

Medikamentöse Erstlinientherapie des NSCLC

Die aktuellen Strategien im metastasierten Stadium

In der onkologischen Behandlung der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) haben sich in den letzten Jahren wichtige Fortschritte ergeben, die sich bei einem spezifischen Teil der Patienten lebensverlängernd auswirken. Durch weitere Differenzierung der Tumorcharakteristika respektive durch fortlaufende Erforschung prädiktiver molekularer Biomarker werden künftig weitere Überlebensvorteile erwartet.

MARTIN FRÜH



Martin Früh

Das Bronchialkarzinom ist bis heute die häufigste Krebstodesursache in den westlichen Ländern. In der Schweiz werden jährlich bei zirka 1200 Frauen und bei zirka 2500 Männern Bronchialkarzinome diagnostiziert. Da bei über der Hälfte der Patienten schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen vorliegen, beträgt das Fünf-Jahres-Überleben aller Patienten mit Bronchialkarzinom derzeit lediglich 15%.

Aktuelle Strategien

Noch bis vor Kurzem galten in der Erstlinientherapie beim metastasierten NSCLC verschiedene platinhaltige Kombinationstherapien als gleichwertig, wobei das mittlere Überleben bei ungefähr 8 Monaten lag (1). Durch neue Medikamente und bessere Patientenauswahl konnten die Therapieresultate verbessert werden: Gewisse Patientengruppen erreichen mit der richtigen Behandlung ein mittleres Überleben von 12 oder sogar 24 Monaten (2, 3). Im Folgenden werden vier Therapieansätze in der Erstlinientherapie beschrieben. Diese umfassen:

- ▲ den Einsatz einer platinbasierten Zweierkombination
- ▲ die Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI)
- ▲ die platinbasierte Kombinations-Chemotherapie mit gleichzeitiger Antikörpertherapie (Dreierkombination)
- ▲ die Erhaltungstherapie beziehungsweise frühe Zweitlinientherapie.

Platinbasierte Zweierkombination

Die grösste bisher publizierte Studie in der Erstlinientherapie des NSCLC verglich Cisplatin/Gemcitabin

mit Cisplatin/Pemetrexed (4). Obwohl das Überleben der Gesamtpopulation (1725 Patienten) identisch war (10,3 Monate), zeigte sich in einer prospektiv geplanten Subgruppenanalyse ein unterschiedlicher Therapieeffekt in den verschiedenen histologischen Subtypen: Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom zeigten mit Pemetrexed (Alimta®) ein besseres Gesamtüberleben (11,8 vs. 10,4 Monate; HR 0,81). Umgekehrt wies die Gruppe der Patienten mit Plattenepithelkarzinom unter Gemcitabin (Gemzar®) ein längeres Überleben auf (9,4 vs. 10,8 Monate; HR 1,23). Während Zytopenien und febrile Infekte in der Gemcitabingruppe häufiger waren, klagten in der Pemetrexedgruppe mehr Patienten über Nausea. Das Resultat dieser Studie sowie der Nachweis eines ungenügenden Behandlungseffekts von Pemetrexed bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in verschiedenen Subgruppenanalysen anderer Studien, führte dazu, dass in der Wahl der Erstlinientherapie mit einer platinhaltigen Zweierkombination die Histologie eine zunehmend wichtige Rolle einnimmt.

Pemetrexed stellt somit neben den anderen Medikamenten der dritten Generation (Vinorelbin, Taxane und Gemcitabin) eine neue Therapieoption in der Erstlinientherapie von Patienten mit gutem Allgemeinzustand dar, welche unter einem Nicht-Plattenepithelkarzinom leiden.

Bezüglich der Wahl von Cisplatin versus Carboplatin zeigten mehrere Metaanalysen konstant höhere Ansprechraten unter Cisplatin. Das Gesamtüberleben wurde jedoch nur in einer Subgruppe von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen, welche mit Medikamenten der dritten Generation behandelt wurden, durch Cisplatin verbessert (5). Der zusätzliche Benefit von Cisplatin muss deshalb individuell gegen

die im Vergleich zu Carboplatin höhere Toxizität abgewogen werden.

