

Lungenkrebs: Neue Strategien im Konzept

Lungenkrebs, zurzeit die häufigste krebsbedingte Todesursache mit weltweit steigender Inzidenz, wird in den nächsten Jahren zu einer der grössten medizinischen und gesundheitspolitischen Herausforderungen. Wie auf Medienkonferenzen am Rande des EIS on Chest Tumors in Genf herausgestellt, wird sich die Zahl der Lungenkrebstoten in den nächsten 25 Jahren weltweit fast verdoppeln. Nationale Tabakkontrollprogramme und verstärkte Bestrebungen zur Früherkennung und Therapieoptimierung sollen die gefährlichen Entwicklungen aufhalten.

Dr. med. Jesme Fox, Glasgow/Grossbritannien, Mitglied der weltweit aktiven Patientenorganisation Global Lung Cancer Coalition sowie weiterer internationaler Lungenkrebsinitiativen, erklärte verschiedene Faktoren, die für die Inzidenz und Mortalität von Lungenkrebs in Europa verantwortlich sind:

- ▲ Wegen des starken Altersanstiegs der Bevölkerung – 2015 seien rund 22% der Menschen über 65 Jahre – ist mit einer deutlichen Zunahme von Krebs, vor allem auch von Lungenkrebs, zu rechnen.
- ▲ In einigen Ländern (v.a. Niederlande, Polen, Dänemark, Ungarn) wird seit Jahren eine besonders starke Zunahme von Lungenkrebs registriert.
- ▲ Auch wenn Männer insgesamt weit häufiger an Lungenkrebs erkranken, nimmt derzeit vor allem die Zahl der Frauen mit Lungenkrebs deutlich zu.
- ▲ Lungenkrebs wird in den meisten Fällen erst im Spätstadium diagnostiziert: 60% der Fälle werden im sehr weit fortgeschrittenen Stadium IV (nur 10% im Frühstadium I) festgestellt.
- ▲ Allein 14% der Lungenkrebspatienten in Europa können derzeit von den neuen zielgerichteten Therapien profitieren. Vergleichbar günstig stehen Patienten aus Österreich, Spanien und der Schweiz. Den aus Kostengründen schlechtesten Zugang haben Krebskranke aus Grossbritan-

nien, Tschechien, Ungarn, Norwegen und Polen gemäss einer aktuellen Studie des Karolinska-Instituts, Schweden.

Laut Dr. med. Catherine Le Galés-Camus, WHO, wird sich weltweit die Zahl der Menschen, die an Lungenkrebs sterben, von derzeit 1,2 auf 2,2 Millionen im Jahr 2030 erhöhen.

Entwicklungen und Unterschiede: Geschlecht, Karzinomtyp

Bei Männern ist Lungenkrebs seit Jahrzehnten die häufigste krebsbedingte Todesursache und in Europa derzeit für über ein Viertel (26,6%) krebsbedingter Todesfälle verantwortlich; bei Frauen für knapp 11% (10,6%). Im Jahr 2006 starben, laut Fox, in den EU-Ländern 253 000 Männer und 81 500 Frauen an Lungenkrebs. Hauptursache ist Rauchen (vgl. *Kasten 1*)

In Grossbritannien habe sich die Zahl der erkrankten Frauen in den letzten 40 Jahren bereits verdoppelt, ähnliche Zunahmen seien auch in anderen Ländern erkennbar, erklärte die britische Referentin. Die starke Zunahme ist überwiegend darauf zurückführbar, dass immer mehr und immer jüngere Frauen zu rauchen beginnen. Noch vor Jahrzehnten rauchten überwiegend Männer. Nicht zu unterschätzen ist das Risiko durch langjähriges Passivrauchen, teilweise schon von Kindesbeinen an. Die jüngsten Daten zeigen, dass – anders als vor zehn bis zwanzig Jahren – heute Frauen

schon in den mittleren Altersjahrgängen an Lungenkrebs erkranken. Dabei überwiegen Adenokarzinome, insbesondere bei den aktiven Raucherinnen. Diese Karzinome treten meist als solitäre Tumoren der peripheren Lungenzellen auf und metastasieren schnell – im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen, dem häufigsten histologischen Typ vieler anderer Bevölkerungsgruppen, insbesondere der Männer und alten Menschen. In mehr als 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich bei beiden histologischen Typen um nicht kleinzellige Lungenzellkarzinome (NSCLC). Die kleinzelligen Karzinome (SCLC) sind selten, verlaufen klinisch sehr aggressiv und haben eine besonders schlechte Prognose.

