karina; Herd(e) in einem ipsilateralen Lungenlappen
N1	Ipsilaterale intrapulmonale Lymphknotenmetastasen
N2	Ipsilaterale mediastinale oder subkarinale Lymphknotenmetastasen
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Herd(e) kontralaterale Lunge, maligner Perikard- oder Pleuraerguss
M1b	Fernmetastasen

Tabelle 3b:

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung von T, N und M

Stadium Ia	T1a + bN0M0
Stadium Ib	T2aN0M0
Stadium IIa	T1–2aN1M0 T2bN0M0
Stadium IIb	T2bN1M0 T3N0M0
Stadium IIIa	T1a–T2bN2M0 T3N1–2M0 T4N0–1M0
Stadium IIIb	T4N2M0 T1a–4N3M0
Stadium IV	M1a + b

Tabelle 3c:

Klassifikation von Untergruppen des Stadiums IIIA (N2)

Untergruppe	Beschreibung
IIIA1	inzidenzieller Nachweis von mediastinalen Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats
IIIA2	intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA3	präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen durch Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET
IIIA4	«bulky» (ausgedehnte) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2–3 cm mit extrakapsulärer Infiltration); Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1–2 cm) Lymphknoten

Tabelle 4:

Standardschemata zur Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom (nach M. Reck, S. Bohnet 2011)

ACO modifiziert nach Livingston

Adriamycin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Oncovin = Vincristin (max. 2 mg)	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung alle 3 Wochen			

ACO II nach Niederle

Adriamycin	60 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 2
Vincristin	1,5 mg	i.v.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung alle 3 Wochen			

ACE nach Klastersky

Adriamycin	45 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	80 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Wiederholung alle 3 Wochen			

Cisplatin/Etoposid

Cisplatin	80 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Erholung der Blutwerte			

Carboplatin/Etoposid/Vincristin

Carboplatin	300 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	140 mg/m ²	i.v.	Tag 1–3
Vincristin (max. 2 mg)	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 8, 15
Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Erholung der Blutwerte			

ACO: Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin (= Oncovin); ACE: Adriamycin, Cyclophosphamid und Etoposid.

Chemotherapie nur eine Radiotherapie indiziert.

Im Stadium IV beziehungsweise IIIB mit malignem Erguss oder einer Tumorausdehnung, die sich nicht in einem Strahlenfeld behandeln lässt, sollte bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine cisplatinbasierte Kombinationstherapie durchgeführt werden. Sie verlängert zumeist die Überlebenszeit und verbessert die Lebensqualität. Besteht eine relevante Komorbidität, kann anstelle von Cisplatin auch Carboplatin gegeben werden. Alternativ eignet sich auch eine platinfreie Kombination mit 2 Zytostatika der dritten Generation. Bei ausgedehntem mediastinalem Lymphknotenbefall (Stadium IIIB) sowie bei inoperablen Tumoren ist eine Operation in der Regel nicht sinnvoll. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) hat für ausgewählte Patienten im Stadium IIIB jedoch eine trimodale Therapie untersucht. Hierbei erfolgte zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie, sodann eine Strahlentherapie und schliesslich eine Operation. Es wurden sehr gute Resultate erzielt. Auf dem ERS-Kongress wurde eine grosse belgische Phase-III-Langzeitstudie vorgestellt. Eine platinfreie Kombinationstherapie (Ifosfamid-Gemcitabin) hat sich bezüglich der Verlängerung der Lebenszeit im Vergleich zu Kombinationstherapien mit Cisplatin, Ifosfamid und Gemcitabin beziehungs-

Tabelle 5:

Wirksamkeit neuer Zytostatika beim kleinzelligen Lungenkarzinom

Substanz	Patientenanzahl	Ansprechrate	Mediane Überlebenszeit
Paclitaxel 250 mg/m ² über 24 h alle 3 Wochen	36	34%	43 Wochen
Paclitaxel 250 mg/m ² über 24 h alle 3 Wochen	43	53%	40 Wochen
Docetaxel 100 mg/m ² alle 3 Wochen	47	23%	36 Wochen
Docetaxel 75 mg/m ² alle 3 Wochen	14	8%	keine Angabe
Vinorelbin 30 mg/m ² wöchentlich	22	24%	32 Wochen
Vinorelbin 30 mg/m ² wöchentlich	30	27%	keine Angabe
Irinotecan 100 mg/m ² wöchentlich	35	37%	keine Angabe
Topotecan 2 mg/m ² Tag 1–5, alle 3 Wochen	48	39%	42 Wochen
Gemcitabin 1000 mg/m ² wöchentlich	29	27%	52 Wochen

