Schriftenreihe des
Tumorzentrums
Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom
- State of the Art-

**Vorträge zur Fortbildungsveranstaltung
am 5. April 2006**

Heft 26

Schriftenreihe des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom
-State of the Art-

Fortbildungsveranstaltung am 5. April 2006

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Günther Gademann
Klinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R

Inhaltsverzeichnis

Seite

Krebsregisterdaten –
Fallzahlen, Inzidenzen und Stadienverteilung 3
G. Gademann, E. Burger, J. Bernarding

Diagnostische Strategien bei NSCLC 7
J. Ricke

Bedeutung der Chirurgie 10
beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom
H. Wertzel

Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms 13
W.-R. Guschall

Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) 18
R. M. Huber

Neue Therapieansätze in der Behandlung des NSCLC 23
W. Schütte

Krebsregisterdaten - Fallzahlen, Inzidenzen und Stadienverteilung

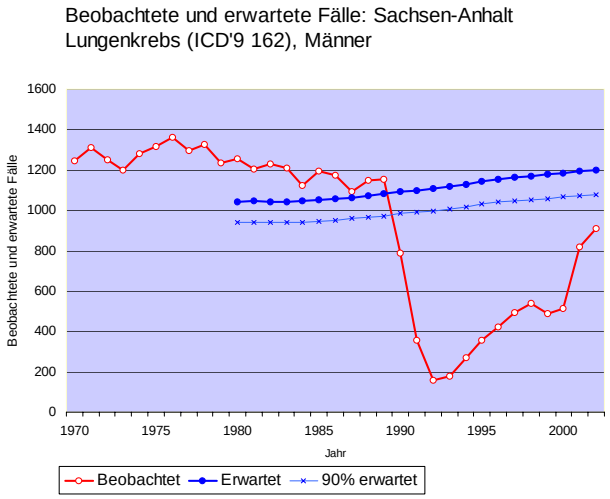
G. Gademann, E. Burger, J. Bernarding

Als Grundvoraussetzung für das Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt nahm Anfang der 90ger Jahre nach Gründung auch das Tumorregister seine Arbeit auf. Die Registrierung der Krebserkrankungen erfolgte damals auf freiwilliger Basis. Erst am 14.Juni 2000 wurde durch die Änderung des Gesundheitsdienstgesetzes die Registrierung von Tumorerkrankungen gesetzlich in Sachsen-Anhalt festgelegt und das ehemalige Krebsregister der DDR in Berlin wieder reaktiviert. Die Übermittlung der Daten sollen die Tumorregister übernehmen.

Diese Geschichte spiegelt sich auch in den Melderaten von Bronchialtumoren in das Tumorregister wieder. Während bis 1990 die gemeldeten Fälle in etwa den Erwarteten entsprachen, sank die Rate danach bis auf 10% ab und erfuhr erst nach dem Landesgesetz einen richtigen Aufschwung.

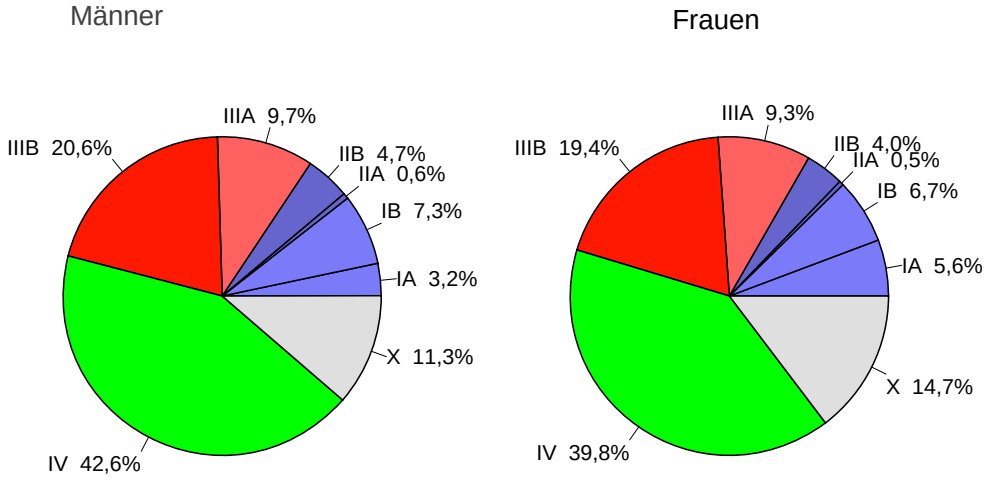
Derzeit liegt die Rate der gemeldeten Patienten mit neu diagnostizierten Bronchialkarzinomen landesweit bei 73 %, im Bereich des Tumorzentrums Magdeburg/ Sachsen-Anhalt sogar darunter, nämlich bei etwa 70% im Jahre 2002.

Insgesamt wurden in den vergangenen Jahren bis zum Stichtag 28.3.2006 4188 Patienten mit einem Bronchialkarzinom in das Tumorregister und damit auch nach Berlin in das Krebsregister der Neuen Bundesländer gemeldet, darunter 3079 mit NSCLC und 1109 mit SCLC.



NSCLC Stadienverteilung

n=3079



Tumorregister Magdeburg Stand 28.03.2006

Die Stadieneinteilung zeigt - wie leider üblich - einen Anteil von über 40 % für die primär metastasierten Erkrankungen (Stadium IV) und nur ca. 15% frühe Stadien I und II. Frauen und Männer bieten dabei fast analoge Verteilungen, wenngleich der Anteil der Frauen an der Gesamtheit nur etwa 20 % ausmacht.

Die angewendeten Therapieformen und –kombinationen zeigen ein sehr buntes Bild, wobei einige Zahlen auffallen:

Im Stadium IV, 1294 Patienten, erhielten etwas ein Drittel keinerlei Therapie (n = 462), aber auf der anderen Seite eine Tumorresektion in 139 ! Fällen. Eine alleinige Chemotherapie wurde ebenfalls in etwa einen Drittel (n = 474) verabreicht und eine Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung in 137 Fällen.

Im Stadium I und II mit 494 Patienten dominiert die alleinige Operation mit 225 Patienten; die Kombination mit der Chemotherapie und der Radiatio sind zahlenmäßig etwa gleich (73/71), nur bei 26 Patienten werden alle drei Modalitäten angewendet.