Kasten 1:

Hauptverantwortlich: Aktiv- und Passivrauchen Lungenkrebs ist vermeidbar!

Diese Botschaft lancierten Prof. Hakan Mellstedt, Vorsitzender des ESMO-Symposiums in Genf, und Dr. Catherine Le Galés-Camus, WHO, vor den Medien mit folgenden Zahlen:

- ▲ Zirka 9 von 10 Patienten mit Lungenkrebs sind aktive Raucher.
- ▲ 80 bis 90% der Fälle sind durch langjähriges Aktivrauchen bedingt.
- ▲ Bis zu 25% sind durch Passivrauchen im Haushalt, am Arbeitsplatz und/oder in öffentlichen Räumen bedingt.
- ▲ Zirka 1,5% der Fälle sind auf Kohlenheizung, Asbest, Radon und Ozongehalt in der Außenluft sowie hereditäre Faktoren zurückzuführen.

Prävention von Lungenkrebs durch Tabakkontrollmassnahmen ist daher ein Hauptziel der WHO und wird von der ESMO breit unterstützt.

(Nicht zu übersehen ist die Vielzahl weiterer durch Nikotin mitverursachte Krebserkrankungen sowie kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen!)

In der Schweiz erkranken derzeit jährlich zirka 2300 Männer und 700 Frauen an Lungenkrebs. Pro Jahr sterben bei uns etwa 2550 Menschen an dieser Krankheit (7 pro Tag!).

Ursachen für schlechte Prognosen: späte Diagnose, späte Therapie

Ursache für die allgemein schlechte Prognose bei Lungenkrebs ist die überwiegend späte Diagnose, wenn sich der Patient also in einem sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindet. Wegen fehlender oder meist unspezifischer Symptome (chronischer Husten, heisere Stimme, Kurzatmigkeit, Gewichts- und Appetitverlust u.a.) konsultieren viele Patienten zu spät den Facharzt. Zudem ist Lungenkrebs mittels bildgebender Verfahren schwer diagnostizierbar.

Bei Diagnose im NSCLC-Krankheitsstadium I und sofortiger Behandlung leben mindestens 70% der Patienten noch mindestens fünf Jahre nach der Diagnosestellung, ein Teil dieser Menschen ist geheilt, so die Referenten während der Medienkonferenz. Bei Diagnose im Stadium IV dagegen überleben weniger als 5% die folgenden fünf Jahre, die meisten Patienten sterben innerhalb eines halben Jahres.

Die Therapieoptionen sind am Krankheitsstadium orientiert: Während die chirurgischen und Radiotherapien im Stadium I (lokalisierte Tumoren) bei sonst gesunden, jüngeren Patienten unter günstigen Voraussetzungen potenziell heilen, handelt es sich in den Spätstadien mit den überwiegend medikamentösen Behandlungen um eine Palliation.

Fortgeschrittenes NSCLC: Hoffnung durch zielgerichtete Therapien

Beim fortgeschrittenen NSCLC ist die Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie die First-Line-Option. Wie Prof. Dr. med. Nick Thatcher, Onkologe an der Universitätsklinik Manchester/Grossbritannien und international ausgewiesener Lungenkrebsexperte, erklärte, handelt es sich in der Regel um eine Platin-basierte Zweierkombination mit Gemcitabin, Vinorelbin oder einem Taxan je nach individueller Situation. Mehrfachkombinationen zeigten einen Trend, die Therapieresponse und damit das progressionsfreie Überleben zu erhöhen. Wenn die First-Line-Therapie nach kurzer Zeit nicht mehr anspricht, werden Best-Supportive-Therapiestra-

Kasten 2:

Erlotinib und Bevacizumab im Profil

Erlotinib (Tarceva®): Blockierung der Signalübertragung («Anti-EGFR»)

- ▲ Kleines Molekül, das auf den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 1 (HER-1) abzielt. HER-1, auch EGFR genannt, ist eine wichtige Komponente der HER-Signalübertragung, die bei Entstehung und Wachstum mehrerer Krebsarten eine Rolle spielt. Erlotinib blockiert die Signalübertragung durch ein Enzym, die sogenannte Tyrosinkinase(TK)-Aktivität, innerhalb der Zelle und hemmt damit das Tumorzellwachstum.
- ▲ Zugelassen in den USA, der EU und in der Schweiz für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), sofern mindestens eine vorgängige Chemotherapie erfolglos war (Second-Line-Therapie).