Tabelle 6:

Schemata zur Chemotherapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Substanz	Dosierung (mg/m ²)	Applikationsart	Zeitpunkt der Applikation
CisP/Etoposid			
Cisplatin	60	i.v.	Tag 1
Etoposid	120	i.v. (1 h)	Tag 1–3 Wiederholung Tag 22
CisP/Vinorelbin			
Cisplatin	100	i.v. (30 min)	Tag 1
Vinorelbin	25	i.v. (10 min.)	Tag 1, 8, 15, 22 Wiederholung Tag 29
CisP/Gemcitabin			
Cisplatin	100	i.v. (1 h)	Tag 1
Gemcitabin	1000	i.v. (15 min)	Tag 1, 8 Wiederholung Tag 29
Monotherapien (Patienten in reduziertem Allgemeinzustand)			
Vinorelbin	30	i.v. (10 min)	Tag 1, 8 Wiederholung Tag 29
Gemcitabin	1000	i.v. (15 min)	Tag 1, 8, 15 Wiederholung Tag 29

weise Docetaxel und Cisplatin als ähnlich wirksam erwiesen. Die Patienten der platinfreien Gruppe litten jedoch signifikant weniger unter toxischen Nebenwirkungen.

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand kann in der Erstlinienbehandlung der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Anti-VEGF) zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden. Beim Plattenepithelkarzinom sollte Bevacizumab wegen Blutungsgefahr jedoch nicht gegeben werden.

Small Molecules

In den letzten Jahren wurden neue Hemmstoffe, sogenannte kleine Moleküle (small molecules), beim NSCL zugelassen. Ihr Molekulargewicht liegt unter 1000 Da. Sie beeinflussen als kompetitive Enzymhemmer aktivierte tyrosinkinaseabhängige Signalwege. Bis zu 70 Prozent der NSCL-Patienten zeigen eine Überexpression des epithelialen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR). Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (IRESSA®) hemmen reversibel die Tyrosinkinase des mutierten EGFR. In mehreren prospektiven Stu-

dien konnte gezeigt werden, dass aktivierende EGFR-Mutationen sich als prädiktive Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit diesen Tyrosinkinaseinhibitoren eignen.

«Sowohl EGFR- als auch KRAS-Onkogene haben sich als wichtige prognostische Faktoren bei der Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms erwiesen», erklärte Melanie Demes von den Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden hierzu. Während Mutationen des KRAS-Onkogens vor allem bei Rauchern Ursache einer primären Resistenz gegenüber Gefitinib und

Erotinib zu sein scheinen, finden sich bei erworbener klinischer Resistenz gehäuft sekundäre EGFR-Mutationen. Es besteht die Möglichkeit, der EGFR-T790M-vermittelten Resistenz gegenüber Gefitinib und Erlotinib durch irreversible EGFR/HER2neu-Inhibitoren wie Afatinib oder den pan-HER-Inhibitor PF-00299804 entgegenzuwirken. Die klinische Wirksamkeit dieser Substanzen wurde in Phase-I- und Phase-II-Studien gezeigt.

Bei 5 Prozent der NSCL-Patienten konnte das EML4-ALK-Fusionsonkogen nachgewiesen werden. EML4-

ALK-positive Tumoren sind therapieresistent gegenüber Gefitinib und Erlotinib. Der ALK-Inhibitor PF-02341066 (Crizotinib) wird zurzeit in einer Phase-III-Studie zur Rezidivtherapie von Patienten mit EML4-ALK-positiven Lungenkarzinomen getestet. ❖

Claudia Borchard-Tuch

Referenzen:

Oral Presentation: Chairs (Vorsitzende): Y. Nakanishi, E. Quoix: Treatment of lung cancer, 25. September 2011.
 Poster Discussion: M. Demes et al.: Analysis of clinically relevant genes, EGFR and KRAS, in subtypes of non-small cell lung cancer (NSCL) patients, 26. September 2011.
 Thematic Poster Session: Z. Saghir et al.: In lung cancer screening by CT incidental findings are frequent and often of clinical importance, 26. September 2011.
 Thematic Poster Session: M. Inchausti et al.: Is our pre-operative TNM staging reliable? 26. September 2011.

Weiterführende Literatur:

J. Köhler, M. Schuler: Personalisierte medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. Der Pfeil des Wilhelm Tell? Onkologie 2011, publiziert am 7. Juli 2011.
 M. Reck, S. Bohnet: Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Internist 2011, publiziert am 13. Januar 2011.