Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms

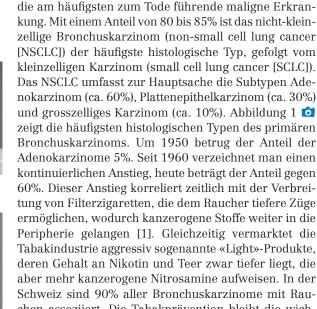
Sacha Rothschilda,b, Daniel C. Betticherc, Adrian Ochsenbeina, Rolf Staheld, Lukas Bubendorfe, Mathias Guggerf, Martin Brutscheg, Miklos Plessh, Oliver Gautschia,b

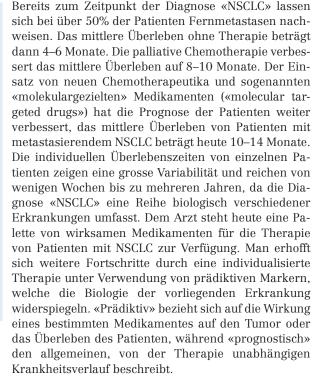
Quintessenz

- Die Mehrheit der Patienten (70%) mit einem neu diagnostizierten Bronchuskarzinom hat ein fortgeschrittenes Tumorstadium und benötigt eine medikamentöse Therapie.
- Das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom (NSCLC) macht 80–85% aller Bronchuskarzinome aus und umfasst hauptsächlich die Subtypen Adenokarzinom (ca. 60%), Plattenepithelkarzinom (ca. 30%) und grosszelliges Karzinom (ca. 10%).
- Die Wahl der optimalen Therapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC hängt unter anderem auch von der Histologie ab.
- Die systemische Therapie entwickelt sich laufend weiter und beinhaltet neben modernen Zytostatika-Kombinationen auch Antikörper und Kinase-Inhibitoren.
- Weitere Fortschritte sind dringend nötig. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) bietet Bronchuskarzinom-Patienten in der Schweiz im Rahmen von klinischen Studien den Zugang zu modernen, individualisierten Therapien.

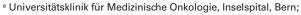
Einführung

Trotz intensiver Forschung und Einführung neuer Medikamente bleibt das Bronchuskarzinom weltweit chen assoziiert. Die Tabakprävention bleibt die wichtigste Massnahme im Kampf gegen diese Krankheit (www.at-schweiz.ch).





Die Bedeutung der Unterscheidung zwischen SCLC und NSCLC bezüglich der optimalen Chemotherapie ist seit Längerem bekannt. In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass die weitere histologische Typisierung des NSCLC in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und grosszellige Karzinome klinisch relevant ist, weil



^b Departement Klinische Forschung, Universität, Bern;

Departement Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen;

Folgende Interessenkonflikte sind vorhanden. DB: Honorare von Roche, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Merck und Essex für Teilnahme an «advisory boards»: AO: Honorare von Roche, Eli Lilly, Sanofi-Aventis und Essex für Teilnahme an «advisory boards», Forschungsgelder von Essex; RS: Honorare von Eli Lilly und Roche Schweiz für Teilnahme an «advisory boards»; LB: Honorare von Abbott Mol. Inc. für Referate an Symposien; MP: Honorare von Eli Lilly und Roche Schweiz für Teilnahme an «advisory boards»; OG: Honorare von Eli Lilly und Roche Schweiz für Referate an Satelliten-Symposien sowie für Teilnahme an «advisory boards».



