

Fortgeschrittener Lungenkrebs/NSCLC

ASCO 2009: Highlights in NSCLC-Studien

Das Motto «Personalizing cancer care» des ASCO-Jahresmeetings 2009 betont die gegenwärtige und künftige Bedeutung zielgerichteter Therapien in der Onkologie. Eine Reihe bemerkenswerter Phase-III-Studien bei Lungenkrebspatienten wurde bei einer ASCO-Medienkonferenz herausgestellt. Aufsehenerregend waren zudem neue Analyseresultate der Studie Women's Health Initiative (WHI).

«Lungenkrebs stellt eine der grössten Herausforderungen in der onkologischen Therapie dar. Heute vorgestellte Studien zeigen vielversprechende Resultate für neue zielgerichtete Therapien, mildere Regime bei verbesserten Überlebensraten, die gegenwärtige Standardtherapien verändern werden», erklärte einleitend Bruce E. Johnson, MD, Direktor am Dana-Farber Harvard Medical Center Lung Cancer Program, während der Medienkonferenz am 30. Mai.

Erhaltungstherapie mit Pemetrexed verlängert das Überleben

Chandra P. Belani, Hershey/Pennsylvania, stellte die signifikanten Ergebnisse seiner Studie heraus, die ergab, dass die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Alimta®) nach der Standardtherapie das Gesamtüberleben (OS) um mehr als fünf Monate erhöht, sofern es sich nicht um Plattenepithelkarzinome fortgeschrittener NSCLC handelt. Die internationale Phase-III-Studie (1) zeigte, dass Wirksamkeit, Verträglichkeit und die leichte Anwendung der Pemetrexed-Behandlung eine starke Rationale darstellten, um die Standardtherapie für solche Patienten zu ändern, deren Tumor nach vier Zyklen platinbasierter Chemotherapie nicht fortgeschritten ist. Wegen der geringen Toxizität könne die Substanz fortlaufend über eine längere Zeit gegeben werden und damit das Leben der Patienten verlängern. Schon bei der Präsentation vorläufiger Ergebnisse im letzten Jahr (ASCO-Jahresmeeting 2008) konnte gezeigt werden, dass Pemetrexed die Krankheitsprogression verzögert: In die-

sem Jahr wurde die signifikante Verbesserung des OS dokumentiert.

In der randomisierten, doppelblinden Studie erhielten 441 Patienten Pemetrexed und 222 Patienten Placebo, jeweils begleitet von der «best supportive care». Alle Patienten hatten Tumoren im Stadium IIIB oder IV-NSCLC (Plattenepithelkarzinome oder andere Subtypen), welche nach platinbasierter Chemotherapie nicht fortgeschritten waren. Die wichtigsten Resultate dieser Studie im Überblick:

- ▲ Gesamtüberleben (OS):
 - 13,4 Monate im Pemetrexed-Arm (vs. 10,6 Mo. unter Placebo); $p = 0,012$
 - 15,5 Monate bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen (= 482 Pat.) (vs. 10,3 Mo.)
 - 16,8 Monate bei Adenokarzinomen (vs. 11,5 Mo.).

▲ Medianes progressionsfreies Überleben (PFS):

- 4,3 Monate im Pemetrexed-Arm (vs. 2,6 Mo.); $p = 0,0001$
- 4,37 Monate bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen (vs. 1,84 Mo.)
- 4,6 Monate bei Adenokarzinomen (vs. 2,66 Mo.).

Patienten mit Plattenepithelkarzinomen schienen nicht von der Pemetrexed-Gabe zu profitieren, was mit anderen Studienergebnissen übereinstimmt. Vermutet wird, dass der unterschiedliche Wirkmechanismus mit der Expressierung von Biomarkern (wie Thymidylatsynthase) zusammenhängt, welche mit der Sensitivität auf Pemetrexed korrelieren. Die Nebenwirkungen waren insgesamt niedrig, aber häufiger in der Studiengruppe (v.a. Fatigue: 5% vs. 0,5%) ohne Zunahme bei längerer Anwendung.

Erlotinib plus Bevacizumab als Erhaltungstherapie verzögert die Progression

Ähnlich positive Resultate in der Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC brachten die ATLAS- und die SATURN-Studie (2, 3), die Vincent A. Miller, New York, und Federico Cappuzzo,



Orlando/Florida, Convention Center: Hier tagte das 45. Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) mit rund 30 000 Krebspezialisten aus über 100 Ländern – dieses Jahr unter dem Motto «personalizing cancer care».