Erstlinientherapie mit einem Tyrosinkinasehemmer

Verschiedene molekulare Marker und genetische Profile werden beim Bronchialkarzinom momentan geprüft. Diese umfassen beispielsweise

- ▲ die KRAS-Mutation als möglichen Indikator für eine Resistenz gegenüber den TKI
- ▲ Thymidilat-Synthese-Spiegel als mögliche prädiktive Marker für eine Resistenz auf Pemetrexed

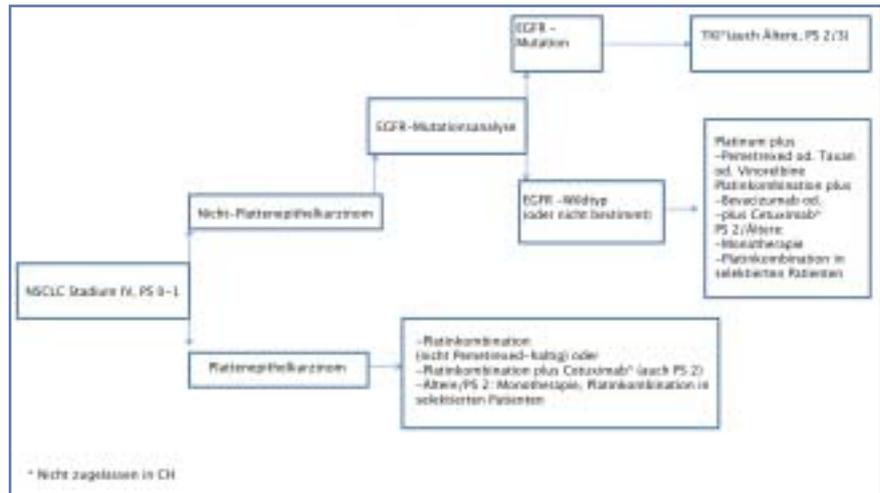
- ▲ ERCC1 (Cisplatin)
 - ▲ RRM1 (Gemcitabin)
 - ▲ BRCA1 und RAP80 (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin)
 - ▲ mRNA-Expressionsbestimmungen.
- Diese pharmakogenomischen Marker werden hoffentlich in Zukunft weiter zur Individualisierung und Optimierung der Therapie führen. Aktuell von klinischer Bedeutung ist das Vorhandensein einer aktivierenden Mutation im Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) in Exon 19 (Deletion) und/oder Exon 21 (L858R).

Bedeutung der EGFR-Mutation

Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation zeigten in verschiedenen, nicht randomisierten und randomisierten Studien ein verbessertes Tumoransprechen sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben, wenn ein TKI wie Gefitinib (Iressa®) oder Erlotinib (Tarceva®) eingesetzt wurde (6–10). Die Inzidenz von Mutationen bei Kaukasiern beträgt zirka 10%. Höhere Raten werden bei Adenokarzinomen, Asiaten, Nichtrauchern und Frauen generell beobachtet (30–50%).

Klinische Studien

Die letztes Jahr publizierte asiatische IPASS-Studie mit über 1200 Patienten verglich eine Erstlinien-Standardchemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) mit Gefitinib bei Patienten mit einem Adenokarzinom und einer Nicht- oder Wenigraucheranamnese (11). Der primäre Endpunkt der Studie war der Nachweis einer «non-inferiority» von Gefitinib im Vergleich zur Chemotherapie. Die Studie zeigte ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) mit Gefitinib; allerdings war dieser Effekt über die Zeit



Möglicher Behandlungsalgorithmus in der Erstlinientherapie.

nicht konstant: Die Verlängerung des PFS zeigte sich in erster Linie nach Abschluss der Chemotherapie, also in der «Erhaltungsphase» von Gefitinib in der Gefitinibgruppe. Bei rund 30% der Patienten war genügend Tumormaterial für eine EGFR-Mutationsbestimmung vorhanden: Während die Patienten mit einer Mutation (nach der Chemotherapiephase der Vergleichsgruppe) deutlich von Gefitinib bezüglich Verlängerung des progressionsfreien Überlebens profitierten, zeigte sich bei den Patienten mit fehlender Mutation eine viel raschere Krankheitsprogression als in der Chemotherapiegruppe. Diese auch schon in früheren Studien gemachte Beobachtung zeigt, dass der Einsatz der TKI in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fehlender EGFR-Mutation einer Standardchemotherapie unterlegen ist (12). Das Gesamtüberleben der beiden Behandlungsgruppen war als Folge der hohen Cross-over-Rate nicht unterschiedlich.