Sacha Rothschild



Oliver Gautschi

^c Medizinische Onkologie, Hôpital Fribourgeois, Freiburg;

^d Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Universitäts-Spital, Zürich; e Institut für Pathologie, Universitätsspital, Basel; f Institut für Pathologie, Universität, Bern; g Pneumologie,

^h Medizinische Onkologie, Departement Medizin, Kantonsspital, Winterthur

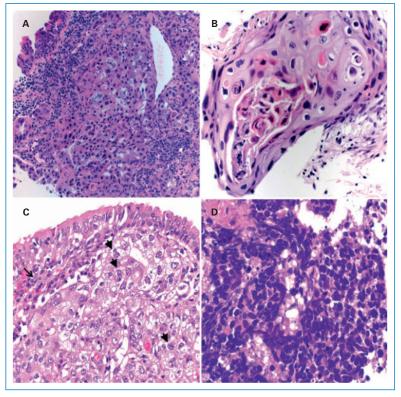


Abbildung 1

Die häufigsten histologischen Typen des primären Bronchuskarzinoms. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

- A Adenokarzinom in einer Bronchusbiopsie. Gut erkennbare Drüsenbildung mit intraluminalem Schleim. Vergrösserung 200fach.
- **B** Plattenepithelkarzinom in einer Bronchusbiopsie: Tumorzellen mit stark atypischen, polymorphen Zellkernen und stellenweise verhorntem (rot gefärbtem) Zytoplasma. Vergrösserung 400fach.
- C Grosszelliges Lungenkarzinom (large cell lung carcinoma) in der Bronchialschleimhaut. Die Tumorzellkerne (Pfeilkopf) sind meist grösser als drei kleine Lymphozyten-Zellkerne (Pfeil). Keine zusätzlichen Differenzierungsmerkmale im Karzinomgewebe nachgewiesen. Vergrösserung 400fach.
- D Kleinzelliges Karzinom: Tumorzellen mit relativ kleinen, aber stark hyperchromatischen und polymorphen Zellkernen. Wenig Zytoplasma. Typische mechanische Quetschartefakte der Zellkerne. Vergrösserung 400fach.

E055 14 4 41

Tabelle 1. Effekt von EGFR-Mutationen auf klinische Parameter.							
		ORR (%)					
Studie	n	EGFR mutiert	EGFR-Wildtyp				
Erlotinib							
Pao 2004 [35]	17	100	17				
Tsao 2005 [36]	100	16	7				
Paz-Ares 2006 [7]	38	82	_				
Zhu 2008 [37]	204	27	7				
Rosell 2009 [9]	217	71	-				
Gefitinib							
Bell 2005 [38]	80	46	9				
Han 2005 [39]	90	65	14				
Hirsch 2006 [40]	132	38	3				
D'Addario 2008 [21]	63	50	1,9				
Mok 2009 [11]	1217	71	1				
n = Anzahl Patienten; C	DRR = Ansprech	rate (overall response rate)					

die Histologie prädiktiv für die Wirksamkeit und/oder Toxizität von gewissen neuen Medikamenten ist.

Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor [EGFR]) hat einen positiven Einfluss auf das Wachstum und das Überleben von Tumorzellen. Der EGFR ist bei NSCLC überexprimiert, und bei 40–50% der Adenokarzinome wurde mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) eine erhöhte Anzahl Kopien des EGFR-Gens nachgewiesen [2].

Erlotinib (Tarceva®), der einzige zurzeit in der Schweiz zugelassene EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI), zeigte in der randomisierten Phase-III-Studie BR.21 als Zweitlinienbehandlung (nach einer vorhergehenden Chemotherapie) einen moderaten, aber signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Plazebo (medianes Überleben 6,7 vs. 4,7 Monate) [3]. Die mittlere Ansprechrate von Erlotinib bei nicht selektionierten Patienten betrug 8,9%. Frauen, Nichtraucher, Asiaten und Patienten mit Adenokarzinom zeigten aber höhere Ansprechraten [3]. Studien, die eine Kombination von Gefitinib oder Erlotinib mit einer Chemotherapie untersuchten, fielen negativ aus, weshalb von einer Kombination eines EGFR-TKI mit einer Chemotherapie zurzeit abgeraten werden muss [4]. In der Schweiz ist Erlotinib unabhängig von der Histologie nach vorangegangener Chemotherapie des metastasierenden NSCLC zugelassen.

