

Die systemische Behandlung beim NSCLC

Aktuelle Optionen

Mit der Ausnahme von Tumoren im Stadium I ist heute die medikamentöse Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ein integraler Bestandteil der Therapie. Die individualisierte Wahl der Behandlung aufgrund morphologischer und molekularer Tumorcharakteristika wird an Bedeutung gewinnen. Schon heute ist eine informierte Therapie aufgrund der Histologie und des Mutationsstatus des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) möglich.

ROLF A. STAHEL

Chemotherapie des fortgeschrittenen «durchschnittlichen NSCLC»

In den Neuzigerjahren wurde ein Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie von Patienten mit NSCLC etabliert. In der Folge zeigte sich, dass eine Kombination von neueren Substanzen wie Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Docetaxel mit einer platinhaltigen Chemotherapie älteren Kombinationstherapien von Mitomycin, Vinblastin oder Etoposid mit Cisplatin überlegen sind (1). Seither ist es nicht gelungen nachzuweisen, dass sich die platinhaltigen Kombinationen dieser neueren Substanzen bezüglich ihrer antitumoralen Wirksamkeit voneinander unterscheiden (2, 3).

Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin ist bezüglich gastrointestinaler, renaler und neurologischer Begleitwirkungen demjenigen des Cisplatin überlegen. Die Frage, ob Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden soll, beschäftigt seit Langem. Eine Meta-

analyse, basierend auf individuellen Patientendaten, bestätigte eine leicht überlegene antitumorale Wirkung der Cisplatin-Kombinationen bei Patienten mit Nicht-Pflasterzellkarzinomen und bei der Kombination mit modernen Zytostatika (4). Es herrscht darum die Meinung vor, dass bei Patienten, welche mit einem potenziell kurativen Ansatz behandelt werden, Cisplatin zu bevorzugen ist.

Die Wahl der zweiten Substanz in Kombination mit einem Platin kann aufgrund folgender Überlegungen erfolgen: Nebenwirkungsprofil, Vertrautheit (des Behandlers), Metaanalysen oder Kosten. Zur palliativen Therapie werden in Europa hauptsächlich die Kombinationen von Gemcitabin oder Vinorelbin mit einem Platin verwendet, während in den Vereinigten Staaten eine Taxankombination bevorzugt wird.

Kürzlich wurde gezeigt, dass eine Kombination von Pemetrexed und Cisplatin bezüglich antitumoraler Wirkung auf das «durchschnittliche» nichtkleinzellige Bronchialkarzinom der Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ebenbürtig ist. Dabei hat sich gezeigt, dass das Nebenwirkungsprofil der Pemetrexedkombination bezüglich hämatologischer Toxizität und febriler Neutropenie überlegen ist (World Congress on Lung Cancer, WCLC 2007).

Es wird geschätzt, dass über die Hälfte der Patienten mit NSCLC heute eine Zweitlinientherapie und viele auch noch weitere Therapien erhalten. Docetaxel war das erste Medikament, bei dem ein Überlebensvorteil einer Zweitlinientherapie beim NSCLC nachgewiesen wurde (5). Später gelang der Nachweis, dass Pemetrexed in dieser Situation ebenbürtig ist, mit geringerer hämatologischer Toxizität, weniger febrilen Neutropenien und kaum Alopezie (6).

Fallbericht: 73 Jahre, Zufallsbefund

Bei einem 73-jährigen Mann wird anlässlich einer CT-Untersuchung in der Nachsorge einer gutartigen Erkrankung ein 2 cm grosser Herd im linken Oberlappen festgestellt. Ein Verlaufs-CT, 3 Monate später, zeigt einen unveränderten Befund (Abbildung 1). In einer thorakoskopischen Wedge-Resektion zur Diagnostik und Entfernung des Befunds wird eine Pleurakarzinose festgestellt. Ein PET/CT zeigt keine weiteren Läsionen. Der Patient wird mit der Diagnose NSCLC Stadium IIIB mit Pleurabefall zur palliativen Chemotherapie auf die Onkologie überwiesen. Der Patient war asymptomatisch, führte ein aktives Leben und spielte Posaune bei der Heilsarmee.

