

# WISSEN AKTUELL

Symposium Bronchuskarzinom

## Immer zielgerichtetere Therapien

**Die rasch wachsenden Erkenntnisse über die molekulare Krankheitsentstehung und die Entwicklung zielgerichteter Therapiestrategien führen bei vielen Krebserkrankungen dazu, dass Diagnostik, Therapiemöglichkeiten, das Überleben und die Lebensqualität verbessert werden können. Für Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom der Lunge hat die Ära der personalisierten Therapie ebenfalls bereits begonnen.**

Neue onkologische Therapien richten sich häufig nach der zugrundeliegenden Genetik oder nach besonderen Proteinexpressionen von Tumoren. Auch beim Lungenkrebs sind mittlerweile zahlreiche Mutationen bekannt, so dass sich immer mehr therapeutische Optionen eröffnen (s. Abb.). Im Symposium Lungenkarzinom bemerkte der Vorsitzende Prof. Miklos Pless, Winterthur, dass die Entwicklung dahin gehe, dass sehr selektionierte Gruppen von Patienten immer bessere Therapien bekommen können. Zum Beispiel profitieren Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), bei denen EGF-Rezeptor-Mutationen vorliegen, von einer Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase Inhibitor (EGFR-TKI). Für eine kleine Untergruppe von NSCLC-Patienten dürften demnächst ALK-Inhibitoren zugelassen werden.

### PET-Diagnostik

Wird, was heute eine Computertomographie, in Zukunft die Positronenemissionstomographie PET? Kann das PET helfen, wenn es um die Vorhersage der Wirksamkeit einer Therapie beim Bronchialkarzinom geht? Dr. Thomas Zander, Köln, nutzte die Gelegenheit, für einen breiteren Einsatz des PET als interessantes Diagnostikum und für weitere Studien zu werben. Die Glukoseaufnahme vor und nach adjuvanter Therapie zeige Veränderungen auf und habe auch einen gewissen Prädiktionswert gezeigt, führte er aus. Es gebe eine Fülle von Daten, die alle praktisch dasselbe zeigen:

- ▶ FDG-PET nach 2–3 Zyklen Chemotherapie sagt klinischen Erfolg voraus.
- ▶ FDG-PET nach 7–14 Tagen Erlotinib sagt klinischen Erfolg voraus.
- ▶ Sequenzielle PETS können auch multizentrisch durchgeführt werden.

Trotz dieser Fülle an Daten, betonte Zander, stehe der Nachweis der klinischen Relevanz in Form von randomisierten Phase III Studien aus.

### Krokodil im Sumpf

Die multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms gibt Anlass zu vielen Diskussionen. Mit der Fragestellung „Ist ein NSCLC Stadium III eine heilbare Krankheit?“ fühlte sich Prof. Dr. med. Daniel Betticher, Kantonsspital Fribourg, wie in einem Sumpfbereich, in dem jederzeit Krokodile zuschnappen können. Der Grund: Beim lokal fortgeschrittenen Bronchuskarzinom Stadium IIIA3 gelte, dass die Ergebnisse mit Heilungsraten von nur 30% Heilungen nach wie vor schlecht seien. Um das klinische Protokoll zu verbessern, seien alle Disziplinen gefordert. Prof. Betticher ging fünf Fragen durch:

1. Rolle der Chirurgie: Sollen wir operieren, wenn ja, wann und wie? Antwort: Die chirurgisch radikale Resektion ist die beste Voraussetzung für eine Heilung. Die Daten aus der Intergroup Studie haben gezeigt, dass die Patienten mit einer Lobektomie ein besseres Überleben haben als mit Chemo-Radiotherapie.
2. Rolle der Radiotherapie: Eine Radiotherapie vor der Operation verschlechtert die Prognose. Da es immer neue Techniken und Möglichkeiten gibt, sei das keine endgültige Antwort.
3. Rolle der Chemotherapie: Grosse Bedeutung in Kombination mit der Chirurgie, senkt das Risiko eines Lokalrezidivs. Downstaging kann erreicht werden, je mehr Nekrose und Fibrose, desto geringer

wird das Sterberisiko. Wichtig auch dass bei einer neoadjuvanten Chemotherapie die Compliance besser ist.

4. Rolle der zielgerichteten Substanzen: Ausserhalb von Studien sieht Prof. Betticher noch keinen Platz für die neuen Optionen. Es gebe aber sowohl mit Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab usw. interessante Kandidaten in Studien (z.B. SAKK 16/08).
5. Die Patientenselektion mit dem Ziel einer R0-Resektion bzw. der Ausschluss von Patienten mit einer progressiven Erkrankung von einer Operation sei ein vorrangiges Ziel, um die Ergebnisse zu verbessern.

Auf die Frage: „Was machen sie mit Patienten in Freiburg im Stadium IIIA?“ gab Prof. Betticher die Antwort: „Als erstes versuchen wir immer die Patienten im Rahmen von klinischen Studien zu behandeln (z.B. SAKK 16/00 und 16/08). Ausserhalb von Protokollen verabreichen wir eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Operation. Die Chemotherapie vorher wird gut toleriert und die Ergebnisse sind gut.“