Im Jahr 2004 entdeckten verschiedene Forschungsgruppen bei Patienten mit NSCLC aktivierende Mutationen in der Region der Tyrosinkinase des EGFR. Mutationen im Exon 19 und 21 machen rund 80% aller EGFR-Mutationen aus und kommen gehäuft beim Adenokarzinom und bei Nichtrauchern vor [5]. EGFR-Mutationen sind mit einem guten Ansprechen auf eine Therapie mit einem EGFR-TKI verbunden [6]. Im Jahr 2006 berichtete die Spanische Lungenkrebs-Gruppe (GECP), dass das Ansprechen auf Erlotinib bei Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen über 80% betrug [7]. Dies war deutlich höher als die Ansprechrate von 25 bis 50%, die bei unselektionierten Patienten mit einer Kombinationschemotherapie erreicht werden kann. In der Zwischenzeit haben mehrere Gruppen, darunter auch die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), ähnliche Resultate publiziert (Tab. 1 🔇) [8]. Auch das mittlere progressionsfreie Überleben von 14 Monaten ist relativ lange [9]. In Europa koordiniert die GECP derzeit die EURTAC-Studie, welche bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine Erstlinientherapie mit Erlotinib mit einer Platin-basierten Chemotherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben untersucht. In der SATURN-Studie wurden Patienten ohne Progression nach der Erstlinienchemotherapie zwischen Erlotinib und Plazebo randomisiert. Patienten mit Erlotinib-Erhaltungstherapie zeigten einen kleinen, aber signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (12,3 vs. 11,1 Wochen, p <0,0001). In einer geplanten Subgruppenanalyse hatten sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinom (Hazard Ratio [HR] 0,76) als auch diejenigen mit Adenokarzinom (HR 0,60) einen Nutzen von der Erhaltungstherapie mit Erlotinib. In der Untergruppe der immunohistochemisch EGFR-positiven Tumoren waren die Resultate noch etwas deutlicher zugunsten der EGFR-gerichteten Therapie (HR 0,10 bzw. 0,78) [10]. Auch für Gefitinib (Iressa®), einen weiteren EGFR-TKI, zeigte die IPASS-Studie einen klaren prädiktiven Stellenwert der EGFR-Mutation [11]. Einige Expertengruppen erwägen deshalb den Einsatz eines EGFR-TKI als Alternative zur Chemotherapie bei nachgewiesener EGFR-Mutation im Exon 19 oder 21 in der Erstlinientherapie (www.nccn.org). Diese Empfehlung kann in der Schweiz nur nach Einholen einer kassenärztlichen Kostengutsprache umgesetzt werden, da Erlotinib zurzeit nur nach Versagen einer Chemotherapie zugelassen ist. Eine gute Möglichkeit ist deshalb die Teilnahme von Patienten im Protokoll SAKK19/09, welches kurz vor der Eröffnung steht (www.sakk.ch). Diese Studie basiert auf einem zentralen EGFR-Mutationstest und bietet den Patienten eine individualisierte Therapie mit modernen Kombinationstherapien. Ein Ziel der Studie ist die Identifikation von molekularen Resistenzmechanismen von Bronchuskarzinomen auf Erlotinib und andere Medikamente. Im Jahr 2005 wurden von einer Gruppe aus Boston Mutationen im EGFR Exon 20 gefunden (T790M und andere), die mit einer Resistenz auf Gefitinib assoziiert waren [12]. Die T790M-Mutation wurde bei rund 50% der Patienten mit Adenokarzinom und erworbener Resistenz gegenüber einem EGFR-TKI gefunden [13]. Die klinische Relevanz dieser Resistenz-Mutationen bleibt umstritten.

KRAS-Mutationen, deren prädiktiver Wert für die Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörper beim metastasierten kolorektalen Karzinom belegt wurde, könnten auch

Eine histologische Typisierung des NSCLC in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und grosszellige Karzinome ist klinisch relevant für die Behandlung des NSCLC von Bedeutung sein [14]. Eigene Arbeiten bestätigen, dass KRAS bei 15–25% der NSCLC mutiert ist und dass KRAS- sowie EGFR-Mutationen mittels hoch-

sensitiver PCR auch im Blut nachweisbar sind [15, 16]. Wir arbeiten an der Weiterentwicklung dieser Bluttests, um in Zukunft Patienten für gezielte Therapien zu selektionieren.