Grafik 1



Bevacizumab (Avastin®): Antiangiogenese («Anti-VEGF»)

- ▲ Hemmt im Tumorgewebe das Wachstum von Blutgefässen, die zur Nähr- und Sauerstoffversorgung des Tumors benötigt werden (Angiogenese). Zielgerichtet gehemmt wird das in vielen Tumoren vorkommende Protein VEGF (= vascular endothelial growth factor), ein Schlüsselmediator der Angiogenese, und damit die Interaktion mit Rezeptoren und die Aktivierung mit Signaltransduktoren-inhibitoren.

Grafik 2a



Grafik 2b



- 1 Rückbildung der Tumorgefäßbildung
- 2 Normalisierung der überlebenden Gefäßbildung
- 3 Hemmung des neuen und rezidivierenden Gefäßwachstums

- ▲ Das lokale Tumorwachstum (frühe Effekte) und die Fernmetastasierung (kontinuierliche Effekte) können somit kontrolliert werden.

tegien oder eine Second-Line- und gegebenenfalls später eine Third-Line-Therapie eingeleitet.

Die Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien hat die – bisher schmale – Behandlungspalette bei fortgeschrittenem NSCLC erweitert. Eine Reihe von Substanzen befinden sich in der Forschungspipeline, zugelassen wurden bereits die HER1/EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TK) Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®), wobei Gefitinib wegen nicht nachgewiesenen Überlebensvorteils in einer Phase-III-Studie derzeit nur bei solchen Patienten angewandt wird, die bereits von der Therapie profitiert haben (2). In den USA ist zudem der VEGF-Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) bei fortgeschrittenem NSCLC zu-

gelassen; in der EU und der Schweiz befindet sich das Präparat für diese Indikation im Zulassungsverfahren.

Die beiden Substanzen Bevacizumab und Erlotinib blockieren über sehr verschiedenartige Wirkprinzipien das Tumorzellwachstum (vgl. Kasten 2).

Erlotinib

Erlotinib ist der einzige EGFR-TK-Inhibitor, für den ein Überlebensvorteil bei Patienten mit Lungenkrebs im Spätstadium nachgewiesen ist. Bei mindestens gleich guter Wirksamkeit wie die Standardchemotherapie ist die orale Behandlung – eine Tablette täglich – zudem deutlich verträglicher: Die toxischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Nausea, Erbrechen, Haarverlust, Neuropa-

thie, werden vermieden. Hauptnebenwirkungen von Erlotinib sind Exanthem und Diarrhö.

Wie Thatcher hervorhob, ist Lebensqualität der hauptsächliche Wunsch der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. 68% der Patienten wünschten sich von einer Therapie vor allem Lebensqualität, nur 22% wollten eine neue Chemotherapie, so Ergebnisse der aktuellen Studie.

Die Zulassungsstudie BR.21 (1) untersuchte als randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie die Wirkung und Verträglichkeit von Erlotinib 150 mg täglich, versus Plazebo. 731 Patienten (86 Zentren in 17 Ländern) mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Krankheit nach First- und Second-Line-Chemotherapien fortschritten, nahmen teil. Die mittlere Responsedauer in der Erlotinib-Gruppe betrug 7,9 Monate (vs. 3,7 M.), das progressionsfreie Überleben 2,2 Monate (vs. 1,8 M.). Das mittlere Gesamtüberleben unter Erlotinib war um 42,5% signifikant länger: Die Patienten in diesem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium lebten im Schnitt 6,7 Monate nach Therapiebeginn, unter Plazebo 4,7 Monate (Hazard Ratio: 0,70; $p = 0,001$). 31% der Patienten der Studiengruppe waren nach einem Jahr noch am Leben, verglichen mit 22% der Plazebogruppe. Sie zeigten eine deutlich längere Zeit stabile Symptome (bezügl. Husten, Dyspnoe, Schmerzen) und einen besseren Gesundheitszustand.

Wie Dr. med. Luis Paz-Ares, Onkologe aus Madrid, erläuterte, wird derzeit in laufenden Studien die wahrscheinlich entscheidende Rolle von prädiktiven Biomarkern für Therapiereponse und Prognose bei Lungenkrebspatienten untersucht. Schon in der BR.21-Studie wurde deutlich, dass besonders Frauen, Asiaten, Nichtraucher und PatientInnen mit Adenokarzinomen von der Therapie mit Erlotinib profitierten. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass vor allem solche Patienten bessere Ansprechraten und verlängertes Überleben zeigen, deren Tumoren EGFR-Mutationen aufweisen und auch solche mit einer Amplifikation des HER1/EGFR-Gens (2). Künftig werden vor Therapiebeginn Patienten zu selektieren sein, die aufgrund klinischer und molekularer Determinanten von ei-

ner Therapie mit EGFR-TK-Hemmer wahrscheinlich besonders profitieren, schätzte Paz-Ares.