Im Stadium IIIB, mit 626 Fällen das zweit häufigste nach dem Stadium IV, zeigt sich am klarsten der Zwiespalt der Entscheidung zwischen kurativ und palliativ: 123 Patienten erhielten überhaupt keine Behandlung, 140 eine alleinige Radiatio, 112 eine alleinige Chemotherapie, eine Kombination aus beidem 172.

Operiert wurden immerhin 79 Patienten (13 %), 27 Patienten daraus erhielten anschließend eine Radiatio, 13 eine Chemotherapie und 22 Patienten beides.
Aus der Datenbank des Tumorregisters werden solche Fakten innerhalb von Minuten generiert. Jede Klinik, jede Einrichtung kann sich ihre eigenen Daten dieser Art extrahieren lassen. Derzeit ist die gesicherte Abfrage über das Internet bereit in Testung und soll demnächst jedem Mitglied des Tumorzentrums zur Verfügung stehen. So soll in Zukunft auch die Nachsorge darüber regelbar und die schnelle Verfügbarkeit von Berichten individueller Patienten gesichert werden.
Selbstverständlich sind die Ergebnisse nur so gut, wie die Meldungen vollständig sind. Auch wenn die Meldung von bösartigen Erkrankungen in Sachsen-Anhalt seit 2000 gesetzlich gefordert wird, ist die Melderate im Lande noch immer die schlechteste der Neuen Bundesländer. Die Gründe dürften u.a. folgende sein:

- der Umstand einer Einwilligung durch den Patienten (aus Datenschutzgründen)
- die fehlenden Sanktionen bei Nicht-Registierung
- die schlechte Vergütung der Meldung

Das Tumorzentrum bittet alle Onkologen der Region, die Meldung ernst zu nehmen und nebenstehendes Formular, den Patienten möglichst frühzeitig nach der Diagnose vorzulegen. Absagen sind extrem selten. Die Meldung erfolgt durch einfaches Zusenden des Arztbriefes an das Register – wobei natürlich alle Krankheits- und Behandlungsdaten enthalten sein müssen – bzw. an die Nachsorgeleitstelle der KV. Die Dokumentare des Tumorzentrums sind dafür ausgebildet, aus diesen Briefen gute Registerdaten zu generieren.

Korrespondenzadresse:
E. Burger
Klinisches Krebsregister
Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Tel. 0391/67-13549
e-mail: elke.burger@medizin.uni-magdeburg.de

Name: _____ Vorname: _____

Anschrift: _____

_____

I. PATIENTENINFORMATION

Das Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt hat zur Verbesserung der ärztlichen Betreuung von Patienten mit Tumorerkrankungen am Universitätsklinikum Magdeburg ein *„Klinisches Tumorregister“* eingerichtet, das den so wichtigen schnellen Zugriff auf notwendige Daten für den Sie jeweils behandelnden Arzt gewährleisten soll.

Des weiteren ist beabsichtigt, mit der Gesamtheit der im *„Klinischen Tumorregister*“ enthaltenen Daten aller erkrankten Personen, wissenschaftliche Untersuchungen von Geschwulsterkrankungen zu betreiben. Die Untersuchungen werden ausschließlich in anonymisierter Form durchgeführt. Dazu werden nur medizinische Daten so zur Verfügung gestellt, dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht möglich ist.

II. *EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG*

Für diese Aufgaben bitten wir Sie, Ihre Einwilligung zur Datenübermittlung an das *„Klinische Tumorregister“* zu erteilen. Wenn Sie einwilligen, werden

-Ihre personenbezogenen Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Anschrift) und
-alle Sie betreffenden ärztlichen Informationen (wie z.B.: Krankheitsverlauf, Diagnosen, Befunde)

an das *„Klinische Tumorregister“* übermittelt, wo sie gespeichert werden. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben werden die Daten durch geeignete organisatorische und technische Maßnahmen gegen unberechtigten Zugriff gesichert.

Ich willige ein, dass meine Daten zu den beiden unter I. angegebenen Zwecken übermittelt werden. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit widerrufen kann. Durch eine eventuelle Verweigerung meiner Einwilligung entstehen mir keine Nachteile.

Ort, Datum: _____

Unterschrift _____

III. MELDUNG NACH DEM KREBSREGISTERGESETZ:

Nach der Änderung des Gesundheitsdienstgesetzes vom 14. Juni 2000 (GVBl. LSA Nr. 21/2000, ausgegeben am 20.6.2000) sind Ärzte und Zahnärzte verpflichtet, bestimmte Daten zu Patienten im Kontext von Krebserkrankungen an das *„Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen“* zu übermitteln. Diese Übermittlung wird durch das *„Klinische Tumorregister“* übernommen. Der Gesetzgeber hat Ihnen aber hierfür ein **Widerspruchsrecht** gegen diese Übermittlung eingeräumt, das durch die vorgenannte Einwilligungserklärung nicht berührt wird.

Wenn Sie **FRAGEN** haben, sprechen Sie diese bitte sofort an. Der Sie jeweils behandelnde Arzt gibt Ihnen weitere Erläuterungen.

Diagnostische Strategien bei NSCLC

J. Ricke

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Mit der jüngst zurückliegenden Entscheidung zur Einführung der PET bzw. PET-CT in die Primärdiagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ist auch in Deutschland erhebliche Bewegung in das diagnostische Prozedere dieser Erkrankung gekommen. Die traditionellen Bildgebungsmedien wie ein klassischer Röntgen-Thorax mit Seitenbild beispielsweise für das Screening stellen hinsichtlich des Anforderungsprofils die eine Seite des Spektrums dar, mit möglichst geringem Risiko hinsichtlich Strahlenexposition und finanziellem Aufwand breitere Diagnostik gerade bei Hochrisikogruppen durchführen zu können. Sinnvolle Ergänzung ist hier durch low-dose CT absehbar, wobei vermutlich die Kostenseite und die hohe Rate fraglich positiver Befunde ein Verzögerungsmoment für die breite Anwendung bewirken. Auf dem anderen Ende der Skala erscheint der prinzipielle Wunsch, ein möglichst perfektes Staging für eine effiziente Therapie des (möglicherweise bereits diagnostizierten) Bronchialkarzinoms zu erhalten. Fluch des Fortschritts ist insbesondere mit Blick auf die dünnschichtige Darstellung in der Multislice-CT die hochfrequente Darstellung von kleinen pulmonalen Rundherden von unter 10 mm Durchmesser. Entgegen der traditionellen Auffassung, dass jeder pulmonale Rundherd als bösartig eingestuft werden sollte, bis das Gegenteil bewiesen ist, ist der überwältigende Teil dieser kleinen Läsionen benigne und die Notwendigkeit einer bioptischen Abklärung entsprechend gering. Darüber hinaus dürfte eine bioptische Abklärung eines unter 1 cm großen Rundherdes mit abnehmender Größe zunehmend schwierig werden. In den letzten Jahren wurden unterschiedliche CT-basierte Methoden entwickelt, um eine Differenzierung zwischen bösartigen und gutartigen Läsionen non invasiv zu erlauben. Zumindest auf der CT-Seite hat sich eine negative quantitative kontrastmittelverstärkte CT als ein starker Prädiktor für Benignität erwiesen (Wormanns et al 2004).

