

Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms

Aktuelle Behandlungsprotokolle

Aufgrund der therapeutischen Konsequenzen wird unterschieden zwischen dem kleinzelligen und dem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Wesentliche Fortschritte wurden in den letzten Jahren in der Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms erreicht. Aber auch die supportive Therapie, insbesondere in der Behandlung der Fatigue, kann Fortschritte verbuchen.

ROBERT PIRKER

Jährlich sterben in der Schweiz etwa 2550 Menschen am Bronchialkarzinom. Weltweit ist dieses Karzinom nach WHO-Statistik die häufigste zum Tode führende Krebsart des Mannes, wobei auch immer mehr Frauen erkranken. Mehr als 80 Prozent der Todesfälle stehen mit Rauchen in direkter Beziehung.

Eine Früherkennung des Bronchialkarzinoms in einem heilbaren Stadium ist zum heutigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Methoden und der sich spät manifestierenden Krankheit selten möglich. Denn: Ein typisches Warnsymptom, das eine frühzeitige Diagnose erlauben würde, existiert nicht. Ein Bronchuskarzinom sollte immer in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden bei «chronischem» Husten, unklaren Thoraxschmerzen oder bei rezidivierenden Infekten und bei Hämoptysen. Bei der Diagnostik erfolgt die Sicherung des malignen Prozesses inklusive histologischer Klassifikation, Bestimmung des Tumorstadiums und weiterer Prognosefaktoren.

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist die Basis-massnahme die Chemotherapie. Nur in sehr frühen Tumorstadien ist eine Operation sinnvoll. In der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ($\geq 80\%$) stellt die chirurgische Operation mit kurativer Intention das Verfahren der Wahl für die Stadien I bis IIIA dar (etwa 30%). Eine Chemotherapie ist für das Stadium IV und in Kombination mit der Strahlentherapie für das inoperable Stadium III indiziert.

Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Metaanalysen haben den Vorteil einer Chemotherapie bestätigt hinsichtlich des Überlebens sowohl bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit Strahlentherapie im Vergleich zur

alleinigen Strahlentherapie als auch bei Patienten mit metastasierter Erkrankung im Vergleich zu rein supportiven Massnahmen (1). Die Einführung neuer Zytostatika (Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel und Docetaxel) mit besserer Wirkung und/oder Verträglichkeit bewirkte einen weiteren Fortschritt. Insgesamt stehen derzeit mehrere Zytostatika zur Verfügung (Tabelle 1), wobei bevorzugt platinhaltige Protokolle mit neuen Zytostatika eingesetzt werden. Mehrere, gegen molekulare Targets gerichtete Substanzen werden derzeit in klinischen Studien evaluiert. Fortschritte wurden auch in der adjuvanten Chemotherapie und in der supportiven Therapie erzielt.

Palliative Chemotherapie

Die palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms führt zu einer Symptomlinderung in zirka 50 bis 60 Prozent der symptomatischen Patienten, einer Steigerung der Einjahres-Überlebensrate um absolut 10 Prozent im Vergleich zur alleinigen supportiven Therapie, und meist auch zu einer Verbesserung der globalen Lebensqualität (Tabelle 2) (1, 2). Therapieprotokolle mit neuen Zytostatika zeigten meist bessere Ergebnisse im Vergleich zu den älteren Protokollen und sollten deshalb bevorzugt eingesetzt werden. Patienten mit gutem Allgemeinzustand und adäquaten Organfunktionen erhalten eine platinhaltige Zweierkombination, da diese wirksamer als eine Monotherapie ist und eine Überlegenheit einer Dreierkombination bisher nicht bewiesen werden konnte. Mit diesen Zweierkombinationen werden Einjahres-Überlebensraten von 35 bis 45 Prozent und Zweijahres-Überlebensraten von bis zu 20 Prozent erzielt. Die Ergebnisse werden allerdings wesentlich vom Allge-

