

# Zweitlinientherapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Tyrosinkinasehemmer stellt zielgerichtete Therapieoption bei definiertem Patientenkollektiv mit NSCLC dar

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), die zudem im Tumor eine bestimmte Gentranslokation aufweisen, verlängert eine Zweitlinientherapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Crizotinib das progressionsfreie Überleben wirksamer als eine Standardchemotherapie. Das zeigte eine kürzlich veröffentlichte prospektive, randomisierte Phase-III-Studie.

NEW ENGLAND JOURNAL  
OF MEDICINE

In den vergangenen Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass es sich beim NSCLC um heterogene histologische und molekularbiologische Entitäten handelt, deren Therapie von spezifischen zielgerichteten Ansätzen profitiert. Insbesondere die Präsenz eines bestimmten Fusionsonkogens, das sich bei etwa 5 Prozent aller NSCLC-Patienten nachweisen lässt, geht mit höheren Ansprechraten auf den Tyrosinkinasehemmer Crizotinib einher. Zudem scheint sich bei jüngeren Patienten und Nichtrauchern dieses sogenannte chromosomale Rearrangement der ana-

plastischen Lymphomkinase (ALK) zu häufen.

## Studiendesign

In der aktuellen Studie hatten 347 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem Bronchialkarzinom nach einer platinbasierten Erstlinientherapie entweder den Tyrosinkinasehemmer Crizotinib (n = 173) in einer Dosierung von 250 mg 2-mal täglich oder eine intravenöse Chemotherapie mit Pemetrexed (n = 99) oder Docetaxel (n = 72) erhalten. Als primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben festgelegt.

## Resultate

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Crizotinib 7,7 Monate im Vergleich zu 3 Monaten unter der Standardchemotherapie. Patienten, bei denen unter Chemotherapie eine Progredienz festgestellt wurde, konnten in der Folge ebenfalls den Tyrosinkinasehemmer erhalten. Sekundäre Endpunkte wie Ansprechraten verdreifachten sich von 20 Prozent unter einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel auf 65 Prozent unter Crizotinib. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen vergleichbar und lag bei etwa 20 Monaten; in der Crizotinibgruppe wurden eine bessere Symptomlinderung und eine höhere Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe erzielt.

## Nebenwirkungen

Die Inzidenz therapiebedingter schwerer Nebenwirkungen war mit 33 Prozent unter Crizotinib und 32 Prozent unter Chemotherapie so gut wie gleich.

Die Rate aller Nebenwirkungen war in der Crizotinibgruppe höher. Im Vergleich zur Chemotherapie häufigere Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von mindestens 5 Prozent waren Sehstörungen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, erhöhte Lebertransaminasen, Ödeme, Infek-

tionen der oberen Atemwege, Dysgeusie und Schwindel. Unter Chemotherapie häufiger waren hingegen Fatigue, Alopezie, Dyspnoe und Hautausschlag.

Die Studienautoren weisen darauf hin, dass zwei wichtige Aspekte bei der Statistik der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt wurden, welche möglicherweise zu diesem Ungleichgewicht bezüglich der Nebenwirkungen beigetragen haben: Zum einen war die Therapiedauer mit Crizotinib mit median 31 Wochen gegenüber 12 Wochen mit Chemotherapie wesentlich länger (bedingt durch das Cross-over von Patienten aus der Kontroll- in die Crizotinibgruppe), zum anderen führten deutlich mehr Patienten die Crizotinibtherapie auch nach Eintritt der Progredienz weiter.

## Genanalyse des Tumors

Auf der Basis genetischer Marker ist heute eine molekulare Unterscheidung von NSCLC-Tumoren möglich. Bei etwa 5 Prozent aller Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom ist in den Tumorzellen ein Rearrangement des ALK-Gens nachweisbar. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK, einer Tyrosinkinase, deren Aktivierung unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung und zu einer gesteigerten Tumorzellproliferation führt. Eine Therapie mit einem selektiven Tyrosinkinasehemmer scheint daher bei diesen Patienten ein vielversprechender Ansatz, schreiben Onkologen vom Massachusetts General Hospital. Beim fortgeschrittenen/metastasierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom verlängert eine Zweitlinientherapie mit dem Tyrosinkinasehemmer Crizotinib das progressionsfreie Überleben, verbessert Ansprechraten und auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Der scheinbar fehlende Überlebensvorteil unter Crizotinib ist möglicherweise auf den Cross-over-Effekt zurückzuführen, also darauf, dass 112 der Patienten im Kontrollarm (64%) im weiteren Krankheitsverlauf ebenfalls Crizotinib erhalten hatten. ❖

## Anka Stegmeier-Petroianu

Quelle: Shaw AT et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-2394.

Interessenkonflikt: Die Studie wurde von Pfizer finanziert.

## Merksätze

- Beim NSCLC ist heute eine Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors möglich.
- Crizotinib kommt für NSCLC-Patienten in Frage, die eine chromosomale Translokation im Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen und die bereits mit einer anderen Therapie vorbehandelt sind.