Als enorm hilfreich haben sich Bildnachverarbeitungsalgorithmen erwiesen, die eine Volumetrie von Rundherden in einen kurzzeitigen follow up von CT-Untersuchungen erlauben. Auch geringe Volumenzunahmen über einen kurzen Zeitraum suggerieren frühzeitig Malignität. Kernaspekt bleibt jedoch auch hier die klinische Risikostratifizierung hinsichtlich Risikofaktoren wie eine Raucheranamnese oder hohes Lebensalter, um die notwendigen follow up Abstände sowie die Aggressivität der Maßnahmen bei suspekten Befunden individuell adaptieren zu können.

Von grundlegender Bedeutung ist die bildgebende Diagnostik für das *Staging* des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Wie einleitend erwähnt, findet insbesondere die Zulassung der PET bzw. PET-CT in der Diagnostik derzeit größte Beachtung, da hiermit auch das N-Staging neben der rein bildgebenden Darstellung des Primarius erhebliche Verbesserungen erfährt. Dies ist naturgemäß für die Therapieentscheidungen und entsprechende Eskalationsstrategien mit Blick auf chirurgische oder strahlentherapeutische Maßnahmen von erheblichem Wert.

In einer Arbeit von De Langen et al (2006) wurde eine Metaanalyse zur Größe von mediastinalen LK in Bezug zum metastatischen Befall analysiert. FDG-PET erwies sich als der CT überlegen bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und Staging mediastinaler Lymphome. Die Einbeziehung des Größenfaktors durch die Verwendung der PET-CT bzw. das Hinzuziehen der CT-Daten steigerte insbesondere die Spezifität des Verfahrens. Die Kombination aus einer Erhöhung des Glukosestoffwechsels sowie die Einbeziehung des Größenkriteriums nach PET erwies sich als richtungsweisend in der Stratifizierung der Patienten für eine Mediastinoskopie oder eine Thorakotomie.

Die genannte Studie bezog sich auf eine Analyse von insgesamt 14 Originalarbeiten und Testung der Prävalenz für metastatischen Befall von Lymphknoten gestaffelter Größen von 10 bis 20 mm. Im Ergebnis fand sich eine Posttest-Wahrscheinlichkeit für einen N2-Befall von 5 % der Lymphknoten zwischen 10 und 15 mm bei Patienten mit negativem FDG-PET-Ergebnis. Für diese Patientengruppe wäre die therapeutische Konsequenz eine Thorakotomie, da der Gewinn einer Mediastinoskopie vermutlich extrem gering wäre. Für Patienten mit Lymphknoten oberhalb von 16 mm im CT und negativem FDG-PET betrug die Posttest-Wahrscheinlichkeit für einen N2-Befall 21 % mit entsprechender Neugewichtung hinsichtlich Mediastinoskopie versus Thorakotomie. In einer weiteren prospektiven Analyse von Shim et al (2005) wurde FDG-PET-CT mit CT für das

präoperative Staging des NSCLC verglichen. Im Ergebnis fand sich ein korrektes Staging für die isolierte CT-Befundung bei 79 % von immerhin 106 Patienten und im Vergleich 86 % bei integrierter FDG-PET-CT. Erwartungsgemäß schwerwiegend waren 112 falsch positive Befunde für isolierte CT-Befundung (bezogen auf 106 Patienten) bei hilären, subkarinalen, paratrachealen, subaortalen und pulmonalen ligamentären Lymphknotengruppen gegenüber nur 58 falsch positiven im PET-CT. Falsch negative Befunde fanden sich für die CT isoliert bei entsprechendem Lymphknotenstaging in 10 Patienten gegenüber nur fünf falsch negativen in der PET-CT. Alle hier zitierten Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant.

Zusammenfassend kann man formulieren, dass die Diagnostik des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, das immerhin die führende Ursache für tumorassoziierte Todesfälle darstellt und 75 bis 80 % aller Lungenkrebsarten ausmacht, einen deutlichen Erkenntnisgewinn durch die Einführung der PET bzw. PET-CT erlebt. Das klassische T-Staging bleibt sicherlich auch weiterhin der alleinigen CT-Betrachtung überlassen, wohingegen das für die Therapieentscheidung wesentliche nodale und vor allem mediastinal nodale Staging sicherlich eine Domäne des PET-Einsatzes werden wird.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. J. Ricke
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Tel: 0391/ 67-13030
e-mail: jens.ricke@medizin.uni-magdeburg.de

Bedeutung der Chirurgie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

H. Wertzel

Lungenklinik Lostau, Abt. Thoraxchirurgie

Das Bronchialkarzinom ist weiter im Zunehmen begriffen. Vor allem bei Frauen kommt ist es infolge des Rauchverhaltens zu einem kontinuierlichen Anstieg. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind ca. 75 % der Patienten inoperabel, meistens infolge hämatogener oder lymphogener Metastasierung. Manchmal sind Patienten trotz intensiver medikamentöser Therapie funktionell inoperabel.

Die **Prognose** des Bronchialkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. Die größten Aussichten auf eine Heilung bestehen bei relativen Frühstadien durch die operative Behandlung. In den letzten Jahren haben neoadjuvante und adjuvante Maßnahmen an Bedeutung gewonnen und vorläufige Ergebnisse lassen eine Verbesserung der Überlebensraten erwarten.