meinzustand der Patienten und dem Tumorstadium beeinflusst. So betragen die Einjahres-Überlebensraten etwa 40 bis 50 Prozent für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, aber nur etwa 20 Prozent für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Im Stadium III sind die Ergebnisse ebenfalls besser als im Stadium IV. Nachdem randomisierte Studien keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den neuen platinhaltigen Protokollen zeigten (3, 4), richtet sich die Auswahl des Therapieprotokolls nach Allgemeinzustand, Organfunktion, vorbestehenden Risikofaktoren, Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Kosten. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eignen sich für eine Monotherapie mit einer neuen Substanz oder für eine gut verträgliche Zweierkombination, die auch bei diesen Patienten wirksamer als eine Monotherapie sein dürfte. Ältere (> 70 Jahre) Patienten profitieren ebenfalls von einer palliativen Chemotherapie, da der Allgemeinzustand (und nicht das Alter) für das Therapieansprechen wichtig ist. Monotherapien mit Vinorelbin oder Gemcitabin führten zu einer Symptomlinderung, einer Verlängerung der Überlebenszeit und auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Zweierkombinationen neuer Zytostatika, zum Beispiel Gemcitabin/Vinorelbin, oder platinhaltige Kombinationen mit guter Verträglichkeit können ebenfalls eingesetzt werden. Um den Stellenwert der palliativen Chemotherapie bei älteren Patienten aber noch besser definieren zu können, ist die vermehrte Behandlung dieser Patienten innerhalb klinischer Studien notwendig.

Aufgrund einfacherer Applikation und besserer Verträglichkeit sind nichtplatinhaltige Protokolle von besonderem Interesse, können derzeit aber nicht generell für Patienten mit gutem Allgemeinzustand empfohlen werden.

In klinischen Studien werden wöchentliche Chemotherapien, die sequenzielle Gabe der Zytostatika und orale Therapien evaluiert. Offen ist auch, ob Carboplatin tatsächlich dem Cisplatin gleichwertig ist.

Second-Line

Die «Second-Line»-Chemotherapie ist inzwischen etabliert, zumindest bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Im

Tabelle 1:

Wirksame Zytostatika beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

Seit vielen Jahren etablierte Zytostatika	In den letzten Jahren etablierte Zytostatika	Zytostatika in klinischer Erprobung
Cisplatin	Vinorelbin	Irinotecan
Carboplatin	Gemcitabin	Topotecan
Etoposid	Paclitaxel	Pemetrexed
Ifosfamid	Docetaxel	Tirapazamin
Vindesin		Oxaliplatin
Vinblastin		
Mitomycin C		

Tabelle 2:

Palliative Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Patienten	Therapieprotokolle	Therapieziele
Patienten mit gutem Allgemeinzustand	Platin + neues Zytostatikum	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängerte Überlebenszeit
Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand	Neues Zytostatikum (Monotherapie) oder gut verträgliche Zweierkombination	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängerte Überlebenszeit
Ältere Patienten	Monotherapie oder gut verträgliche Zweierkombination	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängerte Überlebenszeit

Vordergrund steht die Symptomlinderung, doch auch eine Verlängerung der Überlebenszeit ist möglich. Alle neuen Zytostatika, insbesondere Docetaxel, wurden in dieser Indikation bereits evaluiert. Docetaxel führte bei mit Platinen vorbehandelten Patienten im Vergleich zu rein supportiven Massnahmen zu einer Verlängerung des Überlebens (5). Pemetrexed zeigte ebenfalls gute Wirkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (6).

Ein weiterer Fortschritt wird durch die gegen molekulare Targets gerichteten Substanzen erhofft (Tabelle 3). Insbesondere der EGF-Rezeptor wird intensiv als Target untersucht. Patienten mit EGF-Rezeptor-positiven Tumoren haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit negativen Tumoren, und eine Blockade der EGF-Rezeptor-Funktion könnte deshalb die Prognose verbessern. Eine solche Blockade kann prinzipiell durch monoklonale Antikörper, entweder allein oder gekoppelt an bestimmte Effektormoleküle (z.B. Toxine, Radioliganden, Zytokine), durch Tyrosinkinase-Inhibitoren oder auch durch Antisense-Strategien erreicht werden. Cetuximab, ein chimärer, gegen den

EGF-Rezeptor gerichteter Antikörper, führte in einer randomisierten Phase-II-Studie in Kombination mit Cisplatin/Vinorelbin zu einer im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie höheren Ansprechrate und wird deshalb in einer Phase-III-Studie weiter untersucht werden.

Mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren stehen in klinischer Erprobung. Gefinitib (Iressa) führte in zwei (allerdings nicht plazebokontrollierten) Studien bei mit Chemotherapie bereits vorbehandelten Patienten zu Ansprechraten von 10 bis 20 Prozent und zu einer Symptomlinderung in etwa 40 Prozent der symptomatischen Patienten. Frauen und Patienten mit Adenokarzinomen sprachen häufiger auf die Therapie an. Durch Kombination von Gefinitib mit platinhaltiger Chemotherapie konnten die Ergebnisse der alleinigen Chemotherapie nicht verbessert werden. Somit ist derzeit unklar, wie diese Substanzen im Zusammenhang mit der Chemotherapie eingesetzt werden sollen. Eine Reihe kontrollierter Studien in den verschiedensten Indikationen laufen oder sind in Planung. Ebenso werden die Ergebnisse von Studien mit anderen