Welche medikamentöse Behandlung soll dem Patienten empfohlen werden?

(Fortsetzung Seite 18.)

Klassifikation des NSCLC

Der Begriff nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) umfasst morphologisch und molekular unterschiedliche Erkrankungen. Die Mehrzahl der heute neu diagnostizierten NSCLC sind Adenokarzinome der Lunge, vor Pflasterzellkarzinomen und selteneren Varianten.

Molekulare Untersuchungen lassen darauf schliessen, dass auch unter dem Begriff Adenokarzinom der Lunge eine heterogene Gruppe von Krankheiten zusammengefasst ist (Abbildung 2) (7). Bei der Mehrzahl der Adenokarzinome der Lunge können molekulare Veränderungen im Signaltransduktionsweg des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nachgewiesen werden (Abbildung 3). Mutationen des KRAS-Onkogens mit einer G-z-T-Transversion werden ausschliesslich bei Adenokarzinomen von Rauchern beobachtet (8). Insgesamt wird vermutet, dass das Vorliegen einer KRAS-Mutation ein schlechtes prognostisches Zeichen ist (9).

Bis zu 50% der Adenokarzinome in Ostasien und etwas über 10% der Adenokarzinome in Europa und Nordamerika weisen eine Mutation des EGFR auf: Am häufigsten handelt es sich um eine Deletion im Exon 19 oder eine Mutation im Exon 21, beide assoziiert mit einer Sensitivität des Tumors auf eine Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (Erlotinib, Gefitinib) (10). EGFR-Mutationen werden in der grossen Mehrheit bei Adenokarzinomen von Nichtrauchern beobachtet. Weitere seltener Mutationen betreffen andere Moleküle der EGFR-Familie, wie zum Beispiel HER2.

Individualisierte Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC

Letztes Jahr wurde nachgewiesen, dass bei Adenokarzinomen der Lunge eine Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Cisplatin einer Kombinationstherapie von Gemcitabin und Cisplatin überlegen ist (Scagliotti, WCLC 2007). Somit ist es erstmals möglich, einem Patienten aufgrund des histologischen Befunds eine bestmögliche Therapie anzubieten. Damit ist auch gesagt, dass der Begriff NSCLC für eine therapeutische Entscheidung nicht mehr genügt. Adenokarzinome der Lunge mit einer ak-

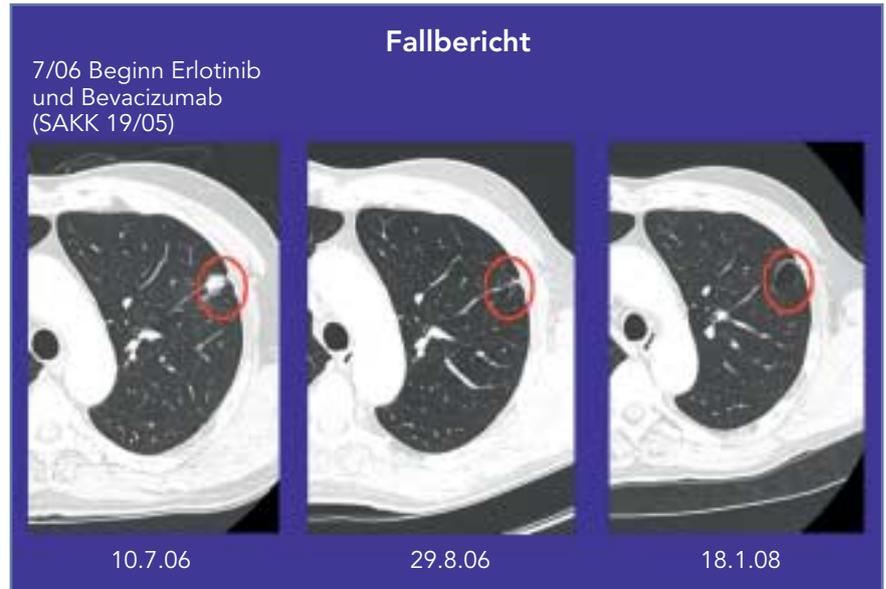


Abbildung 1: Patient mit Adenokarzinom der Lunge mit Pleurakarzinomatose Stadium IIIB vor und 6 Wochen nach einer medikamentösen Therapie mit Erlotinib und Bevacizumab