Indikation zur Operation

Im **Stadium I** und **II** ist bei funktioneller Operabilität immer die Indikation zur Resektion gegeben. **Stadium IIIa** ist ein sehr inhomogenes Patientengut. Eine Einteilung in 4 Gruppen (nach Shields) ist sinnvoll. Gruppe 1 („bulky disease) kommt für einen Eingriff in kurativer Intention nicht mehr in Frage. Gruppe 2 („clinical N2“) z.B. mit oberer Einflusstauung oder Heiserkeit ist zumeist inoperabel bzw. die Langzeitergebnisse sind schlecht. Gruppe 3 („mediastinoskopisches N2“) muss differenziert betrachtet werden. Bei multifokalem und extrakapsulärem Befall ist eine primäre Operation nicht indiziert. Hier sollten neoadjuvante Konzepte oder primär eine Radio-Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Bei monolokulärem und intrakapsulärem Befall kann die primäre Operation mit adjuvanter Chemo-und Radiotherapie oder eine neoadjuvante Therapie erfolgen. Die günstigste Prognose haben N2-Patienten bei denen erst der Pathologe in den Lymphknoten des Resektates Metastasen (Mikrometastasen) nachweisen kann (Gruppe 4).

Im **Stadium IIIb** mit T4- oder N3 - Situation ist nur im Ausnahmefall die Indikation zur primären Operation gegeben. Auch hier kommen neoadjuvante Konzepte zum Einsatz.

Stadium IV- Patienten (M1) sollten nur bei palliativer Indikation operiert werden (abszedierender Zerfall oder starke Blutung des Tumors). Dies ist sehr selten erforderlich.

Die **Videomediastinoskopie** ist eine wichtige Methode um über die Dignität der mediastinalen Lymphknoten Aufschluss zu geben. Sie wird ergänzt oder auch ersetzt durch moderne ultraschallgesteuerte endoskopische Punktionen der Lymphknoten bei Bronchoskopie und Ösophagoskopie**.**

Prinzipien der Operation

Die Entfernung des Tumors im Gesunden mit ipsilateraler Lymphknotendissektion ist der anzustrebende Eingriff. Ist der Tumor auf einen Lungenlappen begrenzt geschieht dies durch Lobektomie. Bei Lappenüberschreitung muss eine Bilobektomie (rechtsseitig) oder eine Pneumonektomie erfolgen. Letztere ist auch erforderlich wenn der Tumor sehr zentral (Hauptbronchus, Infiltration der A.pulmonalis) sitzt. Wächst der Tumor aus dem rechten Oberlappenbronchus auf den Hauptbronchus kann eventuell der Mittel- und Unterlappen an die Trachea reanastomosiert werden (Manschettenresektion).

Die Lymphknoten werden ipsilateral soweit erreichbar vollständig reseziert. Das sogenannte Lymphknotensampling mit Entnahme von lediglich makroskopisch auffällig erscheinenden Lymphknoten ist nicht ausreichend.

Erweiterte Resektionen: Bei Infiltration der Umgebung (z.B. Pleura parietalis, Brustwand, Pericard, linker Vorhof) müssen durch Resektion diese anatomischen Strukturen im Gesunden mitentfernt werden. Bei Infiltration der Aorta, Wirbelkörper und Hauptcarina muss im Einzelfall entschieden werden ob der Patient einer Operation (primär od. sekundär) zugeführt werden kann. Ein exaktes Lymphknotenstaging ist dabei Voraussetzung.

Die Infiltration der Brustwand stellt kein Problem dar, da es zur Stabilisierung gute Materialien gibt (Vicrylnetze bzw. Goretexmembran).

Perioperative Letalität

Die Krankenhausletalität liegt nach Lobektomie bei ca. 2%, nach Pneumonektomie um die 7%.

Prognose

Der wichtigste prognostische Faktor für das Langzeitüberleben ist die Radikalität der Resektion. Daneben ist das Tumorstadium entscheidend. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium I ca. 60%, Stadium II ca. 40 %, Stadium IIIa ca.20%, Stadium IIIb ca. 10%.

Literatur

1. AWMF-Online-.Leitlinien-Register: Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Letzte Überarbeitung 2004

2. Ginsberg et al: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg; 1983;86:654-8

3. Harpole et al: Prognostic models of thirty day mortalitiy and morbidity after major pulmonary resections. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:969-979

4. Machtay et al: Two commonly used neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced stage III non-small cell lung carcinoma: Longterm results and associations with pathologic response.
J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:108-113

5. Rosell et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer.
N Engl J Med 1994; 330:153-158

6. Roth et al : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer.
J Natl Cancer Inst 1994; 86:673-680

7. Wada et al: Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer.
J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:70-73

8. Wertzel et al: Results after Surgery in Stage I Bronchogenic Carcinoma.
Thorac. Cardiovasc. Surg 1998; 46:365-369

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. H. Wertzel
Lungenklinik Lostau, Abteilung Thoraxchirurgie
Tel.: 039222/8-1220
Fax: 039222/8-1223
e-mail: Dr.Werztel@Lungenklinik-Lostau.de

Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

W.-R. Guschall

Abt. Pneumologie II / Onkologie, Lungenklinik Lostau

In Deutschland wird jährlich bei ca. 40.000 Personen ein Bronchialkarzinom neu diagnostiziert. Im gleichen Zeitraum versterben etwa 36.000 Patienten an dem Tumor. Die Mortalität beträgt 40/100.000 Einwohner mit steigender Tendenz für den weiblichen Bevölkerungsanteil.

4/5 der diagnostizierten Bronchialkarzinome sind nichtkleinzellige Tumoren: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Großzellige Karzinome. Sie unterscheiden sich vom Kleinzelligen Bronchialkarzinom in erster Linie durch ihre etwas geringere Proliferationsrate, wodurch Chemo- und Strahlensensibilität beeinflusst werden.

Die lokale Operabilität des Bronchialkarzinoms definiert sich über das TNM-System: absolut inoperabel sind Tumoren in den Stadien IV (M1) und IIIB (T4; N3), eingeschränkt operabel ist das Stadium IIIA (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ipsilateraler Lymphknotenmetastasen). Die funktionelle Operabilität wird bestimmt von der Lungenfunktion, den internistischen Begleiterkrankungen und letztlich vom Allgemeinzustand des Patienten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich nur 20 bis 25 % der Patienten in einem Tumorstadium, das eine kurative Therapie (Operation) ermöglicht (Stadien IA – IIB). Hinzu kommt ein weiteres Fünftel im Stadium IIIA mit einem Anteil von ca. 50 % R0-resizierbarer Patienten[1].