Cetuximab (Erbitux®), ein Anti-EGFR-Antikörper, ist in der Schweiz für die Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms (nach Versagen von Irinotecan) und des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich zugelassen. Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC und immunhistochemischem Nachweis einer EGFR-Expression im Tumor ergab die soeben publizierte Phase-III-Studie FLEX (first-line in lung cancer with Erbitux®) einen signifikanten Überlebensvorteil (mittleres Überleben 11,3 vs. 10,1 Monate) für Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie (Cisplatin und Vinorelbin) [17]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse bestätigte diese Daten [18]. Cetuximab ist in der Schweiz für die Be-

handlung des NSCLC nicht zugelassen. Die Resultate einer amerikanischen Phase-II-Studie weisen darauf hin, dass eine hohe Anzahl an EGFR-Genkopien in den Tumorzellen prädiktiv für die Wirkung von Cetuximab sein könnte [19]. Allerdings ist die Datenlage nicht genügend solide, und die Methode der Fluoreszenzin-situ-Hybridisierung für die Bestimmung der Zahl der EGFR-Genkopien muss noch validiert werden [20, 21]. Im Gegensatz zur Situation beim Kolonkarzinom hatten KRAS-Mutationen bei Patienten mit Bronchuskarzinom keinen Einfluss auf die Wirkung von Cetuximab [22]. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der unterschiedlichen Genetik und Epigenetik von Bronchusund Kolonkarzinomen.

Inhibitoren der Angiogenese

Bevacizumab (Avastin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor [VEGF]) gerichtet ist. Die häufigsten Nebenwirkungen von Bevacizumab sind arterielle Hypertonie, Nephropathie mit Proteinurie, Blutungsneigung, arterielle und venöse Thromboembolien und Verstärkung der Chemotherapie-assoziierten Neutropenie.

Im Rahmen von Phase-II-Studien bei Patienten mit NSCLC kam es bei zentral lokalisierten Plattenepithelkarzinomen zu lebensgefährlicher Hämoptoe unter Bevacizumab [23], weswegen Patienten mit Plattenepithelkarzinom in den nachfolgenden Phase-III-Studien ausgeschlossen wurden. In der Studie ECOG 4599 wurden unbehandelte Patienten mit NSCLC zwischen einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Taxol®) oder derselben Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab randomisiert [24]. Es zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,7 Monate, das Gesamtüberleben wurde um 2 Monate verlängert. Die Inzidenz von relevanten Hämoptysen lag im Vergleich zur Phase-II-Studie mit 2% deutlich tiefer. Die positiven Resultate der ECOG-Studie wurden in der AVAiL-(Avastin in lung cancer-)Studie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bestätigt [25]. Diese Daten führten in der Schweiz zur Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (Gemzar®) in der Erstlinienbehandlung. Die relevanten Studien für den Einsatz von Bevacizumab beim NSCLC sind in der Tabelle 2 🗢 zusammengefasst. Prädiktive molekulare Marker sind nicht bekannt, möglicherweise könnten Änderungen des VEGF-Serumspiegels oder auch des arteriellen Blutdrucks in Zukunft eine Rolle spielen.

Sorafenib (Nexavar®) ist ein VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGF-TKI) und hemmt ebenfalls die Angiogenese. Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC prüfte die Phase-III-Studie ESCAPE Sorafenib in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Präliminäre Daten zeigten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom gehäuft Hämoptoe unter Sorafenib, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die Sorafenib erhielten, überlebten im Median nur 8,9 Monate (Plazebo: 13,6 Monate) [26].