Rozzano/Italien, vorstellten: In beiden Studien stand die Effektivität von Erlotinib (Tarceva®) im Vordergrund.

ATLAS-Studie: Die Zugabe von Erlotinib zu Bevacizumab (Avastin®) nach initialer Chemotherapie plus Bevacizumab verzögerte die Krankheitsprogression noch stärker als unter dem Angiogenesehemmer allein. Die Studie wurde sogar vorzeitig beendet wegen der signifikant überlegenen Wirksamkeit in der Erlotinib-/Becavizumab-Gruppe.

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie schloss 768 Patienten ein, die randomisiert entweder eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab plus Erlotinib oder mit Bevacizumab plus Plazebo erhielten. Alle ATLAS-Patienten hatten bereits vier Zyklen Chemotherapie plus Bevacizumab als Erstlinientherapie erhalten und hatten keine Krankheitsprogression erlebt. Die wichtigsten Resultate bei vorzeitigem Studienende:

- ▲ medianes PFS: 4,8 Monate unter B./E. (vs 3,7. Mo. unter B./Plazebo); HR = 0,722 (95%-KI: 0,592–0,881; p = 0,0012), signifikante Verlängerung
- ▲ Sicherheit: entsprechend den bekannten Profilen.

SATURN-Studie: Die Bedeutung von Erlotinib in der Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wurde in der zweiten randomisierten, doppelblinden, prospektiven Phase-III-Studie, und zwar mit 880 Patienten aus 160 Zentren, untersucht: Erlotinib bewirkte eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens um 41% verglichen mit Plazebo, und zwar bei allen histologischen Subtypen (HR = 0,71, p < 0,0001). Die Responderate betrug 12% (vs. 5% unter Plazebo); die OS-Daten sind noch nicht erhältlich.

Studienleiter Federico Cappuzzo kommentierte: «ATLAS and SATURN bringen gute Nachrichten, da die Ausweitung der krankheitsfreien Zeit ohne die Notwendigkeit einer Chemotherapie ein Schlüsselziel in der Lungenkrebstherapie darstellt. Der klinische Nutzen von Erlotinib war bei der Mehrheit der Patienten zu beobachten, und sogar unabhängig von histologischem Subtyp und dem Raucherstatus.»

Laut Vincent Miller besteht wachsendes Interesse der Onkologen an der Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC. Künftige Arbeiten müssten, basierend auf

der Identifikation genetischer Biomarker, herausfinden, welche Patienten von welchem Regime am meisten profitierten.

Vandetanib plus Docetaxel verbessert PFS

Die Ergebnisse der ZODIAC-Studie (4), welche die neuartige Therapie mit Vandetanib (in den USA als Zactima® bereits zugelassen) evaluierte, stellte Studienleiter Roy Herbst, Houston/Texas, vor. Bei der neuen Substanz handelt es sich um einen einmal täglich oral einzunehmenden Wirkstoff, der gleichzeitig zwei bei NSCLC überexprimierte Rezeptoren, den EGFR und den VEGFR, und darüber hinaus RET-Signale (= «rearranged during transfection») hemmt. Eine frühere Phase-II-Studie hatte bereits unter der Kombination Vandetanib und Docetaxel eine Verlängerung des PFS gezeigt.

Die aktuell vorgestellte Phase-III-Studie mit medianem Follow-up von 12,8 Monaten ergab erneut eine signifikante Verbesserung des PFS bei den vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. 1391 vorbehandelte Patienten erhielten randomisiert entweder Docetaxel (Taxotere®) kombiniert mit Vandetanib (maximal 6 Zyklen) oder Docetaxel und Plazebo. Die wichtigsten Resultate in der Studiengruppe:

- ▲ signifikant verlängertes PFS: 4 Monate (vs. 3,2 Mo.) bei Adeno- sowie Plattenepithelkarzinomen; HR = 0,79 (97%-KI: 0,70–0,90; p < 0,001)
- ▲ Gesamtresponse: 17% (vs. 10%)
- ▲ Zeit bis zur Symptomverschlechterung: verzögert unter Kombination
- ▲ OS: kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Künftige Studien haben zu klären, welche Patientengruppen bei fortgeschrittenem NSCLC mit grosser Wahrscheinlichkeit am stärksten von der Standardchemo-

therapie in Kombination mit dem neuen Wirkstoff profitieren.