Tabelle 1: Klinisches Tumorstadium (UICC 1997, 5. Auflage)

Stadium	San Diego, Ca[2] (n=5221)	Thoraxklinik Heidelberg[1] (n=3951)	Lungenklinik Lostau[3] (n=2730)
I	35,9 %	13,1 %	15,7 %
II	7,4 %	12,4 %	4,4 %
IIIA	9,8 %	21,7 %	18,4 %
IIIB	19,7 %	28,1 %	24,8 %
IV	27,3 %	24,7 %	36,7 %

Die zytostatische Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms umfasst vier Indikationsgebiete:

- Palliative Chemotherapie des metastasierten Tumors
- Adjuvante (postoperative) Chemotherapie
- Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie
- Chemo-Radiotherapie des inoperablen, nichtmetastasierten Tumors

Die zytostatische Therapie des metastasierten Bronchialkarzinoms kann die Lebensqualität positiv beeinflussen, tumorbedingte Symptome verringern und die Überlebenszeit der Patienten verlängern[4]. Eine Vielzahl von randomisierten Studien und Metaanalysen belegen die signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie mit zwei Medikamenten gegenüber der ausschließlich symptomorientierten Behandlung. In Therapieprotokollen sind platinhaltige Medikamente mit „neuen“, seit Beginn der 90iger Jahre des 20. Jh. entwickelten Zytostatika, zu kombinieren[5-6]. Im Mittel werden Ansprechraten von 15 bis 30 % mit einem medianen Überleben zwischen 8 und 11 Monaten erreicht. Die Ein-Jahres-Überlebensrate ist in der Größenordnung von 35 bis 45 % anzusiedeln. Als therapielimitierend sind hämatologische Toxizitäten zu beachten: Grad 4-Neutropenie 40-60%, Grad 4-Thrombozytopenie bis 30%. Die Gesamttoxizitäten (Grad 3 und 4) variieren erheblich; mit einem Anteil von bis zu 70 % ist insbesondere bei Cisplatin-haltigen Chemotherapiekombinationen zu rechnen. Der Ersatz von Cisplatin durch Carboplatin wirkt sich positiv auf das Toxizitätsprofil der Therapieregime aus, ohne negativen Einfluss auf die erzielten Remissionsraten und das Überleben der Patienten[7-8].
Zahlreiche Phase-II-Studien haben zeigen können, dass nach dem Versagen der Erstbehandlung oder bei einem Tumorprogress ein Teil der Patienten von einer Second-Line-Therapie profitieren[9]. Durch Monotherapien mit Docetaxel oder Pemetrexed werden Remissionsraten um 9 % und ein medianes Überleben von 7,9 bis 8,3 Monaten erreicht. Das Toxizitätsprofil von Pemetrexed ist dabei dem von Docetaxel überlegen[10].

Der postoperative (adjuvante) Einsatz von Zytostatika in den Stadien IB bis IIIA führt jüngsten Studien zufolge zu einem signifikanten Überlebensvorteil[11-13]. In einer prospektiven randomisierten Studie[13], die insgesamt 840 Patienten einschloss, wurde die adjuvante Therapie mit Vinorelbin und Cisplatin gegen die alleinige Operation geprüft. Für alle Tumorstadien (IB bis IIIA) ergab sich ein signifikanter Unterschied (p=0,002) im medianen Überleben: 43,8 Monate (Operation) versus 65,8 Monate (Operation + Chemotherapie). Ein deutlicher Vorteil für

die adjuvant behandelten Patienten ergibt sich auch im Langzeitüberleben mit 5-Jahres- und 7-Jahres-Überlebensraten von 42,6 vs. 51,2 % bzw. 36,8 vs. 45,2 %. Während sich die Ergebnisse des Gesamtkollektives in der Subgruppenanalyse in den Tumorstadien II und IIIA wiederspiegelten, konnte ein Vorteil für Patienten im Stadium IB nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber zeigten STRAUSS et al., 2004, dass auch im Stadium IB eine Verbesserung der Ergebnisse des Langzeitüberlebens durch eine postoperative Chemotherapie zu erreichen ist.

Tabelle 2: Operation vs. platinbasierte adjuvante Chemotherapie

Autor	Stadium	Patientenzahl	Signifikanz
Rosell, 2005	IB – IIIA	840	P = 0,01
Winton, 2004	IB – II	482	P = 0,01
Strauss, 2004	IB	344	P = 0,03
Scagliotti, 2003	I – IIIA	1209	n. s.
Waller, 2003	I – IIIA	381	n. s.
Le Chevalier, 2003	I – IIIA	1867	P = 0,03

Die Prognose operierter Patienten im Stadium IIIA ist unbefriedigend; nur ca. ¼ der Patienten überleben die Operation vier oder fünf Jahre[1], wobei das Auftreten von Fernmetastasen die häufigste Ursache für einen Tumorprogress sind. Die Induktions- oder neoadjuvante Chemotherapie verfolgt zum einen das Ziel, die Operabilität des lokal fortgeschrittenen Tumors zu erleichtern, zum anderen liegt ihr theoretischer Ansatz in der Kontrolle des in diesem Stadium als systemische Erkrankung anzusehenden Tumors. Größere randomisierte Studien liegen mit unterschiedlichen Ergebnissen aus den 90iger Jahren des vorigen Jahrhunderts vor[14-17]. Die eingesetzten Chemotherapieprotokolle und die Studiendesigns gestatten es derzeit noch nicht, die neoadjuvante Chemotherapie außerhalb von Studienprotokollen einzusetzen. Jüngste Untersuchungen zeigen zwar die deutliche Überlegenheit von multimodalen Therapiekonzepten, die eine Operation im Stadium IIIA einschließen, gleichzeitig ist bei einem neoadjuvanten Konzept auch mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate – insbesondere nach einer Pneumonektomie – zu rechnen[18].

Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie hat die Prognose von Patienten mit einem inoperablen Tumor im Stadium IIIB gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie verbessern können[19-20]. Im Median wird das Überleben um ca. zwei Monate verlängert, mit einer 3-Jahres-Überlebensrate zwischen 5 und 10 % ohne und 11 bis 24 % mit Chemotherapie. Gegenwärtig konzentrieren sich die

Studien auf die Optimierung der Strahlentherapie unter Einschluss einer platinhaltigen Chemotherapiekombination. Die mediane Überlebensdauer erreicht dabei Größenordnungen von 12 bis 19 Monaten[21-22].