Tabelle 2. Ausgewählte publizierte Studien mit Bevacizumab bei NSCLC.						
Studie	Therapie	n	PFS (Monate)	OS (Monate)		
AVF0757g 2004 [23]	Carbo/Paclitaxel	32	5,9	14,9		
	Carbo/Paclitaxel + Bev 7,5 mg/kg	32	4,1	11,6		
	Carbo/Paclitaxel + Bev 15 mg/kg	34	7,0	17,7		
E4599 2006 [24]	Carbo/Paclitaxel	431	4,5	10,3		
	Carbo/Paclitaxel + Bev 15 mg/kg	424	6,2	12,3 *		
AVAiL 2009 [41]	Cis/Gem	347	6,1	-		
	Cis/Gem + Bev 7,5 mg/kg	345	6,7 *	-		
	Cis/Gem + Bev 15 mg/kg	351	6,5 *	-		
ATLAS [42]	Bev-Erhaltungstherapie	373	3,8	-		
	Bev + Erlotinib-Erhaltungstherapie	370	4,8*	-		

^{*} Signifikant (p <0,05).

PFS = medianes progressionsfreies Überleben (progression-free survival); OS = medianes Gesamtüberleben (overall survival); Carbo = Carboplatin; Bev = Bevacizumab; Gem = Gemcitabin; Cis = Cisplatin; n = Anzahl Patienten.

In der laufenden NEXUS-Studie (Cisplatin und Gemcitabin plus Sorafenib oder Plazebo) sind nun keine Patienten mit Plattenepithelkarzinom mehr zugelassen. Unter den Angiogenese-Inhibitoren ist also hinsichtlich der Blutungsneigung beim Plattenepithelkarzinom ein Klasseneffekt feststellbar, der von der Pharmakologie (Bevacizumab: Antikörper; Sorafenib: chemisches Molekül) unabhängig zu sein scheint. Bei nicht-operablen Patienten ist es also wichtig, den histologischen Subtyp im Biopsiematerial morphologisch und immunhistochemisch zu bestimmen; die blosse Unterscheidung zwischen NSCLC und SCLC ist ungenügend und sogar gefährlich.

Für den tumorgefässzerstörenden Wirkstoff (vascular disrupting agent [VDA]) ASA404 (Vadimezan, DMXAA) zeigte eine randomisierte Phase-II-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel ASA404 erhielten (medianes Überleben 14,0 vs. 8,8 Monate). Der Nutzen und insbesondere die Toxizität war nicht auf eine histologische Subgruppe beschränkt [27]. Die weitere Prüfung von ASA404 unter anderem in der Phase-III-ATTRACT-1-Studie erfolgt daher für alle histologischen Subgruppen.

Pemetrexed: Histologie und Wirksamkeit

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Assoziationen zwischen Histologie, Wirksamkeit und Toxizität der «molekularen» Therapien war der histologische Subtyp für die Auswahl der «konventionellen» Chemotherapie bis vor kurzem relativ unbedeutend. Mit der Einführung von Pemetrexed (Alimta®) hat sich dies geändert. Pemetrexed, ein Antifolat, wurde 2004 in der Schweiz für die Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen [28]. 2008 wurden die Resultate einer Phase-III-Studie vorgestellt, die eine Äquipotenz von Pemetrexed/Cisplatin zur etablierten Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Cisplatin demonstrierte (medianes Überleben 10,3 Monate) [29]. In der geplanten Subgruppenanalyse der Adenokarzinome und grosszelligen Karzinome zeigte sich interessanterweise ein signifikanter Überlebensvorteil mit Pemetrexed

