

Aggressiv, rasch metastasierend, schnell therapieresistent

# Update Small Cell Lung Cancer

Während beim NSCLC grosse Fortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, ist ein solcher Erfolg beim stark Tabak-assoziierten SCLC bisher ausgeblieben. Sämtliche neu getesteten Medikamente zeigten keinen zusätzlichen Nutzen. Hierzu wird die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern von grundlegender Bedeutung sein.



**Bien que de grands progrès ont été réalisés dans le NSCLC par des thérapies ciblées, un tel succès a échoué jusqu'à présent dans le SCLC fortement lié au tabagisme. Tous les nouveaux médicaments testés n'ont montré aucun avantage supplémentaire. Pour ce faire, l'identification de biomarqueurs prédictifs seront d'une importance fondamentale.**

Das Kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) macht 10–15% der Bronchialkarzinome aus, wobei dieser Anteil in den letzten 20 Jahren abgenommen hat (1). Dieser Trend ist auf den Rückgang des Raucheranteils in der Bevölkerung, den Wechsel auf low tar-Filterzigaretten sowie auf Änderungen in der histopathologischen Klassifikation zurückzuführen. Die letztmals 1989 angepasste Stadien-Einteilung erfuhr kürzlich mit der 7. Ausgabe der UICC eine weitere Verfeinerung und sollte nun analog zu Patienten mit Nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angewendet werden.

Die Erkrankung zeigt in der Regel ein aggressives Wachstum mit rascher Metastasierung und schnellem Ansprechen auf eine

Chemotherapie oder Radiotherapie. Charakteristisch sind die rasche Entwicklung einer Therapieresistenz, die geringe Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie und die insgesamt schlechte Prognose. Während nur 1% der Patienten mit extensive disease (ED) 5 Jahre überleben, sind es bei limited disease (LD) zirka 20%.

Seit fast drei Jahrzehnten stellt eine Platin-basierte Kombinationstherapie den Behandlungsstandard dar. Weitere Verbesserungen im Gesamtüberleben wurden in diesem Zeitraum nur durch die Radiotherapie erzielt. Im Folgenden wird eine Übersicht über die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten sowie zukünftige Entwicklungen gegeben.

## Limited disease

Nur ungefähr ein Drittel der Patienten mit SCLC fallen in die Kategorie «limited disease». In den 90er Jahren zeigten zwei Metaanalysen, dass die Gesamtüberlebensraten durch den zusätzlichen Einsatz einer thorakalen Radiotherapie zur Chemotherapie verbessert werden können (2, 3). Bezüglich Timing zeigten Metaanalysen von sieben randomisierten Studien einen Überlebensvorteil eines frühen konkomittierenden Einsatzes der thorakalen Radiotherapie im Vergleich zu einem späteren Einsatz nach 30 Tagen beziehungsweise neun Wochen nach Chemotherapiebeginn (4). Obwohl die besten 5-Jahresüberlebensraten mit hypofraktionierter, d.h. 2x täglicher konkomittierender Radiotherapie bis 45 Gy erzielt wurden (26% vs. 16%,  $p=0.04$ ), ist dieses Regime bisher aus Toxizitäts- und Praktikabilitätsgründen nur von wenigen Zentren als Standard aufgenommen worden (5).

Die optimale Gesamtradiotherapiedosis sowie Fraktionierung ist zurzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung. Patienten in kompletter Remission (gemäss Röntgenthorax-Untersuchung) wird zurzeit eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung angeboten, womit das 3-Jahresüberleben um 5,4 % verbessert wird und die Inzidenz von Hirnmetastasen um fast 50% gesenkt werden kann (5). Die meist verwendete Kombinationstherapie ist Cisplatin/Etoposide, da diese den Vorteil hat, dass auch in Kombination mit Radiotherapie in der Regel keine Dosisreduktion notwendig ist.

Der Stellenwert eines chirurgischen Eingriffs ist nicht klar definiert. Retrospektive, ältere Serien mit Patienten im Stadium I und II, auch als «very limited disease» bezeichnet, sind wegen Selektionsbias und ungenügendem Staging mit Vorsicht zu interpretieren. Neuere Studien beim Stadium I in Kombination mit Chemotherapie beschrieben jedoch 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 86%, so-



Dr. med.  
Martin Früh  
St. Gallen



Foto: Sebastian Kaulitzki - Fotolia

Das Bronchialkarzinom zeigt in der Regel ein aggressives Wachstum mit rascher Metastasierung

dass in diesen seltenen Situationen (<5% der SCLC) durchaus eine chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden kann.

### Extensive disease

Eine platin-basierte Kombinationstherapie ist als Standard etabliert. Verschiedene Metaanalysen, welche die Superiorität von Cisplatin-basierten Regimen im Vergleich zu anderen Chemotherapie-Kombinationen nachzuweisen versuchten, führten zu unterschiedlichen Resultaten. Eine wichtige Metaanalyse mit 36 Studien verglich Etoposide und/oder Cisplatin-haltige Regime mit Kombinationen ohne diese Substanzen und zeigte einen Überlebensvorteil mit Etoposide alleine oder in Kombination mit Cisplatin (6). Entsprechend wird in den westlichen Ländern die Etoposide/Platinum-Kombination als Standard- bzw. Referenztherapie in Studien verwendet. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigte zudem eine fehlende Inferiorität von Irinotecan/Platinum im Vergleich zu Etoposide/Platinum, womit diese Kombination eine Behandlungsalternative darstellt (7).