Laufende Studien mit Erlotinib untersuchen das Wirkungspotenzial der Dosis- eskalation, solches bei definierten Vorbehandlungen, im Vergleich zu Chemotherapeutika, in der First-Line- und in der adjuvanten Therapie. Eine ganz neue, auf dem ASCO-Kongress 2007 präsentierte retrospektive Studie (4) an 1414 NSCLC-Patienten ergab: Unter der Erlotinib-Therapie zeigte sich die Korrelation zwischen Behandlungserfolg und dem Auftreten und dem Schweregrad von Rash.

Bevacizumab

Der erste und bis anhin einzige Angiogenese-Hemmer, Bevacizumab, 2004 in den USA, 2005 in Europa eingeführt, ist derzeit zugelassen für die *First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms in Kombination mit einer Standardchemotherapie*. Aufgrund bedeutsamer Resultate von Phase-III-Studien bei Brust- und Lungenkrebs (NSCLC) wird die Zulassung in Kombination mit Standardchemotherapie auch für diese Tumorentitäten angestrebt.

Bei fortgeschrittenem NSCLC zeigte sich in der Studie von Sandler (3) unter Bevacizumab plus Standardchemotherapie ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (12,3 versus 10,3 Monate). Es handelt sich um die erste Phase-III-Studie, welche in der First-Line-Therapie einen Antikörper mit einer Standardchemotherapie (Carboplatin plus Paclitaxel) kombiniert und einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat. Zum ersten Mal in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC konnte mit dieser Kombination die Ein-Jahres-Schranke des medianen Gesamtüberlebens durchbrochen werden. Neueste auf dem ASCO-Kongress 2007 vorgestellte Resultate der AVAIL-Studie in der First-Line-Therapie (ebenfalls Stadium IIIB und IV) haben noch positive Resultate gezeigt.

Neueste, auf dem ASCO-Kongress 2007 vorgestellte Resultate der AVAIL-Studie (5) in der Firstline-Therapie (ebenfalls Stadium 3B und 4) haben positive Resultate gezeigt. Diese Studie bestätigt, dass die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie aus Cisplatin und Gemcita-

bine das progressionsfreie Überleben signifikant erhöht.

Zu beachten: In der Schweiz ist Bevacizumab für die Indikation des fortgeschrittenen NSCLC noch nicht zugelassen.

Aufgaben und Strategien für die nächsten zehn Jahre

Paz-Ares und Kollegen fassten die angestrebten Ziele nationaler und internationaler Lungenkrebsinitiativen, der WHO und ESMO zusammen. Hierzu gehören vor allem:

- ▲ nationale Tabakkontrollprogramme und deren Durchsetzung
- ▲ verstärktes Symptombewusstsein bei Betroffenen und Ärzten
- ▲ verbesserte technische Möglichkeiten zur Frühdiagnostik
- ▲ wirksamere und verträglichere Medikation
- ▲ breite Zugänglichkeit zu zielgerichteten Therapien
- ▲ verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation und Patientenbegleitung
- ▲ fortgeführte Lungenkrebsforschung. ▲

Bärbel Hirrlé

Quellen:

Medienkonferenzen anlässlich des ESMO – International Symposium (EIS) on Chest Tumors, Genf, 30. März bis 1. April 2007.

1. *Outsmarting Lung Cancer: Is Europe up to the challenge?* Media Education Forum, organisiert von Roche Pharmaceuticals.
2. *Gemeinsame ESMO- und WHO-Medienkonferenz.*

Referenzen:

- (1) Shepherd, F. et al.: Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. A trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *NEJM* 2005; 353: 123–32.
- (2) Ramalingam, S. et al.: Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selection. *The Oncologist* 2006; 11: 655–665.
- (3) Sandler, A.B. et al: *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (24): 2542–2550.
- (4) Cobo, M. et al.: Skin Rash as Surrogate marker of efficacy in patients with NSCLC treated with erlotinib. *ASCO* 2007, Abstract 7602.
- (5) Manegold, C. et al.: Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *ASCO* 2007, Abstract LBA7514.