Die grösste Studie mit einer europäischen Population bezüglich des Einsatzes eines TKI in der Erstlinientherapie bei EGFR-mutierten Patienten stammt aus Spanien. Rosell et al. haben in einer nicht randomisierten Studie von 2100 untersuchten, klinisch vorselektionierten Patienten (gehäuft Nichtraucher, Adenokarzinompatienten und Frauen), 350 Patienten (16,6%) mit einer EGFR-Mutation gefunden und je die Hälfte in der ersten beziehungsweise in der zweiten Linie mit Erlotinib prospektiv behandelt (3). Das progressionsfreie und das medi-

ane Überleben dieser Patienten betrug 14 und 27 Monate, die Ansprechrate 70%. Interessanterweise blieb männliches Geschlecht in der Multivariatanalyse ein negativer prognostischer Faktor, während Performancestatus, Alter, Raucheranamnese oder Einsatz des TKI in erster oder zweiter Linie keine Rolle für die Prognose spielten.

Alle diese Studien zeigen einen Vorteil der TKI-Therapie bei Patienten mit einer EGFR-Mutation. Anzumerken ist jedoch, dass eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch einen TKI gegenüber einer Chemotherapie bisher nicht gezeigt wurde.

Platinbasierte Dreierkombination mit einem Antikörper

Bezüglich Verabreichung eines zusätzlichen Antikörpers zur platinhaltigen Kombinationstherapie liegen unterschiedliche Studienresultate mit Bevacizumab und Cetuximab vor.

Angiogenesehemmung

Zwei randomisierte Phase-III-Studien mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) zeigten eine Verbesserung des Tumoransprechens und des PFS im Vergleich zu Chemotherapie alleine bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie (2, 11). Nur die amerikanische ECOG-Studie, welche Paclitaxel/Carboplatin mit oder ohne Bevacizumab prüfte, zeigte jedoch einen Überlebensvorteil mit Bevacizumab (2). Die

europäische, dreiarmlige Studie (AVAIL), welche Gemcitabin/Cisplatin gegen dieselbe Chemotherapie mit zwei verschiedenen Bevacizumabdosierungen untersuchte, konnte keinen Überlebensvorteil der Dreierkombination zeigen (13). Das Gesamtüberleben bei dieser stark selektierten Patientengruppe war in allen Armen gleich hoch (> 13 Monate). Es zeigte sich zudem kein Unterschied in der Wirksamkeit von Bevacizumab zwischen der höheren und tieferen Dosierung (15 mg/kg vs. 7,5 mg/kg). Weiter wurde in der AVAIL-Studie beobachtet, dass Bevacizumab insgesamt gut vertragen wurde und insbesondere eine tiefe Rate an höhergradigen pulmonalen Blutungen (< 1,5%) aufwies.

EGFR-Hemmung

Neben Bevacizumab konnten auch durch Hinzugabe des gegen den EGF-Rezeptor gerichteten Antikörpers Cetuximab (Erbix®) zu einer Standardchemotherapie in einer grossen Phase-III-Studie höhere Ansprechraten und ein verbessertes Überleben gezeigt werden (14). Dieses Resultat wurde kürzlich in einer Metaanalyse mit über 2000 Patienten bestätigt. Im Gegensatz zu Bevacizumab wurde keine histologiespezifisch erhöhte Toxizität nachgewiesen, und auch der Effekt der Therapie war unabhängig vom histologischen Subtyp. Der Überlebensvorteil mit der Hinzugabe von Cetuximab ist aber insgesamt moderat (median < 2 Monate) und gegen die zusätzlich erhöhte Toxizität (hämatologisch, Haut) und die Inkonvenienz wöchentlicher Verabreichungen abzuwägen. Zudem wurde in dieser Studie das PFS interessanterweise nicht verbessert.

Zusammenfassend kann über die Antikörper gesagt werden, dass die Studienergebnisse bezüglich deren Effekt unterschiedlich sind, sodass eine Antikörpertherapie nicht als Standard für alle Patienten mit NSCLC angesehen werden kann. Zudem wurden trotz intensiver Forschung bisher weder für Bevacizumab noch für Cetuximab prädiktive molekulare Biomarker gefunden. Die retrospektiven Beobachtungen von prädiktiven klinischen Markern, wie das Auftreten einer Hypertonie unter Bevacizumab oder eines Hautausschlags unter Cetuximab, sind im Alltag von fraglicher Relevanz.

Erhaltungstherapie

Unter dem Begriff Erhaltungstherapie («maintenance-therapy») wird im Folgenden der frühe Einsatz eines in der zweiten Linie zugelassenen Medikaments bezeichnet, welches unmittelbar im Anschluss an die Erstlinientherapie bei nicht progredienten Patienten eingesetzt wird. Zurzeit liegen uns hierzu zwei placebokontrollierte Studien mit einem signifikanten Überlebensvorteil vor.