Trotz oftmals rascher Tumorprogression nach Sistieren der Erstlinientherapie, konnte bisher kein zusätzlicher Nutzen von einer Fortsetzung der Therapie über mehr als sechs Chemotherapiezyklen gezeigt werden. Im Falle einer Tumorprogression werden drei Kategorien in Bezug auf das Ansprechen auf die Erstlinientherapie beziehungsweise die Ansprechdauer unterschieden: Bei einer «sensitiven» Progression dauert das initiale Tumoransprechen >90 Tage, bei einer «resistenten» Erkrankung <90 Tage nach Therapieabschluss an. «Refraktär» bezieht sich auf Tumoren, welche entweder nie angesprochen haben oder unter der Erstlinientherapie progredient waren.

Während bei sensitiver Erkrankung häufig eine Wiederbehandlung mit dem ersten Regime versucht werden kann, wird bei Patienten mit resistenter Erkrankung (Progression innert >45 Tagen) aufgrund der Resultate von drei Phase-III-Studien Topotecan (oral oder i.v.) eingesetzt.

### Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit ED?

Die einzige «positive» Studie in den letzten Jahren untersuchte den Stellenwert einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit ED. Die Studiengruppe der EORTC zeigte, dass bei Patienten, welche auf eine Erstlinientherapie angesprochen haben, die Inzidenz von symptomatischen Hirnmetastasen (= primärer Endpunkt), nach einem Jahr signifikant von 40,4 auf 14,6% gesenkt werden konnte. Etwas überraschend waren auch sekundäre Endpunkte, nämlich das mediane Überleben und das 1-Jahres-Überleben (5,4 vs 6,7 Monate und 27,1 vs. 13,3%), in der Radiotherapiegruppe signifikant besser (8).

Obwohl verschiedene Faktoren, wie das Fehlen einer systematischen Bildgebung des Kopfes vor Studieneinschluss oder die fehlende Verbesserung der Lebensqualität durch die Radiotherapie, kritisiert wurden, führten diese Ergebnisse in den meisten Zentren zur Aufnahme der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung in den Behandlungsalgorithmus.

Bei Patienten mit refraktärer Erkrankung gibt es keine Standardbehandlung. Medikamente mit Aktivität in dieser prognostisch ungünstigen Gruppe sind Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Ifosfamide, Gemcitabine, Amrubicin und orale Etoposide (falls nicht bereits eingesetzt).

### Aussichten

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist eine molekular sehr heterogene Erkrankung, welcher die Dysregulation verschiedenster Aktivierungswege ätiologisch zugrunde liegt. Während beim NSCLC innerhalb weniger Jahre zahlreiche Fortschritte durch zielgerichtete Therapie erfolgt sind, ist dieser Erfolg bei dieser stark Tabak-assoziierten Erkrankung bisher ausgeblieben. Sämtliche neuen beim SCLC getesteten Medikamente zeigten keinen zusätzlichen Nutzen. Obwohl das kleinzellige Bronchialkarzinom ein hoch vaskularisierter Tumor ist, sind Studien mit Bevacizumab, Cediranib, Vandetanib, Sorafenib und Thalidomide negativ ausgefallen. Zurzeit werden weitere Medikamente, welche gegen die Tumorblutgefäßversorgung gerichtet sind, geprüft.

Hierzu gehören NGR-hTNE, Sunitinib und ASA404, dessen Wirkungsmechanismus unbekannt ist. Letztere Substanz wird in der Schweiz im Rahmen der SAKK 15/08-Studie in Kombination mit einer Erstlinienchemotherapie geprüft. Verschiedene Aktivierungswege spielen beim SCLC eine wichtige Rolle: Von grossem Interesse sind zurzeit die Inhibition von Bcl-2, Src, IGF-1 R, Histone Deacetylase, Hedgehog-Aktivierungsweg sowie immunbasierte Therapien. Amrubicin besitzt eine kombinierte Aktivität eines Anthrazyklins und eines Topoisomerase II-Hemmers und zeigte hohe Ansprechraten in Phase-II-Studien. Die Substanz wird aktuell in Phase-III-Studien untersucht und könnte zu einer Verbesserung der systemischen Therapiemöglichkeiten führen. Für bedeutende Fortschritte in der Therapie dieser Erkrankung wird die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern von grundlegender Bedeutung sein.

#### Dr. med. Martin Früh

Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
Rorschacher Strasse 95  
9007 St. Gallen  
Martin.frueh@kssg.ch

#### Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Für die Stadien Einteilung beim SCLC sollte die 7. Ausgabe der UICC analog zum Nicht-NSCLC verwendet werden.
- ◆ Bei LD-Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte zur Chemotherapie der frühe konkommittierende Einsatz einer thorakalen Radiotherapie angestrebt werden.
- ◆ Bei ED-Patienten stellt eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie, in der Regel Platin/Etoposide, die Standardtherapie dar. Neue zielgerichtete Medikamente haben bisher nicht zur Verbesserung der Resultate geführt.
- ◆ Die Wahl der Zweitlinientherapie hängt vom initialen Tumoransprechen bzw. der Ansprechdauer ab. Die Ansprechraten in der zweiten Linie sind niedrig (10–20%).
- ◆ Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung sollte auch bei ED-Patienten im Falle eines Tumoransprechens erwogen werden.

**Literatur:**

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539–44.
2. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890–5.
3. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618–24.
4. Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461–73.
5. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
6. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. European Lung Cancer Working Party (ELCWP). *Lung Cancer* 2000;30:23–36.
7. Jiang J, Liang X, Zhou X et al. Meta-Analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5: 867–873.
8. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78–84.