

## ASCO 2006: Neues zum Bronchialkarzinom

*Auch wenn beim diesjährigen ASCO-Jahreskongress keine neuen Meilensteine in der Behandlung des Bronchialkarzinoms gesetzt wurden: Es gab viele wichtige Präsentationen, die unsere Therapiestrategien beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom (NSCLC) im klinischen Alltag nachhaltig beeinflussen werden.*

MIKLOS PLESS

### Keine adjuvante Chemotherapie im Stadium IB ...

In den letzten Jahren haben mehrere Studien den Wert einer adjuvanten Chemotherapie beim NSCLC eindrücklich belegen können. Die amerikanische Studie CALGB 9633 war eine davon. In dieser Studie wurden 344 Patienten mit NSCLC, Stadium IB, randomisiert und erhielten entweder eine Operation oder die Operation und zusätzlich vier Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Die Studie wurde erstmals am ASCO 2004 vorgestellt und zeigte einen Überlebensvorteil von 12% nach vier Jahren für Patienten, die die adjuvante Therapie erhielten. Seither ist die adjuvante Chemotherapie für NSCLC, Stadium IB, Standard.

Dieses Jahr wurde eine Re-Analyse mit längerem Follow-up präsentiert: Weiterhin konnte ein signifikanter Vorteil im «Failure-free Survival» zugunsten der Chemotherapie-Gruppe beobachtet werden. Es resultierte eine Sterblichkeitsreduktion von 26% (hazard ratio [HR] 0,74; 90% CI 0,57–0,96). Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war aber nicht mehr signifikant besser durch die adjuvante Chemotherapie: Mit einem medianen OS von 95 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe versus 78 Monate bei Patienten, die nur operiert wurden, betrug die Reduktion des Mortalitätsrisikos 20% (HR 0,8; 90% CI 0,6–1,07)!

In einer nichtgeplanten Subgruppenanalyse wurde gefunden, dass bei Tumoren  $\geq 4$  cm ein Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie bestehen blieb; die Reduktion der Sterblichkeit betrug 34%. Die Autoren schlagen vor, adjuvante Chemotherapie beim Stadium IB weiter-

hin in Erwägung zu ziehen, wenn der Tumor  $\geq 4$  cm ist. Ich glaube aber, dass die ehrlichere Konklusion ist, dass die adjuvante Chemotherapie für das Stadium IB im Moment nur im Rahmen von Studien verabreicht werden sollte. Immerhin war auch die adjuvante kanadische Studie JBR10, welche Cisplatin und Vinorelbine einsetzte, in der Gruppe mit Stadium IB negativ!

### ... aber im Stadium II/III jetzt Standard

Dr. med. Pignon vom Institut Gustave Roussy in Paris stellte die LACE-Meta-Analyse (= Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) vor. In dieser Metaanalyse wurden randomisierte Studien mit mehr als 300 eingeschlossenen Patienten analysiert und die Patientendaten individuell ausgewertet: Alle Patienten mussten eine komplette Resektion ihres NSCLC und dann entweder eine Cisplatin-haltige adjuvante Chemotherapie oder keine weitere Behandlung erhalten haben. Postoperative Radiotherapie war erlaubt, aber nicht konkurrenzierende Chemo-Radiotherapie. Die analysierten Studien mussten ferner nach der ersten NSCLC-Metaanalyse von 1995 durchgeführt worden sein.

Fünf Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen: ALPI, ANITA, BLT, IALT, JBR10 mit total 4584 Patienten. Das mediane Follow-up betrug 5,1 Jahre. Es handelte sich um typische NSCLC-Patienten, 80% Männer, medianes Alter 59 Jahre. Die Stadienverteilung war wie folgt: 8% im Stadium IA, 30% IB, 35% Stadium II und 27% Stadium III. 49% aller Patienten hatten ein Plattenepithel- und 39% ein Adenokarzinom. 31% Patienten erhielten eine Pneumonektomie als

Operation. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS).