Literatur:

1 Drings P, Vogt-Moykopf I: Thoraxtumoren. Springer, 1998, 2. Auflage

2 Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717

3 Lungenklinik Lostau: Klinisches Tumorregister.

4 Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909

5 Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four chemotherapy regimes for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92-98

6 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al.: Phase III randomized trial comparing three platinum based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 4285-4291

7 Chan AM, Mao AJ, Wu T et al.: Meta-analysis comparing carboplatin and cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Proc ASCO 2005 #7218

8 Einhorn LH: Carboplatin versus cisplatin in lung cancer. Lung Cancer 2005; 49 (Suppl 2): 32-35

9 Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE: Second-Line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer: a review. J Clin Oncol 2000; 18: 3722-3730

10 Hanna, N, Shepherd FA, Fossella, FV 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: 1589-1597

11 Winton TL, Livingston R, Johnson D et al.: A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer. Proc ASCO 2004 #7018

12 Strauss GM, Hemdon J, Maddaus MA et al.: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and Carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer. Proc ASCO 2004 #7019

13 Rosell R, de Lena M, Carpagnano F et al.: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non small cell lung cancer patients. Lung Cancer 2005; 49 (Suppl 2): 3

14 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. N Engl J Med 1994; 330: 153-158

15 Roth JA, Fossella F, Komaki R et al.: A randomised trial comparing peri-operative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage III non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-680

16 Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM et al.: Randomized trial of neo-adjuvant therapy for lung cancer. Ann Thorac Surg 1992; 53: 992-996

17 Elias AD, Herdon J, Kumar P et al.: A phase III comparison of “”best local-regional therapy” with or without chemotherapy for stage IIIA T2-3 N2 non-small cell lung cancer. Proc ASCO 1997 #1611

18 Rusch V, Albain K, Turrisi A et al.: Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIa(pN2) non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005; 49 (Suppl 2): 14

19 Le Chevalier T, Arriagada, R, Quoix E et al.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 417-423

20 Dillmann RO; Herndon J, Seagren SL et al.: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1210-1215

21 Curran Jr WJ, Scott CB, Bonomi P et al.: Initial report of locally advanced multi-modality protocol : A randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer. Proc ASCO 2001 #1244

22 Huber RM, Schmidt M, Flentje M et al.: Induction chemotherapy and following simultaneous radio / chemotherapy versus induction chemotherapy and radio-therapy alone in inoperable NSCLC (Stage IIIA/IIIB). Proc ASCO 2003 #2501

Korrespondenzadresse:
Dr. med. W.-R. Guschall
Lungenklinik Lostau, Abteilung Pneumologie II, Schwerpunkt Onkologie
Tel.: 039222/ 8-1202
Fax: 039222/ 8-1208
e-mail: Dr.Guschall@Lungenklinik-Lostau.de

Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

R. M. Huber

Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Innenstadt

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms erfordert ein multimodales Vorgehen. Die alleinige Strahlen- oder Chemotherapie, bzw. alleinige operative Verfahren sind meist nicht ausreichend, um befriedigende Langzeitergebnisse zu erzielen. Man strebt daher eine Kombination verschiedener Therapieoptionen an, um das Krankheitsgeschehen möglichst lange zu beherrschen. In diese Patientengruppe fällt knapp ein Drittel aller Patienten mit NSCLC, so dass die Auseinandersetzung mit dieser Fragestellung und insbesondere die stetige Verbesserung bereits vorhandener Therapieoptionen im Rahmen von Studien dringend notwendig ist.

Definitionsgemäß liegt bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC meist ein Stadium IIIB vor, welches bei etwa 20% aller Patienten mit NSCLC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besteht. In die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem NSCLC fallen jedoch auch Patienten im Stadium IIIA (ca. 10 bis 17% aller Patienten mit NSCLC), bei denen aus internistischer Sicht eine Operation nicht mehr durchgeführt werden kann, oder bei denen sich intraoperativ herausstellt, dass der Tumor nicht vollständig entfernt werden kann.
Beim lokal fortgeschrittenen NSCLC handelt es sich trotz fehlender Fernmetastasierung meist um ein initial nicht operables Lungenkarzinom, da der Primärtumor bzw. Lymphknotenbefall aufgrund der lokalen Ausdehnung keine vollständige operative Entfernung erlauben würden oder die Prognose aufgrund der Metastasierung z.B. in mediastinale kontralaterale Lymphknoten durch die Operation nicht wesentlich positiv beeinflusst wird. Dies trifft auch auf Tumoren zu, die große intrathorakale Gefäße, mediastinale Organe, oder die Brustwand infiltrieren und bei denen eine Operation technisch nicht machbar wäre oder ein zu hohes Risiko beinhalten würde. Für die Stadien IIIA bzw. IIIB ergeben sich ohne multimodale Therapieansätze 5-Jahres-Überlebensraten von nur 3 bis 13%.

Therapieziel und Therapieentscheidung

Bei der Entscheidung für das optimale Therapievorgehen spielen neben der Tumorgröße der Allgemeinzustand, das Alter des Patienten und internistische Be-

gleiterkrankungen, insbesondere Lungenerkrankungen und entsprechende Einschränkungen der Lungenfunktion, eine wesentliche Rolle. Ältere Patienten oder Patienten mit schwereren Begleiterkrankungen haben mehr Nebenwirkungen unter kombinierten Therapie-Ansätzen. Durch die Therapie sollte es möglichst zu keiner wesentlichen Verminderung der Lebensqualität bei meist ohnehin schon reduziertem Allgemeinzustand kommen. Ambulante oder teilstationäre Krankenhausaufenthalte vermeiden eine größere Beeinträchtigung des Alltags. Falls nach interdisziplinärer Diskussion im multimodalen Vorgehen nicht die Operation favorisiert wird, besteht in der Regel die Indikation zur Radiochemotherapie.

Kombinierte Radiochemotherapie, sequentiell oder simultan?