Tabelle 3:

Substanzen gegen molekulare Targets (Beispiele)

Substanzgruppe	Beispiele
Angiogenese-Inhibitoren	EMD 121974, Thalidomid, TNP-470, SU5416
Metalloproteinase-Inhibitoren	Marimastat, Batimastat, Prinomastat, Neovastat
Monoklonale Antikörper	Cetuximab Trastuzumab (Anti-HER-2/neu) Anti-VEGF
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Gefinitib, Erlotinib
Farnesyltransferase-Inhibitoren	RI 15777

Tyrosinkinase-Inhibitoren, beispielsweise Erlotinib, demnächst erwartet.

Weitere Substanzen in klinischer Erprobung inkludieren Angiogenese-Inhibitoren, Metalloproteinase-Inhibitoren, Antisense-Moleküle und Tumorzvakzine.

Chemotherapie im Stadium III

Das Stadium III erfordert sowohl eine Lokaltherapie (Operation und/oder Strahlentherapie) als auch eine systemische Chemotherapie. Die optimale multimodale Therapie ist für die einzelnen Subgruppen des Stadiums III allerdings noch offen.

Im Stadium IIIA erfolgt die Therapie in Abhängigkeit vom Ausmass des mediastinalen Lymphknotenbefalls. Bei Patienten, bei denen erst im Rahmen der Operation ein N2-Befall nachgewiesen wird, sollte eine adjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Patienten mit klinischem N2-Befall (im CT vergrösserte ipsilaterale mediastinale Lymphknoten) eignen sich bevorzugt für eine Induktionstherapie, wobei platinhaltige Protokolle mit möglichst hohen Ansprechraten eingesetzt werden sollten. Die Induktionschemotherapie (präoperative Chemotherapie zur Verkleinerung eines zunächst sehr ausgedehnten malignen Tumors) führt zu Ansprechraten um 60 Prozent, zu einem Downstaging in zirka 50 Prozent der Patienten und zu einer kompletten Tumorresektion in zirka 40 bis 80 Prozent der Patienten. Die Induktionschemotherapie führte innerhalb kleiner randomisierter Studien zu einem signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Operation (Übersicht bei Ref [7]), doch konnte dies in einer grossen französischen Studie für Patienten im Stadium III nicht bestätigt werden (8). Die Induktionschemoradiotherapie ist möglicherweise wirksamer,

aber auch toxischer als die Induktionschemotherapie. Im Anschluss an die Induktionstherapie erfolgt die Lokaltherapie (Operation und/oder thorakale Strahlentherapie). Die Rolle der Operation im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie wird derzeit innerhalb randomisierter Studien abgeklärt.

Im inoperablen Stadium III (IIIA mit «bulky» N2-Befall; IIIB) erfolgt die kombinierte Chemoradiotherapie, wobei die simultane Chemoradiotherapie im Vergleich zur sequenziellen Chemoradiotherapie wirksamer, aber auch toxischer ist.

Adjuvante Chemotherapie

Bei Patienten in den Stadien I bis II und bei selektionierten Patienten im Stadium IIIA erfolgt die primäre Operation mit kurativer Intention. Trotz kompletter Tumorresektion kommt es aber in der Mehrzahl der Patienten zu einem systemischen Rezidiv (mit/ohne Lokalrezidiv). Durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie könnte diese Rezidivrate gesenkt und die Prognose der Patienten verbessert werden. Frühere Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Tumorresektion verliefen inkonklusiv, doch eine Metaanalyse dieser Studien ergab eine (statistisch nicht signifikante) Steigerung der Fünfjahres-Überlebensrate um absolut 5 Prozent durch die adjuvante Chemotherapie (1). Die Ergebnisse der Metaanalyse und die verbesserte antiemetische Therapie führten zu einer neuerlichen Evaluierung der adjuvanten Chemotherapie an grossen Patientenkollektiven. Inzwischen liegen die Ergebnisse zweier dieser Studien vor. Während die ALPI-EORTC-Studie (Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Study) keinen Vorteil ergab, bestätigte IALT (International Adjuvant

Tabelle 4:

Chemotherapieprotokolle beim kleinzelligen Bronchi-alkarzinom

Cisplatin/Etoposid
Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin
Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin
Adriamycin/Cyclophosphamid/Etoposid
Adriamycin/Ifosfamid/Vincristin
Carboplatin/Etoposid

Lung Cancer Trial) die Ergebnisse der Metaanalyse. IALT inkludierte 1867 Patienten und ist somit die grösste jemals beim Bronchi-alkarzinom durchgeführte Chemotherapiestudie (9). Durch die postoperative Chemotherapie mit Cisplatinhaltigen Protokollen kam es zu einer Steigerung der Fünfjahres-Überlebensrate von 40,4 Prozent auf 44,5 Prozent und zu einer Verbesserung der rezidivfreien Überlebensrate von 34 auf 39 Prozent. Somit sollte bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, adäquaten Organfunktionen und rascher postoperativer Erholung die adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen einer Cisplatinhaltigen Chemotherapie ernsthaft in Erwägung gezogen werden.