Das Ergebnis: Die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin bewirkte nach fünf Jahren einen Überlebensvorteil von 5,3% ( $\pm 1,6\%$ ); die Wahrscheinlichkeit zu sterben wurde durch die Chemotherapie um 11% gesenkt (HR 0,89, 95% CI 0,82–0,96;  $p = 0,004$ ). Der Test für Heterogenität der Studien blieb negativ. Bei den nur 347 Patienten im Stadium IA bewirkte die adjuvante Chemotherapie ein schlechteres Resultat als die Strategie Operation alleine (HR 1,41, nicht signifikant). Beim Stadium IB fand sich zwar eine Verbesserung des OS durch die Chemotherapie, aber sie war nicht signifikant (HR 0,92). Für die Stadien II und III war der Benefit sowohl für das OS als auch das krankheitsfreie Überleben (DFS) signifikant und «robust». Die Kombination von Cisplatin mit Vinorelbine war signifikant effektiver als alle anderen Kombinationen zusammen. Zu beachten ist, dass es sich hier um eine Post-hoc-Analyse handelt. Die kumulative Cisplatin-Dosis war signifikant höher im Cisplatin/Vinorelbine-Regime als bei anderen Kombinationen. Der beobachtete Benefit muss darum nicht unbedingt auf Vinorelbine, sondern kann auch auf die höheren Dosen des Cisplatins zurückgeführt werden. Keiner der anderen untersuchten Faktoren (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Art der Operation, Histologie, Bestrahlung) beeinflusste den durch die Chemotherapie erzielten Überlebensvorteil.

Das Resultat dieser Metaanalyse bestätigt den neuen Standard, dass Patienten mit NSCLC im Stadium II und III mit einer Cisplatin-haltigen adjuvanten Chemotherapie behandelt werden sollten. Die heute am besten etablierte Behand-

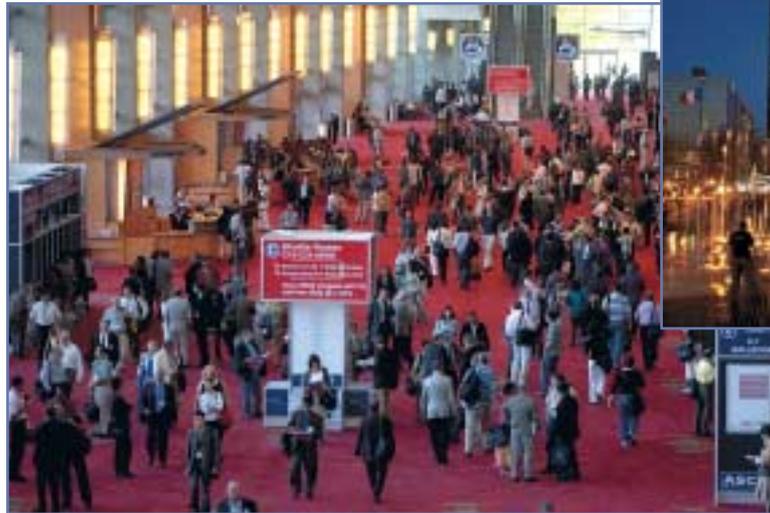
lung ist Cisplatin in einer kumulativen Dosis von 320 bis 400 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Vinorelbine.

Ob eine adjuvante Chemotherapie auch für Patienten > 65 Jahre einen Vorteil bringt, wurde in einer Subgruppen-Analyse der *JBR.10-Studie* untersucht (n = 155). Es stellte sich heraus, dass auch bei älteren Patienten eine signifikante Verbesserung des OS und des DFS erzielt werden kann, und zwar bei nicht stärkerer Toxizität, wobei zu bemerken ist, dass die älteren Patienten weniger und kürzer dauernde Chemotherapie erhielten. Ob die adjuvante Therapie auch bei Patienten sinnvoll ist, die älter als 75 Jahre sind, kann aufgrund der zu kleinen Patientenzahl in dieser Kohorte nicht beurteilt werden.

### Gezielter Einsatz von targeted drugs ...

Am ASCO 2005 wurde die *BR21-Studie* von Dr. med. Shepherd vorgestellt: Diese Studie hat gezeigt, dass eine Zweitlinientherapie mit Erlotinib im Vergleich zu rein supportiver Behandlung (BSC) bei minimaler Toxizität eine signifikante Verlängerung der medianen Lebenszeit um zwei Monate bringt. Etwas überraschend war in dieser Studie die Tatsache, dass eine Mutation im EGFR kein prädiktiver Faktor für den Erfolg einer Erlotinib-Therapie war – weder für die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens (16% mit Mutation vs. 7% Wild-Typ-Rezeptor, n.s.) noch für das Überleben (Tsao et al., *New Engl J Med* 2005).

Am ASCO 2006 wurde von Dr. med. Paz-Ares eine interessante spanische Phase-II-Studie vorgestellt, in der Patienten, bei denen eine EGFR-Mutation nachgewiesen wurde, eine Erstlinientherapie mit Erlotinib erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression; sekundäre Endpunkte waren Ansprechrate, Gesamtüberleben, Lebensqualität und Toxizität. Es wurden die häufigsten Mutationen im Exon 19 und 21 mit PCR sequenziert. Von total 1047 gescreenten Patienten hatten 127 (15,1%) eine Mutation des EGFR. 428 Patienten waren Chemo-naiv, davon 67 (18,7%) mit Mutation. 43 dieser Patienten wurden in die Studie aufgenommen, 24 nicht, ohne dass erklärt wurde, weshalb. Von den 40 auswertbaren Patienten waren 65%



ASCO 2006, dieses Jahr im US-amerikanischen Atlanta, wo Anfang Juni spannende Diskussionen unter 25 000 Krebspezialisten liefen.