gegenüber Gemcitabin (11,8 vs. 10,4 Monate). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit Plattenepithelkarzinom ein signifikant besseres Gesamtüberleben durch die Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin (9,4 vs. 10,8 Monate). Inzwischen konnte der Einfluss der Histologie auf die Wirksamkeit von Pemetrexed auch in der Zweitlinientherapie bestätigt werden [30]. Dass dies kein zufälliges Resultat war, zeigte die Studie von Ciuleanu, welche den Wert einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed nach Erstlinienchemotherapie untersuchte. Im Vergleich zu Plazebo zeigten Pemetrexed-behandelte Patienten mit Adenokarzinom oder grosszelligem Karzinom einen signifikanten Vorteil hinsichtlich progressionsfreiem Überleben (4,4 vs. 1,8 Monate, p < 0,0001) und Gesamtüberleben (15,5 vs. 10,3 Monate, p = 0,002) [31]. Eine Übersicht gibt Tabelle 3 😂. Aufgrund dieser Daten wurde Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie in der Schweiz im Februar 2009 für Patienten mit NSCLC vom Typ Nicht-Plattenepithelkarzinom zugelassen. Gleichzeitig wurde die Indikation in der Zweitlinientherapie auf ebendiese histologischen Subtypen beschränkt.

Die molekularbiologischen Gründe, die der Korrelation von klinischer Wirkung und histologischem Subtyp zugrunde liegt, sind noch nicht geklärt. Pemetrexed blockiert unter anderem die Thymidylat-Synthase (TS), ein Schlüsselenzym in der DNS-Biosynthese. Die Expression der TS ist bei Plattenepithelkarzinomen höher als bei Adeno- oder grosszelligen Karzinomen [32]. Dies führte zur Hypothese, dass die Expression der TS im Tumor ein negativer prädiktiver Marker für Pemetrexed sein könnte. Die oben erwähnte SAKK19/09-Studie wird diese Hypothese prospektiv prüfen.

Perspektiven und Zusammenfassung

Neue Medikamente zur Therapie vom NSCLC stehen am Horizont. Der Insulin-like-growth-factor-(IGF-I-) Rezeptor ist bei NSCLC oft überexprimiert und im Tumorwachstum involviert. Eine randomisierte Phase-II-Studie mit dem Anti-IGF-I-Rezeptor-Antikörper CP-751871 (Figitumumab) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeigte Ansprechraten von 57% bei

Tabelle 3. Übersicht über Daten, die einen Vorteil von Pemetrexed in der Behandlung von NSCLC	
mit nicht-plattenepithelialer Histologie zeigen.	

Studie	Therapie	n	PFS (Monate)			OS (Monate)		
			Alle	PE	Nicht-PE	Alle	PE	Nicht-PE
Erstlinientherapie								
Scagliotti 2008 [29]	Cis/Gem Cis/Pem	863 862	5,1 4,8	5,5 4,4	4,7 5,3	10,3 10,3	10,8 9,4 *	10,4 11,8 *
Ciuleanu 2009 [31]	Pem-Erhaltung Placebo	441 222		2,4 2,5	4,4 1,8*		9,9 10,8	15,5 10,3 *
Zweitlinientherapie								
Scagliotti 2009 [30]	Pem Docetaxel	283 288	2,9 2,9*	2,3 2,7 *	3,1 3,0	8,3 7,9	6,2 7,4 *	9,3 8,0 *

^{*} Signifikant (p < 0.05).

PFS = medianes progressionsfreies Überleben (progression-free survival); OS = medianes Gesamtüberleben (overall survival);

PE = Plattenepithelkarzinome; Pem = Pemetrexed; Cis = Cisplatin; Gem = Gemcitabin; n = Anzahl Patienten.

Adenokarzinomen und 78% bei Plattenepithelkarzinomen. Die Ansprechrate des gesamten Patientenkollektivs lag bei 54% und war gegenüber dem Kontrollarm (Carboplatin und Paclitaxel) signifikant besser (41%) [33]. Die laufende Phase-III-Studie ADVIGO1016 wird zeigen, ob sich der Anti-IGF-I-Rezeptor-Antikörper in der Therapie des NSCLC durchsetzen wird und ob diese Substanz beim Plattenepitelkarzinom besonders gut wirksam ist.