### Echte Targets und gute Pathologen

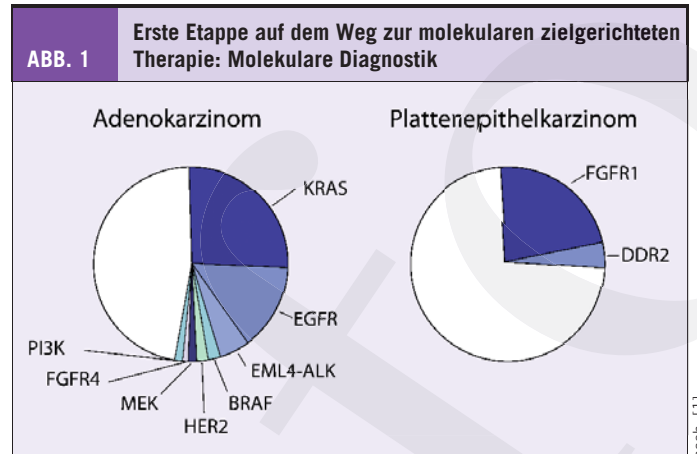
Therapieentscheide auf Grund von molekularen Markern beim fortgeschrittenen NSCLC haben in der Klinik Einzug gehalten. Die frühe und umfassende Testung erlaubt, Patienten die von molekular-gezielten Therapien profitieren rechtzeitig zu identifizieren. Die Pathologen spielen eine zentrale Rolle. Zu den EGFR Mutationen kommen nun die ALK-Translokationen. Liegen beide Marker nicht vor, so können weitere Tests therapeutische Perspektiven aufzeigen [1]. PD Dr. Oliver Gautschi vom Luzerner Kantonsspital: „Wir brauchen weitere tumorspezifische „targets“ und molekular-gezielte Therapien, um Fortschritte zu erzielen“. Dieses Ziel verfolgt auch die Studie SAKK19/09. Die von Gautschi geleitete SAKK Projektgruppe stellt sich den folgenden Herausforderungen:

- ▶ Frühe und umfassende Testung
- ▶ Molekular-gezielte Therapien für alle Subtypen
- ▶ Umsetzung der Erkenntnisse auf frühe Tumorstadien
- ▶ Besseres Verständnis von Resistenzentwicklungen
- ▶ Biopsie bei Progression

### Viel versprechende neue Medikamente beim NSCLC

Im Mai 2011 waren 646 klinische Studien zum NSCLC beim „National Cancer Institute“ registriert. 207 Phase I, 360 Phase II und 98 Phase III Studien evaluieren neue hoffnungsvolle Medikamente beim NSCLC. Prof. Wolfgang Hilbe aus Innsbruck stellte die für ihn interessanten Kandidaten vor. Es handle sich um Substanzen, die auf Signalwege in Tumorzellen einwirken und als zweite grosse Gruppe um Anti-Angiogene Substanzen, die die Gefässversorgung von Tumoren blockieren. „Zum Glück haben wir es teilweise mit Substanzen zu tun, die bei anderen Tumorentitäten schon auf dem Markt sind, so dass wir teilweise darauf aufbauen können“, sagte er. Er hofft auf eine neue, beschleunigte Art der Zulassung, wobei es dazu essentiell ist, sehr früh in der Entwicklung valide prädiktive Biomarker zu entwickeln. Man stehe aber auch vor dem Dilemma, dass erst im klinischen Einsatz die Validierung von Biomarkern gelingt und dass präklinische Modelle basierend auf Zellkulturen oder Tiermodellen das humane System nicht adäquat abbilden können.

Monoklonale Antikörper docken an externe Domänen der Zielrezeptoren an, während die Gruppe der Kinase Inhibitoren intrazelluläre Zielstrukturen haben. Apoptose, Proliferationshemmung und



nach: [1]

gestörtes Zellüberleben sind die angestrebten Ziele der Signalblockade. Basierend auf molekularbiologischen Analysen konnte eine Reihe von Mutationen identifiziert werden, die den Krankheitsverlauf substantiell beeinflussen können und daher mögliche Zielpunkte einer therapeutischen Intervention sind. Dazu gehören: EGFR, ALK, HER2, BRAF, KRAS, PI3K, AKT, MAP2K, MET. Die Häufigkeit dieser Mutationen liegt bei Adenokarzinomen und squamösen Karzinomen meist zwischen 1% und 15%. Ein EML4/ALK Inhibitor (Crizotinib) und EGFR-TKIs (Erlotinib, Gefitinib) sind bereits im klinischen Einsatz. Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen EGFR, konnte bei Patienten mit hoher EGFR-Expression punkten und wird vermutlich die Zulassung 2012 erreichen.

Studien mit VEGF-Antikörpern und antiangiogenen Kinaseinhibitoren haben primär vielversprechende Ergebnisse gezeigt, die dann auch zur Zulassung von Bevacizumab, einem VEGF Antikörper, geführt hat. In der Folge wurde eine Reihe von VEGFR Multi-kinaseinhibitoren klinisch evaluiert. In der Kombination mit einer Standardchemotherapie konnte jedoch in Phase III Studien der primäre Endpunkt im Sinne der Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht erreicht werden. Derzeit arbeiten weltweit Forschergruppen sehr aktiv daran, den Mechanismus der Tumorangio-genese besser zu verstehen, um diese wirksamen Medikamente selektiver bei Patienten zum Einsatz zu bringen. Antikörper und auch Kinase Inhibitoren, die gegen den MET-Rezeptor gerichtet sind, zeigten sich in Phase II Studien als potente Medikamente bei MET-positiven Tumoren. Eine weitere Entwicklung sei hier sicherlich sinnvoll, sagte Prof. Hilbe.

Präklinische und klinische Forschungsaktivitäten haben in den letzten Jahren dazu beigetragen die Biologie dieser Erkrankung besser zu verstehen und basierend darauf neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Behandlungsstrategien zunehmend individualisierter werden und dass dazu eine kompetente umfassende Diagnostik notwendig ist.

▼ SMS

Quelle: DGHO-Kongress 2011, Basel, Symposium Bronchialkarzinom

#### Literatur:

1. Pao W, Girard N., Lancet Oncol. 2011 Feb;12(2):175-80
2. John M. L. Ebos & Robert S. Kerbel, Nature Reviews Clinical Oncology 8, 210-221 (April 2011)