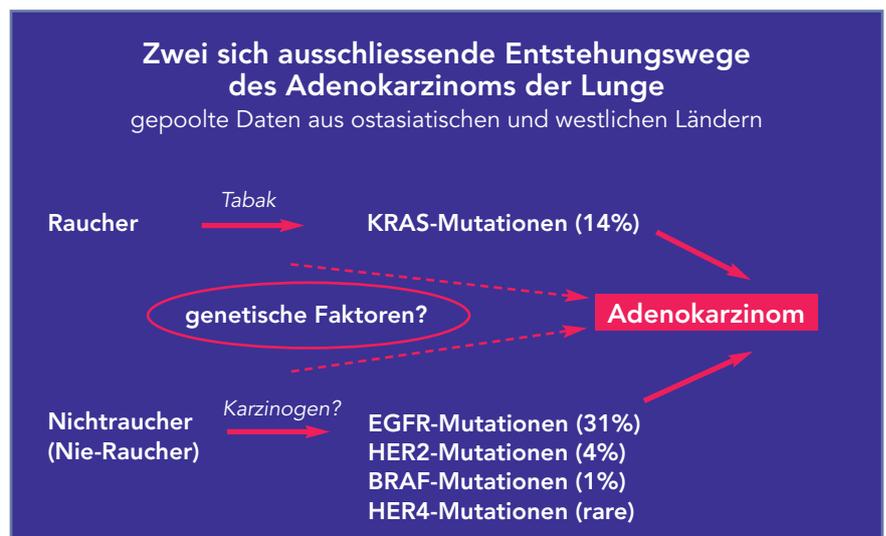


Abbildung 2: Zwei sich ausschliessende Wege in der Entstehung des Adenokarzinoms der Lunge

tivierenden Mutation des EGFR sprechen ausgezeichnet auf eine Behandlung mit Erlotinib oder Gefitinib an. Die Ansprechrate bei einer Deletion im Exon 19 liegt über 80% sowie bei einer Mutation im Exon 21 um die 70%, und die Ansprechdauer liegt bei über einem Jahr (Paz-Ares, ASCO 2006). Dies ist deutlich besser als das Ansprechen eines fortgeschrittenen «durchschnittlichen NSCLC» auf eine Chemotherapie. Am Universitätsspital Zürich werden Adenokarzinome der Lunge im Institut für Klinische Pathologie bezüglich einer Mutation des EGFR-Rezeptors untersucht: Wir bespre-

chen mit Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutiertem Adenokarzinom die Option einer primären Therapie mit Erlotinib. Kürzlich kam die Vermutung auf, diese Tumoren würden auch besser auf eine Chemotherapie ansprechen. Eine laufende Studie aus Spanien, an welcher auch wir teilzunehmen planen, geht dieser Frage nach.

Die antitumorale Wirkung von Cisplatin beruht auf einer Schädigung der DNA durch DNA-Addukt-Bildung. Solche Schäden können von den Zellen durch ein komplexes Enzymsystem repariert werden. ERCC1 (= excision repair cross