Prinzipiell wird beim lokal fortgeschrittenen NSCLC eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie favorisiert. Dies beruht auf den Daten von 2 Meta-Analysen von 1995 [1,2]. Die Kombination aus Radio- und platinhaltiger Chemotherapie zeigt hier einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Radiotherapie bzw. der alleinigen Chemotherapie. Dabei sind ein sequentielles oder ein simultanes Vorgehen, bzw. eine sequentielle und niedrig dosierte simultane Therapie und gegebenenfalls eine Konsolidierungstherapie möglich. Die Zugabe einer platinhaltigen Chemotherapie führte nach einem und zwei Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Todesrate um 24 bzw. 30%, nicht-platinhaltige Kombinationen waren hingegen wenig effektiv. Problematisch bei der Entscheidung für die optimale Vorgehensweise ist jedoch, dass die Mehrzahl der Studien unterschiedliche Patientenpopulationen enthält und daher die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Neben den Patienten im Stadium IIIB wurden teilweise Patienten im Stadium IIIA mit Kontraindikationen für eine Operation in entsprechende Studien eingeschlossen.
Aber auch eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie (CHART) liefert bessere Ergebnisse als die konventionelle alleinige Strahlentherapie [3].

Zwei bereits ältere randomisierte Studien prüften den Ansatz einer Induktionstherapie bzw. einer simultanen Therapie. In der Studie von *Dillman* et al. 1990 [4] wurden 155 Patienten im Stadium IIIA mit T3- und/oder N2-Tumoren entweder nur bestrahlt (60 Gy) oder zusätzlich zur Bestrahlung mit einer Cisplatin-/ Vinblastin-Therapie behandelt. Die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie führte im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu einem signifikanten Anstieg der medianen Überlebenszeit um ca. 4 Monate auf insgesamt 13,8 Monate. Die Überlebensraten nach einem, 2 und 3 Jahren stiegen von 40, 13 und

11% auf 55, 26 und 23% an. Dieser Unterschied blieb auch im Langzeitverlauf bestehen. In der EORTC-Studie von *Schaake-Koning* et al. 1992 [5] wurde überprüft, ob zwei verschiedene Schemata einer simultanen Chemotherapie (30mg/m² Cisplatin wöchentlich oder 6 mg/m² Cisplatin täglich vor der Bestrahlung) verbesserte Ergebnisse erbringen. Die tägliche zusätzliche Cisplatin-Therapie führte bei diesen Patienten, die zu 80% im Stadium IIIA waren, zu einem leichten aber dennoch signifikanten Anstieg der Überlebensraten nach einem, 2 und 3 Jahren um 8, 13 und 14% auf 54, 26 bzw. 16%.
Die RTOG führte eine dreiarmige Studie durch. Beim Vergleich der Standardfraktionierung (2Gy täglich, Gesamtdosis 60Gy) mit der hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlung (1,2 Gy täglich, Gesamtdosis 69,6Gy) erbrachte die fraktionierte Bestrahlung nur einen geringen Überlebensvorteil, lediglich die Radiochemotherapie mit konventioneller Fraktionierung zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil [6]. Des Weiteren scheint die simultane Gabe von voll dosierter Chemotherapie und Radiatio bezüglich des Überlebens nach den Ergebnissen mindestens zweier Studien günstiger zu sein als die Sequenz aus Chemotherapie und Bestrahlung [7, 8]. Durch die gleichzeitige Radiochemotherapie erhöht sich allerdings auch die Toxizität, insbesondere die hämatologische Toxizität.

Alternativ wird daher die Kombination einer Induktionschemotherapie mit einer anschließenden dosisreduzierten Chemotherapie parallel zur Bestrahlung diskutiert. Hierzu wurde bereits eine multizentrische deutsche Studie durchgeführt, wobei die niedrig dosierte wöchentliche Chemotherapie während der Radiatio einen signifikanten Anstieg des progressionsfreien Überlebens von 6,3 auf 11,3 Monate erbrachte (initial Paclitaxel und Carboplatin, dann Paclitaxel parallel zur Bestrahlung, [9]). Hierbei ergibt sich ein wesentlich günstigeres Toxizitätsprofil als bei einer voll dosierten simultanen Therapie.

Bei zu erwartenden Komplikationen (höheres Aller, relevante Begleiterkrankungen) ist daher die Induktionschemotherapie oder die Kombination aus Induktionschemotherapie und niedrig dosierter Chemotherapie während der Strahlentherapie zu diskutieren.

Konsolidierungstherapie nach Radiochemotherapie

Die nordamerikanische Gruppe SWOG konnte in zwei Phase-II-Studien gute Ergebnisse einer Konsolidierungstherapie zeigen, die vor allem bei Konsolidierung mit Docetaxel sehr günstig waren [10]. In Deutschland wurde nach kombinierter

Radiochemotherapie (Docetaxel bzw. Vinorelbin und Cisplatin, 66Gy) der Nutzen dieser zusätzlichen Konsolidierungstherapie mit Docetaxel [11], aber auch Vinorelbin und Cisplatin [12] überprüft. Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zu dieser Fragestellung mit Vinorelbin und Cisplatin wird derzeit in Deutschland durchgeführt.

Insgesamt bleiben bezüglich der Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC noch viele Fragen offen. Ungeklärt sind die optimale Sequenz von Strahlen- und Chemotherapie, die beste Substanz-Kombination, die Art der Fraktionierung der Strahlentherapie und die günstigste Strahlentherapiedosis. Es stellt sich zudem die Frage, ob ältere Patienten bzw. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand von einer Radiochemotherapie profitieren. Deshalb sollten die Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC möglichst im Rahmen von Studien behandelt werden.

Literatur:

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 311:899-909

2. Marino P ea. (1995) Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb NSCLC. Cancer 76: 593-601

3. Saunders MI ea. (1997) Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 350(9072): 161-5.

4. Dillman RO ea. (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. NEJM 323:940-945

5. Schaake-Koning C et al. (1992) Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. NEJM 326:524-530

6. Sause W ea. (2000) Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group.Chest 117:358-364

7. Furuse K ea. (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17:2692-2699

8. Curran W ea. Proc. ASCO 22 (2003)

9. Huber RM ea for the BROCAT-Group. Proc. ASCO 22 (2003), 622

10. Gandara DR ea. (2003) Consolidation Docetaxel after Concurrent Chemoradi therapy in Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 21:2004–2010

11. Huber RM ea. (2004) Concurrent Chemoradiotherapy with Docetaxel-Cisplatin Followed by Docetaxel Consolidation Therapy in Inoperable Stage IIIA/B NSCLC: Updated Results of a Phase I Study. Ann. Oncol. 15:172-173

12. Flentje M ea. Oral Vinorelbine + CDDP and Radiotherapy in Stage III NSCLC patients. Proc. ASCO 2005

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. R. M. Huber
Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Innenstadt, Ziemssenstraße 1, 80336 München
Tel.: 089/5160-2590, Fax: 089/5160-4905
e-Mail: pneumologie@med.uni-muenchen.de

Neue Therapieansätze in der Behandlung des NSCLC

W. Schütte

Klinik für Innere Medizin II, Städtisches Krankenhaus Martha-Maria, Halle-Dölau

In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Therapieansätze in der Behandlung des NSCLC in den Vordergrund gerückt. Dabei ist die Beeinflussung des EGF-Rezeptors als Target für neue Therapieansätze besonders interessant.