Chemotherapie des kleinzelligen Bronchi-alkarzinoms

Patienten mit kleinzelligen Bronchi-alkarzinomen erhalten vier Zyklen einer Polychemotherapie (Tabelle 4), wobei bei limitierter Erkrankung bevorzugt Cisplatin/Etoposid – unter anderem wegen besserer Kombinierbarkeit mit der lokalen Strahlentherapie – eingesetzt wird. Die Polychemotherapie führt zu einer eindeutigen Palliation und einer vier- bis fünffachen Verlängerung der medianen Überlebenszeit. Ältere Patienten erhalten bei adäquatem Allgemeinzustand ebenfalls eine palliative Polychemotherapie, wobei allerdings Dosisreduktionen häufig notwendig sind und die supportive Therapie sowie die Kontrollen gesteigert werden müssen.

Die thorakale Strahlentherapie ist zusätzlich zur Chemotherapie bei Patienten mit limitierter Erkrankung indiziert und steigert die Dreijahres-Überlebensrate um absolut 5 Prozent (10). Patienten in kompletter Remission nach Induktionsthera-

pie erhalten abschliessend eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung, die zu einer Steigerung der Dreijahres-Überlebensrate um absolut 5 Prozent führt (11). Die primäre Operation ist in den Anfangsstadien durchaus indiziert, doch sollte postoperativ eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden.

Offen sind die Bedeutung der Dosisintensivierung, der optimale Zeitpunkt der lokalen Strahlentherapie, die optimale Kombination der lokalen Strahlentherapie mit der Chemotherapie (simultan vs. sequenziell) und die Rolle der neuen Zytostatika sowie der gegen molekulare Targets gerichteten Substanzen.

Supportive Therapie

Fortschritte wurden auch in der supportiven Therapie erzielt. Insbesondere wurde das Problem der Fatigue, unter dem mindestens zwei Drittel der Bronchialkarzinompatienten leiden, als kli-

nisch relevant erkannt. Die Ätiologie von Fatigue ist zwar multifaktoriell, doch unter den behandelbaren Ursachen muss vor allem die Anämie angeführt werden. Die Anämie betrifft mehr als zwei Drittel der Patienten und führt bei Bronchialkarzinompatienten aufgrund der vorhandenen Begleitkrankheiten (COPD, koronare Herzkrankheit) zu verstärkten Symptomen. Zur Behandlung der Tumoranämie stehen Bluttransfusionen und erythropoietische Wachstumsfaktoren zur Verfügung. Durch die Gabe von Erythropoietinen kommt es neben einer Senkung der Bluttransfusionsrate vor allem zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (12). Derzeit laufende Studien untersuchen, ob durch den Einsatz von erythropoietischen Wachstumsfaktoren die Überlebensdauer der Patienten verlängert werden kann.

Ein weiterer Fortschritt wird durch die Entwicklung von Neuroprotektoren zur

Prävention der zytostatikainduzierten Polyneuropathie erwartet. ▲

Univ.-Prof. Dr. med. Robert Pirker
Universitätsklinik für Innere Medizin I
1090 Wien
E-Mail: robert.pirker@akh-wien.ac.at

Quellen:

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311, 899.
 2. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15, 2996.
 3. Schiller JH et al. *NEJM* 346; 92, 2002.
 4. Kelly K et al. *JCO* 19, 3210, 2001
 5. Shepherd FA et al. *J Clin Oncol* 2000; 18, 2095.
 6. Shepherd FA et al. *ASCO* 2003.
 7. Pirker R et al. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl. 6), 71.
 8. Depierre A et al. *JCO* 2002; 20, 247.
 9. International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. *NEJM* 2004; 350, 351–60.
 10. Pignon JP et al. *NEJM* 1992; 327, 1618.
 11. Auperin A et al. *NEJM* 1999; 341, 476.
 12. Pirker R et al. *Clin Lung Cancer*. 2003; 5, 90–7.
-