Pemetrexed und Erlotinib nach Chemotherapie

Die erste Studie untersuchte die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Alimta®) im Anschluss an eine nicht pemetrexedhaltige, platinbasierte Kombinationstherapie. Die Studie zeigte ein deutlich verbessertes medianes Überleben (5,2 Monate) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen (15). Erneut zeigte sich kein Vorteil mit Pemetrexed bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Die zweite grosse Phase-III-Studie mit knapp 900 Patienten untersuchte den frühen Einsatz von Erlotinib (16). Neben einer Verbesserung des PFS (HR 0,71 = primärer Endpunkt der Studie) fand sich auch ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR 0,81) ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität. Der Unterschied im medianen Überleben betrug absolut 1 Monat (12 vs. 11 Monate) und wurde – wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung – in allen untersuchten Subgruppen (bezüglich KRAS- und EGFR-Mutationen sowie geschlechtsdifferenziert) nachgewiesen. Interessanterweise schien der Überlebensvorteil nicht durch die Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation bestimmt worden zu sein, was am ehesten die Folge der hohen Cross-over-Rate war.

Bei diesen zwei Studien ist anzumerken, dass kein Cross-over vom Placeboarm auf den Pemetrexed- respektive den Erlotinib-Arm vorgesehen war. Somit betrug die Cross-over-Rate auf die aktive Substanz in beiden Studien nur zirka 20%. Deshalb bleibt unklar, ob auch ein späterer Einsatz des aktiven Zweitlinienmedikamentes zu einem ähnlichen Resultat geführt hätte. Aus anderen Studien ist jedoch bekannt, dass ein relevanter Anteil von Patienten (bis zu 40%) wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes

zum Zeitpunkt der Progression keine Zweitlinientherapie erhält (17). Im klinischen Alltag müssen die Vor- und Nachteile einer Erhaltungstherapie mit dem Patienten individuell besprochen werden.

Fazit

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die oben beschriebenen Studienresultate wichtige Fortschritte in der Behandlung der sehr heterogenen Gruppe der Patienten mit NSCLC darstellen. Insbesondere mit der weiteren Erforschung prädiktiver molekularer Biomarker werden wir die Behandlungsergebnisse in den nächsten Jahren hoffentlich zusätzlich verbessern. Hierfür ist der Einschluss von Patienten mit metastasiertem NSCLC in sorgfältig geplante prospektive Studien von hoher Priorität. ▲

Dr. med. Martin Früh
Departement Innere Medizin
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital
9007 St. Gallen
E-Mail: martin.fruh@kssg.ch

Merkmale

- ▲ **Der histologische Subtyp** ist wichtig für die Therapieentscheidung.
- ▲ **Patienten mit einer EGFR-Mutation** profitieren von einer Therapie mit einem Tyrosinkinasehemmer bezüglich Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- ▲ **Der Vorteil des zusätzlichen Einsatzes** von Antikörpertherapien zur Standardchemotherapie war in Studien unterschiedlich.
- ▲ **Die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie** muss individuell mit dem Patienten besprochen werden.

Quellen:

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346(2): 92–98.
2. Sandler A, Gray R, Perry MC et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(24): 2542–50.
3. Rosell R, Moran T, Queralt C et al.: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 958–67.
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve

- patients with advanced-stage non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3543–51.
5. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. for the CISCA- (CISplatin versus CARboplatin) Metaanalysis Group: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in firstline treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11): 847–57.
 6. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T et al.: Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3340–46.
 7. Paz-Ares L, Sanchez JM, Garcia-Velasco A et al.: A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol.* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 24, 18S (June 20 Supplement): 7020.
 8. Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al.: First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2442–49.
 9. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M et al. (North East Japan Gefitinib Study Group): First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 8016).
 10. Tsurutani J, Mitsudomi T, Mori S et al.: A phase III, first-line trial of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel for patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. *ESMO/ECCO 2009; Abstract O-9002.*
 11. Tony S, Mok, MD, Yi-Long Wu, et al.: Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361: 947–57.
 12. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al.: Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2008; 26(6): 863–69.
 13. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8): 1227–34.
 14. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. (FLEX Study Team): Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open -label randomised phase III trial. *The Lancet* 2009; 373: 1525–31.
 15. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–40.
 16. Cappuzzo F, Coudert BP, Wierzbicki R et al.: Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. *World Conference on Lung Cancer 2009. Abstr A2.1.*
 17. Fidias PM, Dakhir SR, Lyss AP et al.: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-Cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591–98.