Frauen, 70% Nie-Raucher, 27,5% frühere Raucher. 75% der Patienten hatten ein Adeno-, 12,5% ein broncho-alveoläres Karzinom, 10% litten an grosszelligen Karzinomen und nur 2,5% an Plattenepithelkarzinom.

Die Ansprechrate betrug für die ganze Gruppe 82%, für Patienten mit Exon-19-Mutation 95%, mit Exon-21-Mutation 67%! Die Prädiktoren für ein Ansprechen waren Exon-19-Mutation und ein Nie-Raucher-Status. Komplette Remissionen wurden unter anderem in der Leber und im ZNS beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 13,3 Monate und das 1-Jahres-Überleben 82% (!). Bei allen Problemen dieser Studie (z.B. Phase II mit starker Selektion, ein Drittel der Patienten nicht eingeschlossen) sind das bemerkenswerte Ergebnisse. Die Autoren haben die richtige Schlussfolgerung gezogen: Sie führen eine randomisierte Erstlinienstudie mit Erlotinib bei Patienten mit einer EGFR-Mutation durch und vergleichen diese Behandlung mit einer platinhaltigen Standard-Chemotherapie.

Für den onkologischen Alltag ist es jedoch jetzt schon so, dass bei Patienten mit dem klinisch günstigen Profil (Frauen, Nie-Raucher, Adenokarzinom) oder mit einer EGFR-Mutation die Erlotinib-Therapie als erste Behandlung in Erwägung gezogen werden kann (in der

Schweiz allerdings nicht zugelassen, darum z.B. im Rahmen der SAKK-Studie 19/05).

### ... und von klassischen Zytostatika

ERCC1 ist ein DNA-Reparaturenzym, welches Sequenzfehler erkennt und korrigiert. ERCC1 ist möglicherweise mit Cisplatin-Resistenz assoziiert, da es Platin-DNA-Addukte entfernen kann. NSCLC-Patienten mit ERCC1-positiven Tumoren haben seltener Rückfälle nach der Operation, sprechen aber schlechter auf eine Cisplatin-haltige Therapie an, welche Standard bei NSCLC ist.

In einer von Soria und Mitarbeitern vorgestellten Studie wurden Patienten aus der adjuvanten *IALT-Studie* (Arriagada et al., *New Engl J Med* 2004) auf ERCC1-Expression untersucht und der Einfluss von ERCC1 auf das Überleben in der Chemotherapie- und in der Kontrollkohorte analysiert. Das Resultat war überraschend logisch! In der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie hatten die Patienten mit ERCC1-negativem Tumor ein signifikant besseres Gesamtüberleben (median 56 vs. 42 Monate); wahrscheinlich, weil der Cisplatin-induzierte Zellschaden nicht repariert werden konnte. In der Kontrollgruppe hingegen war es genau umgekehrt: Patienten, die nur operiert wurden, hatten eine deutlich

bessere Prognose, wenn der Tumor ERCC1-positiv war, vermutlich, weil eine bessere Spontanheilung durch ERCC1 gewährleistet wurde. ERCC1 ist also ein positiver prognostischer Faktor und zugleich ein negativer prädiktiver Faktor für das Resultat einer Cisplatin-Therapie. ERCC1 lässt sich einfach immunhistochemisch nachweisen. Vielleicht erlauben uns die modernen molekularen Tests in Zukunft, nicht nur das Ansprechen auf die neueren «targeted agents» vorauszu-

sagen, sondern auch besser zu bestimmen, wer von den toxischeren klassischen Zytostatika profitieren wird.

### Conclusio

Die adjuvante Chemotherapie mit einer Cisplatin-haltigen Kombinationstherapie ist Standard für NSCLC, Stadium II und III. Der genaue Einsatz der oralen EGFR (Erlotinib) ist noch nicht etabliert, aber die neuen Studien lassen die Daten der BR21-Studie hinterfragen: Es scheint,

dass eine Mutation des EGFR, besonders im Exon 19, ein sehr starker prädiktiver Faktor ist.