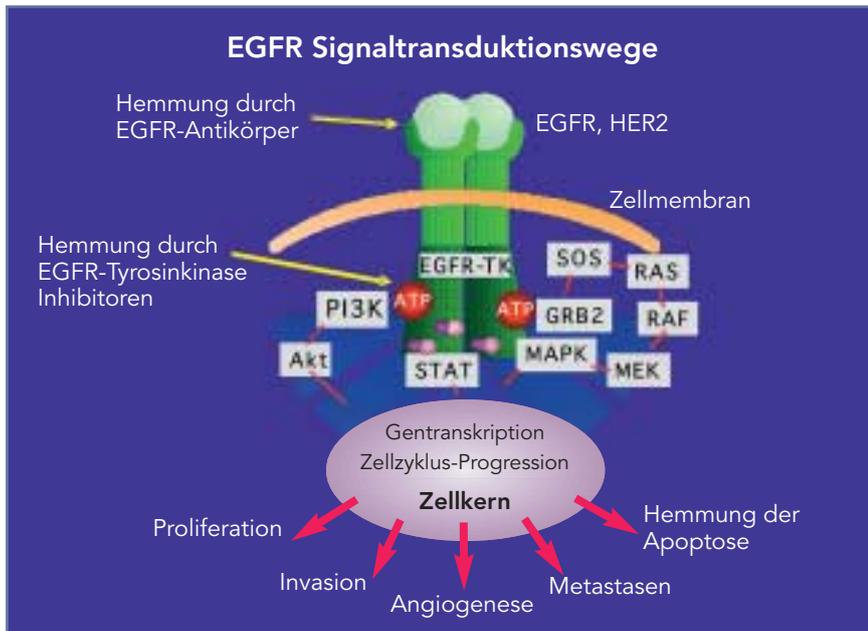


Abbildung 3: EGFR-Signaltransduktionswege

complementing 1 gene) wird für die Reparatur von DNA-Addukten benötigt. Tumorzellen mit verminderter Expression von ERCC1 sind empfindlicher gegenüber einer cisplatinhaltigen Therapie als Tumoren mit einer hohen Expression. In einer kürzlich publizierten Studie wurde nachgewiesen, dass die Selektion einer cisplatinhaltigen Kombination respektive einer nicht cisplatinhaltigen Kombination aufgrund der Stärke der Expression von ERCC1-RNA im Tumor zu einer höheren Ansprechrate führt als eine «blinde» Behandlung des «durchschnittlichen NSCLC» (11). Eine inverse Korrelation zwischen Expression der Ribonukleotid-Transferase M1 und Tumorantwort wurde auch für die Behandlung des NSCLC mit gemcitabinhaltiger Kombinationstherapie festgestellt (12). Es wird erwartet, dass die Resultate solcher pharmakogenomischer Forschungsarbeiten in Zukunft eine individualisierte Chemotherapie aufgrund von molekularen Tumorcharakteristika ermöglichen werden.

Targeted Therapy beim fortgeschrittenen NSCLC

Unter Targeted Therapy versteht man die gezielte Behandlung von molekularen Eigenschaften eines Tumors mit Medikamenten. Es ist einleuchtend, dass eine solche Therapie insbesondere dann wirksam ist, wenn die betroffene Eigenschaft

mit einem biologischen Vorteil für den Tumor verbunden ist.

Wie oben erwähnt, sprechen Lungenkarzinome mit einer aktivierenden Mutation des EGFR sehr gut auf eine Behandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor an. Während die Zugabe von Erlotinib oder Gefitinib zu einer Standardchemotherapie in einem nicht selektionierten Patientengut keinen Vorteil zeigte, ist der Überlebensvorteil einer Behandlung mit Erlotinib allein als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe nachgewiesen, und das Medikament ist für diese Indikation zugelassen (13). Die Ansprechrate ist am grössten bei Nichtrauchern, Frauen, Adenokarzinomen und Patienten aus Ostasien (alle Eigenschaften sind assoziiert mit einer hohen Rate an EGFR-Mutationen). Mit Erlotinib steht heute neben Docetaxel und Pemetrexed ein drittes Medikament zur Zweitlinientherapie zur Verfügung. Über eine Empfehlung, ob eine Chemotherapie oder Erlotinib in dieser Situation zu bevorzugen ist, gehen die Meinungen auseinander. Wir vertreten die Ansicht, dass klinische Parameter berücksichtigt werden sollten, oder, noch besser, eine Mutationsanalyse des EGFR zur Entscheidungsfindung herangezogen werden sollte.

