

Nicht kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC)

Lungenkrebstherapie vor dem Wendepunkt

Rasche Fortschritte in der Diagnostik und bei der multidisziplinären Behandlung des NSCLC, insbesondere bei den molekularen Therapien, setzen einen Wendepunkt in der breiten klinischen Anwendung: Die Onkologie ist dabei, ihr neues, auf molekularen Tumormarkern basierendes, individuelles Therapiekonzept europaweit zu implementieren und weiterzuentwickeln.

«Wir sind dabei, Patientengruppen zu identifizieren, die sehr wahrscheinlich auf bestimmte molekulare Therapien ansprechen, und solche, die sich für gewisse Behandlungsoptionen nicht eignen», erklärte Prof. Rolf Stahel, Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, die Bestrebungen der ESMO auf der einführenden Medienkonferenz des Kongresses. Der Onkologe betonte, dass das auf der Tumorbiologie basierende Management nicht nur in spezialisierten Zentren, sondern jetzt auch in Allgemeinspitälern angewandt werden müsse, damit alle Lungenkrebspatienten von den Fortschritten profitieren.

Wichtige Aufgabe: Mutationstest optimieren

Die neue, personalisierte NSCLC-Therapie ist mit Überlebensvorteilen und geringeren Nebenwirkungen verbunden als herkömmliche Behandlungen und gemäss Prof. Robert Pirker, Wien, darüber hinaus auch kosteneffizient.

Ein Beispiel sei die zielgerichtete Therapie mit Gefitinib oder Erlotinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumor, die sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens der herkömmlichen Chemotherapie als überlegen herausgestellt hat. Voraussetzung für die Indikation von Gefitinib respektive Erlotinib ist, dass beim Patienten aktivierende Mutationen der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase im Tumor klar nachgewiesen sind. Für diese Indikation erfolgte für Gefitinib 2009 die EU-Zulassung in Europa, in der Schweiz ist das Medikament noch nicht zugelassen. Für Erlotinib erfolgte die Zulassung bereits 2005.



Genf – Tagungsort der diesjährigen European Lung Cancer Conference (ELCC), an der rund 1650 Lungenkrebsexperten teilnahmen. Die ELCC ist eine gemeinsame Initiative der European Society of Medical Oncology (ESMO) und der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

Untersuchungsmethoden

Die erforderliche Molekularanalyse des Tumormaterials, das aus Biopsien gewonnen wird, erfordere ein verändertes diagnostisches Prozedere mit enger Kooperation zwischen Pneumologen, Pathologen, Biologen und Onkologen, so Pirker. Für eine standardisierte Mutationsanalyse des Tumorgewebes in Europa müssten noch einige Hindernisse überwunden werden, zu denen die Optimierung des Testverfahrens selbst und die Ausbildung der Untersucher sowie

die generelle Kostengutsprache der Versicherungen gehören.

Pirker stellte die Untersuchung (1) eines multidisziplinären europäischen Workshops vor, die darauf abzielt, das routinemässige EGFR-Mutationstestverfahren aus Tumorbiopsien zu vereinheitlichen und zu optimieren. Zu den resultierenden Empfehlungen gehört, dass die Entscheidung für den Test der behandelnde Arzt trifft, dies gilt grundsätzlich bei allen NSCLC-Patienten. Das Ergebnis sollte innerhalb von 7 Arbeitstagen vorliegen.

Mit dem Ziel, die Ansprechbarkeit einer Therapie mit Erlotinib vorherzusagen, analysierten Prof. David Carbone, Nashville/Tennessee, und Kollegen Blutproben von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, welche an der NCIC-CTG-BR.21-Studie teilgenommen hatten. Die Studie hatte unter Erlotinib ein verbessertes Überleben im Vergleich zu Placebo gezeigt. In der neuen Untersuchung (2) forschten die Wissenschaftler nach spezifischen Proteomikprofilen bei Patienten unter Erlotinib respektive Placebo. Mit dem Serumtest gelang es sehr gut, den Proteomikstatus der Patienten als Marker herauszufiltern, der mit der Ansprechbarkeit des Tyrosinkinasehemmers einhergeht.

Zoledronat bei metastasiertem Lungenkrebs

Knochenmetastasen sind häufige Metastasen bei Lungenkrebspatienten. Weil es sich oft um Frühstadien handelt, sind sie häufig asymptomatisch und nicht diagnostiziert, erklärte Dr. Rossella Calderone, Mailand/Italien. Die gegenwärtig geschätzte Häufigkeit von zirka 40% liege vermutlich höher. Bei Lungenkrebspatienten wird Zoledronat bisher meist zur Behandlung hoher Kalziumspiegel verwendet, bei Brustkrebspatientinnen dagegen sehr häufig zur Prävention und Behandlung von Knochenmetastasen.