Last but not least: Wir warten immer noch auf einen Fortschritt beim kleinzelligen Bronchuskarzinom ... ▲

PD Dr. med. Miklos Pless  
Co-Chefärzt Innere Medizin  
Leiter Tumorzentrum  
Kantonsspital Winterthur  
Brauerstrasse 15  
8400 Winterthur  
E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

## Prisma

# Brustkrebsfrüherkennung im Schweizer Kreuzfeuer

Obwohl die Wirksamkeit des organisierten Brustkrebscreenings international erwiesen ist, haben bis jetzt nur die Frauen in den Westschweizer Kantonen Zugang zur systematischen Früherkennungsmammografie. Allerdings ist die Vergütung durch die Krankenkassen dort auch nicht gesichert. Die Krebsliga Schweiz setzt sich mit verschiedenen Programmen engagiert dafür ein, dass die bereits bestehenden Früherkennungsprogramme weitergeführt werden können und deren Leistungen allen Frauen in der Schweiz zugänglich gemacht werden.



Positionierte Brust für eine Mammografieaufnahme im Rahmen des organisierten Brustkrebscreenings in der Westschweiz. Die Deutschschweizerinnen gehen bis jetzt leer aus.

die Liga wieder mit vielen Angeboten, einem reichhaltigen Programm mit Vorträgen und Begegnungsmöglichkeiten für Interessierte in vielen Landesteilen vor Ort sein. Dabei verstärkt sie in dieser Zeit ihr Beratungsangebot (s. Kasten). ▲

hir

Quelle:  
Medieninfo Krebsliga Schweiz  
Tel. +41(0)31-389 92 10  
E-Mail: iseli@swisscancer.ch  
Internet: www.swisscancer.ch

«Die Zukunft der Brustkrebs-Früherkennung in der Schweiz» ist das Thema der diesjährigen Nationalen Tagung der Krebsliga, welche am 18. und 19. Oktober in Zürich stattfindet. Die öffentliche Podiumsdiskussion am 19. Oktober mit politischen Akteuren, (medizinischen) Experten und Patientinnen verspricht heisse Debatten. Das ausführliche Programm ist ab 25. September 2006 unter [www.breastcancer.ch](http://www.breastcancer.ch) zu finden.

### Neue Zahlen zur Inzidenz

Im Rahmen ihres Aktionsmonats Brustkrebs nennt die Krebsliga einige Zahlen. Wussten Sie, dass in der Schweiz:

- ▲ pro Jahr fast 5300 Frauen an Brustkrebs erkranken (Inzidenz 2001–2003 im Jahresdurchschnitt)
- ▲ die Zahl jedes Jahr deutlich ansteigt (zum Vergleich: 1993–1996: 4450; 1997–2000: 5025)

- ▲ fast die Hälfte der Erkrankungsfälle die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen trifft, (33% der über 70-Jährigen)
- ▲ im Alter von 50 bereits 1 von 56 Frauen
- ▲ im Alter von 80 aber 1 von 9 Frauen betroffen sind?

Von einem nationalen Screeningprogramm würden nach internationalen Kosten-Nutzen-Rechnungen vor allem die 50- bis 69-Jährigen profitieren. Das Internationale Krebsforschungszentrum IARC, Lyon, kam bereits 2002 zum Schluss, dass organisierte Programme, bei denen die Frauen persönlich angeschrieben werden, die Brustkrebssterblichkeit stärker senken als sporadische Früherkennungsuntersuchungen.

### Oktober 2006: «InfoMonat Brustkrebs»

Innerhalb des diesjährigen «InfoMonats Brustkrebs» der Krebsliga im Oktober wird

### «InfoMonat Brustkrebs»

Im Rahmen ihrer Infokampagne bietet in Krebsliga:

- ▲ das «Krebstelefon» unter der Gratisnummer Tel. 0800 11 88 11  
Hier beantworten speziell FachärztInnen jeden Mittwoch (10 bis 13 Uhr) spezielle Fragen zum Thema Brustkrebs (exklusiv im Oktober). Ein Beratungsdienst steht auch an anderen Tagen zur Verfügung.
- ▲ Im Online-Forum [www.krebsforum.ch](http://www.krebsforum.ch) können sich Frauen untereinander austauschen (französisch: [www.forumcancer.ch](http://www.forumcancer.ch); italienisch: [www.forumcancro.ch](http://www.forumcancro.ch)) oder über [www.krebschat.ch](http://www.krebschat.ch) (nur deutsch).
- ▲ Kostenlos können ferner Broschüren zur Erkrankung und Behandlung, zur Früherkennung und zur Selbstuntersuchung bestellt werden. Tel. 0844 85 00 00 oder E-Mail: [shop@swisscancer.ch](mailto:shop@swisscancer.ch)