Im Gegensatz zu den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren konnten durch eine Zugabe von monoklonalen Antikörpern

zur Kombinationschemotherapie die Behandlungsergebnisse verbessert werden. Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), ist zur Behandlung des Adenokarzinoms der Lunge in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Schweiz registriert, und zwar aufgrund der Resultate von zwei Studien. Eine Studie aus Nordamerika zeigte ein besseres Tumoransprechen und ein besseres Überleben durch die Zugabe von Bevacizumab zu Paclitaxel und Carboplatin (14); die andere Studie, vorwiegend aus Europa, bestätigte ein besseres Tumoransprechen (Manegold, WCLC 2007). Dabei ist aber zu beachten, dass diese Resultate nicht auf alle NSCLC übertragbar sind. Wegen Befürchtungen einer hohen Toxizität wurden die Studien auf Adenokarzinome der Lunge beschränkt; Ausschlusskriterien waren Thromboembolien, Hämoptoe, Antikoagulation, ZNS-Metastasen und in einer Studie zentrale Tumoren. Trotz diesen Ausschlusskriterien wurden in der nordamerikanischen Studie, nicht aber in der europäischen Studie, vermehrte letale Blutungskomplikationen beobachtet. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGFR. Die Interpretation der Resultate einer kleineren randomisierten Phase-III-Studie aus Nordamerika mit Paclitaxel und Carboplatin mit respektive ohne Cetuximab ist umstritten. Eine grosse, vorwiegend europäische Studie mit Vinorelbin und Cisplatin mit respektive ohne Cetuximab hat einen Überlebensvorteil für die Cetuximabgruppe gezeigt, die detaillierten Resultate werden am ASCO-Meeting 2008 bekannt gegeben. Im Gegensatz zur Studie aus Nordamerika wurden in der europäischen Studie nur Patienten zugelassen, bei welchen im Tumorgewebe EGFR immunohistochemisch nachweisbar war.

Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem NSCLC

Die Diagnostik, das Staging und die Behandlung des NSCLC sind Aufgaben, welche der Zusammenarbeit zwischen Radiologie, Nuklearmedizin, Pneumologie, Thoraxchirurgie, medizinischer Onkologie und Radiotherapie bedürfen. Pathologie und Anamnese der Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC wer-

Fortsetzung Fallbericht: Adenokarzinom, Nichtraucher, EGFR-Mutation ...

Beim Patienten lag ein Adenokarzinom der Lunge vor. Die Anamnese ergab, dass er nie geraucht hat. Eine EGFR-Mutationsanalyse wurde veranlasst und zeigte eine Deletion im Exon 19. Es wurde eine Behandlung mit Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab im Rahmen einer SAKK-Studie empfohlen. Der Patient hat zugestimmt; eine CT-Verlaufskontrolle nach sechs Wochen zeigte ein Verschwinden des Tumors mit einer residuellen Zyste (Abbildung 1). Die Behandlung mit Erlotinib und Bevacizumab dauert nun seit über eineinhalb Jahren an, und es besteht eine anhaltende Remission. Nebenwirkungen sind eine leichte Akne und Episoden von Diarrhö.

den am Tumorboard besprochen. Bei Patienten mit Tumoren im Stadium IIIA (N2), das heisst mit ipsilateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen, wird meist eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen. Bei Ansprechen des Tumors, insbesondere bei nicht mehr nachweisbarer mediastinaler Lymphknotenmetastasierung, erfolgt im Anschluss die Operation. Als Chemotherapie wird häufig die Kombination von Docetaxel und Cisplatin verwendet, nicht zuletzt auch aufgrund guter Erfahrungen in einer schweizerischen Multizenterstudie (15). Gegenwärtig wird in der Schweiz untersucht, ob der Zusatz einer präoperativen Radiotherapie in diesem Konzept von Vorteil wäre.

Das Tumorstadium IIIB(N3) mit kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen gilt im Allgemeinen als eine Indikation für eine kombinierte Radiochemotherapie. Obwohl es Hinweise für bessere Behandlungsergebnisse bei einer konkomitierenden Behandlung im Vergleich zu einer sequenziellen Behandlung gibt (16), hat sich der frühe Beginn einer Radiotherapie noch nicht generell durchgesetzt.

plan, der allerdings heute wegen seiner hämatologischen Toxizität nicht mehr verwendet wird. Die Behandlung heute sieht einen dreiwöchigen Zyklus vor mit Cisplatin am Tag 1 und Vinorelbin an den Tagen 1 und 8. Wir denken, dass – analog zu den Befunden beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom – auch andere cisplatinhaltige Kombinationen verwendet werden können.