Zusammenfassend gilt zum jetzigen Zeitpunkt (Februar 2010), dass die meisten Patienten mit einem inoperablen, metastasierenden NSCLC nach wie vor primär mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie behandelt werden sollen. Für die Wahl der optimalen Therapie ist es wichtig, dass der histologische Subtyp vor Therapiebeginn möglichst exakt bestimmt wird. Die grobe Angabe «NSCLC» ist ungenügend. Die Verwendung von Bevacizumab in der Erstlinientherapie beschränkt sich auf Adenokarzinome und grosszellige Karzinome und bedingt in der Schweiz eine Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. Die bei diesen histologischen Subtypen überlegene Kombination von Pemetrexed mit Cisplatin ist in der Schweiz als Erstlinientherapie zugelassen. Für die Anwendung dieser Therapien zusammen mit Bevacizumab fehlen die Evidenz und die Zulassung. Bei nachgewiesener EGFR-Mutation im Exon 19 oder 21 sind die EGFR-TKI Erlotinib oder Gefitinib eine Alternative zur Chemotherapie, allerdings fehlt hierfür in der Schweiz die Zulassung, und es muss vorher eine Kostengutsprache eingeholt werden. Die SAKK hatte bereits in der früheren Studie SAKK19/05 ein histologisches Selektionskriterium eingebaut (www.sakk.ch). Diese Studie untersuchte die

Kombination von Erlotinib und Bevacizumab in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Adenokarzinom oder grosszelligem Karzinom. Die SAKK19/05-Studie ist abgeschlossen, und erste Resultate wurden 2009 präsentiert [34]. Das Nachfolgeprotokoll SAKK19/09 steht kurz vor der Eröffnung. Diese Studie basiert auf einem zentralen EGFR-Mutationstest und beinhaltet verschiedene, moderne Kombinationstherapien. Wir erhoffen uns von dieser Studie weitere Fortschritte in Richtung einer individualisierten Therapie bei unseren Patienten.

Korrespondenz:

Dr. med. Oliver Gautschi Inselspital Bern Universitätsklinik für Medizinische Onkologie CH-3010 Bern

oliver.gautschi@insel.ch

Empfohlene Literatur

- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al.
 Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958–67.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. J Clin Oncol. 2009;27:1227–34.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase iii study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3543–51.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter $\mbox{\it www.medicalforum.ch}.$

Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms /

Importance de l'histologie pour le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules à un stade avancé