Der EGF-Rezeptor wird etwa 50 – 90 % aller Patienten mit Bronchialkarzinom exprimiert. Eine Aktivierung des EGF-Rezeptors führt über die Freisetzung von verschiedensten Mediatoren zur Steigerung der Migration, Proliferation, Adhäsion, Invasion und Angiogenese sowie zur Hemmung der Apoptose. Alle diese beeinflussten Faktoren führen zu einer stärkeren Wachstumstendenz des Tumors. Damit bietet sich eine Hemmung des EGF-Rezeptors als mögliche therapeutische Option in der Tumorbehandlung an. Eine Hemmung des EGF-Rezeptors ist derzeit durch den Antikörper gegen den EGF-Rezeptor Cetuximab möglich und durch Inhibierung des Mediators der Tyrosinkinase die Substanz Erlotinib. Weiterhin kann die durch die Aktivierung des EGF-Rezeptors induzierte Ausschützung von VEGF durch den entsprechenden VEGF-Antikörper in ihrer Wirkung vermindert werden.

Alle diese drei Therapiekonzepte werden derzeit beim Bronchialkarzinom geprüft. In einer kleiner randomisierten Studie von Rosell et al. 2004 ist zu einer Standardchemotherapie von Navelbine und Cisplatin entweder Placebo oder Cetuximab zugegeben worden. In dieser Studie konnte nach 18 und 24 Monaten ein Überlebensvorteil für den Cetuximab-Arm gefunden werden, weshalb derzeit in einer großen randomisierten Studie dieses Therapieprinzip geprüft wird. Ergebnisse liegen derzeit noch nicht vor.

Die Zugaben des Tyrosinkinaseinhibitors zur Chemotherapie wurde in mehreren großen randomisierten Studien geprüft. Dabei konnte kein Überlebensvorteil für die Zugabe des Tyrosinkinaseinhibitors zur Chemotherapie versus Placebo festgestellt werden. Das negative Ergebnis dieser Studien wird entweder auf mögliche falsche Selektionskriterien der Patienten zurückgeführt oder aber das zwischen den Chemotherapeutika und dem Tyrosinkinaseinhibitor Interaktionen bestehen, die die jeweilige Wirksamkeit aufgehoben haben. Die prinzipielle Wirksamkeit von Erlotinib beim NSCLC konnte dann in einer großen randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie von Shepherd et al. 2005 eindeutig belegt werden. Hier wurde 150 mg Tarceva pro Tag versus Placebo geprüft und das

Einjahresüberleben konnte von 22 % auf 31 % signifikant angehoben werden. Damit war die Wirksamkeit dieses Therapieprinzips in der second-line-Situation bei vorbehandelten Patienten eindeutig belegt.

In dieser sogenannten BR-21-Studie konnte auch gezeigt werden, dass nicht nur das Überleben deutlich beeinflusst wurde, sondern auch die Symptome wie Schmerzen, Atemnot und Husten durch die Therapie positiv verändert werden konnten. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass von dieser Therapie Patienten in Perfermance-Status 0 und 1 sowie auch 2 und 3 profitieren. Ebenso profitierten Männer und Frauen sowie jüngere und ältere Patienten und auch Patienten mit verschiedensten Histologien. Ein ganz deutlichen Vorteil im Überleben hatten Nichtraucher, allerdings war auch für Raucher eine positive Beeinflussung gefunden worden. Es zeigt sich, dass weder der Mutationsstatus noch die Proteinexpression des EGF-Rezeptors einen signifikanten prognostischen Einfluss haben. Damit muss man feststellen, dass eine derzeitige Bestimmung nicht sinnvoll ist, da damit keine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

Die dritte Möglichkeit, die Wirkung des EGF-Rezeptors zu beeinflussen, besteht in der Hemmung der induzierten VEGF-Wirkung. Diese ist mit dem Antikörper gegen VEGF, Bevacizumab zu erreichen. In einer randomisierten Phase-II-/-III-Studie konnte Sandler 2005 zeigen, dass die Zugabe des VEGF-Antikörper zu einer Standardchemotherapie von Carboplatin und Taxol versus Placebo das mediane Überleben von 10,2 auf 12,5 Monate signifikant erhöht. In dieser Studie waren Patienten mit Plattenepithelkarzinom und zentralen Tumoren ausgeschlossen worden. Diese deutliche Steigerung des Überlebensvorteils lässt vermuten, dass mit dem VEFG-Antikörper Bevacizumab beim Bronchialkarzinom in der Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht eine deutliche therapeutische Chance besteht.

In einer kleinen Phase-II-Studie von Herbst et al. 2005 wurde geprüft, ob eine Kombination der skizzierten Targettherapeutika zu einer Wirkverstärkung führt. In dieser Studie wurde der EGF-Rezeptor-Inhibitor Erlotinib und der VEFG-Antikörper Bevacizumab kombiniert vorbehandelten Patienten appliziert. Auch hier wurden Patienen mit Plattenepithelkarzinom ausgeschlossen. In dieser kleinen Phase-II-Studie konnte ein medianes Überleben von 12,6 Monaten und ein Einjahresüberleben von 54,2 % festgestellt werden. Diese Daten liegen weit über den in dieser Situation zu erwartenden Ergebnissen, weshalb auch hier möglicherweise ein hochinteressanter Therapieansatz für Patienten mit Bronchialkarzinom besteht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mit den Targettherapeutika, die den EGF-Rezeptor hemmen und seine Wirkung inhibieren, eine wirksame Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten beim NSCLC besteht. Die entsprechenden Therapeutika können als Zugabe zur Chemotherapie sowie auch als alleinige Therapie wirksam sein. Weitere Untersuchungen müssen klären, inwieweit sie in entsprechende Therapieschemata involviert werden müssen.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. W. Schütte
Klinik für Innere Medizin II
Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH
Röntgenstr. 1; 06120 Halle
Tel. 0345/5591440
e-mail: wolfgang.schuette@medizin.nuni-halle.de