Da bei einer adjuvanten Behandlung letztlich nur ein Teil der Patienten profitiert, stellt sich die Frage nach Möglichkeiten, diese Patienten durch biologische Charakteristika zu identifizieren. Gegenwärtig werden die Identifizierung von Untergruppen unterschiedlicher Prognose durch Gen-Expressions-Signaturen (20) sowie die Fokussierung der adjuvanten Therapie auf Patienten mit ungünstiger Prognose untersucht.

Weiterhin wird versucht, mit pharmakogenomischen Untersuchungen die Beeinflussbarkeit des Tumors durch bestimmte Chemotherapeutika vorherzusagen. In einer retrospektiven Untersuchung des Tumorgewebes von den in der IALT-Studie behandelten Patienten wurde der

prädikative Charakter des immunohistochemischen Nachweises einer ERCC1-Expression nachgewiesen (21). Ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie fand sich nur bei Patienten mit Tumoren ohne ERCC1-Expression, nicht aber bei Patienten mit ERCC1-exprimierenden Tumoren. Da die Studie retrospektiver Natur war, gelten die Resultate noch nicht als vollständig gesichert. Sie veranlassen uns aber, bei Unschlüssigkeit bezüglich der Indikation einer adjuvanten Chemotherapie auch die ERCC1-Expression zu berücksichtigen. ▲



Prof. Dr. med. Rolf A. Stahel
Leitender Arzt
Klinik und Poliklinik
für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: rolf.stahel@usz.ch

Quellen:

1. Rudd RM, Gower NH, et al.: Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 142–53.
2. Schiller JH, Harrington D, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92–8.
3. Scagliotti GV, De Marinis F, et al.: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4285–91.
4. Ardizzone A, Boni L, et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an in-

Adjuvante Chemotherapie beim operierten NSCLC

Vier Zyklen einer adjuvanten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie gelten heute als Behandlungsstandard bei Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC im Stadium II und III. Ein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie wurde erstmals 2004 im International Adjuvant Lung Trial (IALT) nachgewiesen (17) und seither durch die Resultate anderer Studien bestätigt (18, 19). Diese basieren auf einer Kombinationstherapie von vier Zyklen Vinorelbin und Cisplatin sowie einem Behandlungs-

Merkmale

- ▲ Cisplatin oder Carboplatin, kombiniert mit Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel und seit kurzem Pemetrexed, ergibt die besten Resultate bei der Behandlung von unselektionierten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.
- ▲ Der Begriff NSCLC umfasst eine heterogene Gruppe von morphologisch und molekular unterschiedlichen Erkrankungen.
- ▲ Schon heute ist aufgrund der histologischen Differenzierung und des EGFR-Mutationsstatus eine individualisierte medikamentöse Behandlung möglich.
- ▲ Eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie ist integraler Bestandteil der Behandlung der Tumorstadien II und III, sei es als adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Resektion, als neoadjuvante Chemotherapie vor einer Operation im Stadium IIIA oder als Teil einer Chemoradiotherapie im Stadium IIIB.

- dividual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11): 847–57.
5. Shepherd FA, Dancey J, et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–103.
 6. Hanna N, Shepherd FA, et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589–97.
 7. Stahel RA.: Adenocarcinoma, a molecular perspective. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 9: ix147–9.
 8. Ahrendt SA, Decker PA, et al.: Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 92(6): 1525–30.
 9. Masciaux C, Iannino N, et al.: The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92(1): 131–9.
 10. Sharma SV, Bell DW, et al.: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(3): 169–81.
 11. Cobo M, Isla D, et al.: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2747–54.
 12. Bepler G, Kusmartseva I, et al.: RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4731–7.
 13. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–32.
 14. Sandler A, Gray R, et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542–50.
 15. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, et al.: Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1752–9.
 16. Rowell NP, O'Rourke N P.: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4): CD002140.
 17. Arriagada R, Bergman B, et al.: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–60.
 18. Winton T, Livingston R, et al.: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589–97.
 19. Douillard JY, Rosell R, et al.: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 719–27.
 20. Potti A, Mukherjee S, et al.: A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 570–80.
 21. Olaussen KA, Dunant A, et al.: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 983–91.