Frauen mit Lungenkrebs: HRT erhöht das Mortalitätsrisiko

Für die alltägliche Praxis sehr beachtenswert sind aktuelle Daten einer sekundären Analyse der Women's Health Initiative (WHI), welche Studienleiter Rowen T. Chlebowski, Los Angeles, vorstellte: Demnach bewirkt die postmenopausale kombinierte Hormontherapie (HRT) eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei Frauen, welche an Lungenkrebs erkrankt sind (5).

Frühere Untersuchungen haben bereits gezeigt, dass Hormone bei NSCLC eine Rolle spielen, da Frauen tendenziell höhere Überlebensraten als Männer haben und besser auf einige Therapien ansprechen. Die neue WHI-Analyse zeigte allerdings negative Einflüsse einer Hormongabe – erstmals in einer spezifischen Korrelation zwischen Lungenkrebsmortalität und weiblichem Geschlecht unter HRT im Rahmen einer sehr grossen, randomisierten, plazebokontrollierten klinischen Studie. Die WHI-Studie, mit dem Ziel, den Gesundheitseffekt unter HRT bei Frauen nach der Menopause zu evaluieren, hatte 16 608 meist gesunde postmenopausale Frauen eingeschlossen, welche im Arm A konjugiertes equines Östrogen (CEE) plus Medroxyprogesteron (MPA) respektive Plazebo erhalten hatten. 2002 wurden die Resultate unter dieser HRT veröffentlicht (JAMA 2002; 288: 321).

Zusätzlich zu den primären Analysen, welche eine Erhöhung von kardiovaskulären und Brustkrebsrisiken in Arm A ergeben hatten, sollten die Studienresultate bezüglich Lungenkrebs aufhorchen lassen und laut Chlebowski in die Diskussion insbesondere mit Raucherinnen einfließen.

Tabelle:
NSCLC in der WHI-Studie (n/%) pro Jahr

	CEE + MPA	Plazebo			
	n/%	n/%	HR	95%-KI	p-Wert
NSCLC-Inzidenz	96/0,14%	72/0,11%	1,28	0,94–1,73	0,12
NSCLC-Mortalität*	67/0,10%	39/0,06%	1,61	1,09–2,39	0,02

*Analysen beginnen nach initialer Randomisierung.

sen, die eine kombinierte HRT erwägen. Die Studie betrachtete die NSCLC-Inzidenz und -Mortalität während der Intervention (5,6 Jahre HRT bzw. Placebo) und des Follow-up (2,4 Jahre). Zwar zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lungenkrebsinzidenz, doch war die Mortalität nach der NSCLC-Diagnose signifikant höher in dem Kollektiv, das die kombinierte HRT eingenommen hatte:

- ▲ 67 Lungenkrebspatientinnen unter der HRT (vs. 39 unter Placebo) waren nach diesem Zeitraum gestorben.
- ▲ Das Mortalitätsrisiko unter den NSCLC-Patientinnen lag damit um 61% höher bei HRT-Einnahme.
- ▲ Unter den Raucherinnen in der HRT-Gruppe (gesamthaft) lag die Mortalitätsrate bei 3,4% (vs. 2,3%) (vgl. Tabelle).

Hormonelle Einflüsse bei Lungenkrebs werden zurzeit in einer sehr grossen Stu-

die des US-amerikanischen National Health Service mit über 107 000 Frauen, darunter 1729 Lungenkrebspatientinnen, weiter untersucht. ▲

Bärbel Hirle

Interessenkonflikte: Der Bericht erfolgte redaktionell, ohne finanzielle Unterstützung.

Quelle:

ASCO-Meeting 2009: Oral presentation, 30. Mai 2009.

Quellen/Referenzen:

1. *Belani, C.P. et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a randomized phase III study in advanced NSCLC. J Clin Oncol. 2009; 27: 15s, suppl. abstr. CRA8000.*
2. *Miller, V.A. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) compa-*

ring bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2009; 27: 18s, suppl; abstr LBA8002.

3. *Cappuzzo, F. et al.: SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. J Clin Oncol. 2009; 27: 15s, suppl; abstr 8001.*

4. *Herbst, R.S. et al.: Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). J Clin Oncol. 2009; 27: 18s, suppl; abstr. CRA8003.*

5. *Chlebowski, R.T. et al.: Non-small lung cancer and estrogen plus progestin use in postmenopausal women in Women's Health Initiative randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2009 27: 18s, suppl; abstr. CRA 1500.*