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Strauss GM, Jemal A, McKenna M, Strauss JA, Cummings KM. The epidemic of smoking-related adenocarcinoma of the lung: The role of the tobacco industry and filtered and low-tar cigarettes: Prs-01. J Thoracic Oncol. 2007;2:S305.
- Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, et al. The role of egf-r expression on patient survival in lung cancer: A systematic review with meta-analysis. Eur Respir J. 2002;20:975–81.
- 3 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353:123–32.
- 4 Gandara DR, Davies AM, Gautschi O, Mack PC, Lau DH, Lara PN Jr., Hirsch FR. Epidermal growth factor receptor inhibitors plus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Biologic rationale for combination strategies. Clin Lung Cancer. 2007;8(Suppl. 2):S61–7.
- 5 Zhang X, Chang A. Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor and non-small-cell lung cancer. J Med Genet. 2007;44:166–72.
- Bunn PA Jr, Dziadziuszko R, Varella-Garcia M, Franklin WA, Witta SE, Kelly K, Hirsch FR. Biological markers for non-small cell lung cancer patient selection for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. Clin Cancer Res. 2006;12:3652–6.
- Paz-Ares LG, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, Massuti B, López-Vivanco G, Provencio M, 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;24:7020.
- 8 Uramoto H, Mitsudomi T: Which biomarker predicts benefit from egfr-tki treatment for patients with lung cancer. Br J Cancer. 2007;96:857–63.
- 9 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med. 2009;361:958–67.
- 10 Capuzzo F, Ciuleanu T, Steimakh L, Cicenas S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Saturn: A double-blind, randomized, phase iii study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced nsclc. J Clin Oncol. 2009;27:abstr 8001.
- Mok T, Wun L-Y, Thongprasert S, Yang C-H, Chung D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947–57.
- 12 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. Egfr mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2005;352:786–92.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. Clin Cancer Res. 2006:12:5764–9.
- 14 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359:1757–65.
- Gautschi O, Bigosch C, Huegli B, Jermann M, Marx Å, Chasse E, et al. Circulating deoxyribonucleic acid as prognostic marker in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:4157–64.
- Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, Gugger M, Heighway J, Ratschiller D, et al. Origin and prognostic value of circulating kras mutations in lung cancer patients. Cancer Lett. 2007;254:265–73.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (flex): An open-label randomised phase iii trial. Lancet. 2009;373:1525–31.
- Thatcher N, Lynch T, Butts C, Scott DA, Woods BS. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (nsclc): A meta-analysis of randomized phase ii/iii trials. 13th WCLC 2009:#A3.7
- Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, et al. Increased egfr gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. J Clin Oncol. 2008;26:3351–7.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, McCoy J, Bemis L, Xavier AC, et al. Combination of egfr gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. Ann Oncol. 2007;18:752–60.
- D'Addario G, Rauch D, Stupp R, Pless M, Stahel R, Mach N, et al. Multicenter phase ii trial of gefitinib first-line therapy followed by chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (nsclc): Sakk protocol 19/03. Ann Oncol. 2008;19:739–45.
- O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens U, Hotko Y, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (nsclc): Data from the flex study. J Clin Oncol. 2009;27:abstr
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase ii trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22:2184–91.
- 24 Sander A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542–50.
- 25 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase iii trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. J Clin Oncol. 2009;27:1227–34.
- Scagliotti GV, von Pawel J, Reck M, Cupit L, Cihon F, DiMatteo S, et al. Sorafenib plus carboplatin/paclitaxel in chemonaive patients with stage iiib-iv non-small cell lung cancer (nsclc): Interim analysis (ia) results from the phase iii,

- randomized, double-blind, placebo-controlled, escape (evaluation of sorafenib, carboplatin, and paclitaxel efficacy in nsclc trial. Journal of Thoracic Oncology. 2008;3(suppl.1):abstract 275O.
- 27 McKeage MJ, Von Pawel J, Reck M, Jameson MB, Rosenthal MA, Sullivan R, et al. Randomised phase ii study of asa404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2008;99:2006–12.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, 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;22:1589–97.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase iii study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3543–51.
- Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to nsclc histology: A review of two phase iii studies. Oncologist. 2009;14:253–63.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Žielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, 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.
- Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger rna and protein levels for thymidylate synthase. Cancer. 2006;107:1589–96.
- Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, Haluska P, Garland L, Cardenal F, et al. Phase ii study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody cp-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:2516–22.
- Zappa F, Droegé C, Betticher D, von Moos R, Ochsenbein A, Stahel R, et al. Bevacizumab and erlotinib as first-line therapy in advanced (stage iiib/iv) non-squamous non-small-cell lung cancer (nsclc) followed by platinum-based chemotherapy (ct) at disease progression a multicenter phase ii trial of sakk ECCO/ESMO Congress 2009 2009;Abstract P-9147
- Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. Egf receptor gene mutations are common in lung cancers from "Never smokers" And are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci. U S A 2004;101:13306–311.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med. 2005;353:133–44.
- Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of kras and egfr as biomarkers of response to erlotinib in national cancer institute of canada clinical trials group study br.21. J Clin Oncol. 2008:26:4268–75
- Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: Molecular analysis of the ideal/intact gefitinib trials. J Clin Oncol. 2005;23:8081–92.
- Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol. 2005;23:2493–501.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase iii placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5034–42.
- 41 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase iii trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. J Clin Oncol. 2009;27:1227–34.
- Miller VA, Das A, Rossi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iiib trial (atlas) comparing bevacizumab (b) therapy with or without erlotinib (e) after completion of chemotherapy with b for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (nsclc). J Clin Oncol. 2009;27:abstr LBA8002.