Calderone untersuchte mit Kollegen in London retrospektiv 114 Lungenkrebspatienten im Stadium IV, deren Tumor in die Knochen metastasiert war: 49 Patienten

ten erhielten das Bisphosphonat, 75 nicht, alle standen unter Standardchemotherapie (3). Es zeigte sich, dass die Patienten in der Studiengruppe im Mittel noch 34 Wochen lebten und in der Kontrollgruppe nur 19 Wochen. Das verbesserte Gesamtüberleben sei entweder darauf zurückzuführen, dass Zoledronsäure die Wirkung der Chemotherapie verstärkte oder dass die Behandlung der Metastasen lebensverlängernd wirke, kommentierte die Studienleiterin. Ihrer Ansicht nach sollten alle Lungenkrebspatienten auf Knochenmetastasen gescreent werden; ferner sollte die Interaktion zwischen Zoledronat und Chemotherapie genau studiert werden.

Radiotherapeutische Optimierungen

Eine neue Metaanalyse (4) zeigte, dass sowohl Patienten mit nicht kleinzelligem (NSCLC) als auch mit kleinzelligem (SCLC) Lungenkrebs ein längeres Gesamtüberleben erreichen, wenn sie mit hyperfraktionierter oder akzelerierter Radiotherapie behandelt werden. Der Nutzen einer häufigeren oder der über eine kürzere Zeitspanne verabreichten Strahlenbehandlung war Thema zahlreicher randomisierter Studien mit bisher widersprüchlichen Resultaten.

Besseres Überleben: hyperfraktioniert oder akzeleriert

Dr. Cecile Le Pechoux und Kollegen, Villejuif/Frankreich, analysierten 10 Studien, welche 2279 NSCLC-Patienten ohne Metastasen einschlossen. Sie fanden 8 Studien, in denen eine modifizierte Fraktionierung der Radiotherapie das Gesamtüberleben (OS) der NSCLC-Patienten

verbesserte: Nach 5 Jahren lebten im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie (absolutes Benefit 3% im Fünf-Jahres-Überleben) 3% mehr Patienten. Der Unterschied ist vergleichbar mit weiteren Metaanalysen bei NSCLC. Bei dem wesentlich selteneren SCLC wurden ähnliche Ergebnisse gefunden, mit allerdings nicht signifikanten Unterschieden zur Standardstrahlenbehandlung aufgrund der kleineren Fallzahlen.

Die neueste Metaanalyse zur Untersuchung der optimalen Radio- und Chemotherapiekombination bei NSCLC ergab, dass eine gleichzeitige Behandlung der sequenziellen Radiochemotherapie überlegen ist; dies mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 15,1 versus 10,6%. Beste Resultate zeigten sich in randomisierten Studien bei SCLC-Patienten mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20 bis 25%.

Zielgerichtete, präzise, dosiserhöhte Radiotherapie

Ein neues System zur Präzisierung der Zielrichtung der Strahlentherapie – ExacTrac SV – mittels gleichzeitig aufgenommener Röntgenbilder testeten französische Radioonkologen aus Lyon/Frankreich: Hiermit konnte die Strahlendosis erhöht und gleichzeitig das gesunde Nachbargewebe geschont werden (5).

Neue Radiochemotherapie mit Pemetrexed

Vielversprechende Resultate lieferte eine Phase-I-Studie (6), in der eine neue, simultane Gabe von hoch dosiertem Pemetrexed sowie Cisplatin- plus Strahlentherapie untersucht wurde: Laut Studienleiterin Prof. Françoise Mornex,

Lyon, war die Behandlung bei den NSCLC-Patienten mit Stadium III meist gut verträglich, und die Wirksamkeit der Strahlenbehandlung wurde erhöht. «Pemetrexed in Dosen von anfangs 400 mg/m², dann eskaliert auf 500 mg/m² bis 600 mg/m² wurde in dieser Kombination gut vertragen. Dies ist wichtig, denn meist muss bei Radiochemotherapien die Medikamentendosis wegen exzessiver Toxizität der Kombination herabgesetzt werden, was wiederum die Antitumorstoffwirkung verringert», erklärte Mornex. Mit der neuen Pemetrexedkombination laufen bereits mehrere, vielversprechende Studien. ▲

Bärbel Hirrlé

Interessenkonflikte: keine.

Referenzen:

1. Pirker, R. et al. (The European EGFR Workshop Group): EGFR mutation testing in NSCLC: clinical recommendations. Abstract 2010.
2. Carbone, DP et al.: Serum proteomic prediction of outcomes in advanced NSCLC patients treated with erlotinib/placebo in the NCIC clinical trial Group BR.21 trial. Abstract 2030.
3. Calderone, RG et al.: Use of zoledronic acid in lung cancer. Abstract 253P.
4. Le Pechoux, C et al.: Accelerated or hyperfractionated radiotherapy versus conventional RT in NSCLC. Abstract 1850.
5. Mornex, F et al.: The exactrac Snap verification, a new tool for ensuring the quality control for stereotactic body radiation therapy. Abstract 2810.
6. Mornex, F et al.: Pemetrexed and Cisplatin in concurrent combination with high doses of thoracic radiation after induction chemotherapy in patients with locally advanced NSCLC: a phase I-study. Abstract 1840.