

Expertenempfehlung 2006 zur rationalen Zweitlinien-Therapie beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom

*Unterstützt durch die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
und die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie*

**Wolfgang Hilbe¹, Kurt Aigner², Christian Dittrich³, Josef Eckmayr⁴, Michael Fiegl⁵, Martin Flicker⁶,
Bernhard Forstner², Richard Greil⁷, Herbert Jamnig⁸, Gerhard Krajnik⁹, Alois Lang¹⁰,
Andrea Mohn-Staudner¹¹, Herwig Schinko¹², Michael Studnicka¹³, Robert Pirker¹⁴, Ferdinand Ploner¹⁵,
Johannes Rothmund¹⁶, Lothar Schiller¹⁷, August Zabernigg¹⁸ und Sabine Zöchbauer-Müller¹⁴**

¹Medizinische Universität Innsbruck, Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Schwerpunkt Onkologie, Innsbruck, Österreich

²KH der Elisabethinen Linz, Abteilung für Pneumologie, Linz, Österreich

³Kaiser Franz Josef-Spital Wien, 3. Medizinische Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie; LBI-ACR VIENNA & ACR-ITR VIENNA, Österreich

⁴Klinikum Kreuzschwestern Wels, Abteilung für Lungenkrankheiten, Wels, Österreich

⁵LKH Natters, Abteilung für Innere Medizin, Natters, Österreich

⁶LKH Leoben, Abteilung für Lungenkrankheiten, Leoben, Österreich

⁷Paracelsus Medizinische Privatuniversität, St. Johanns-Spital LKH Salzburg, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Salzburg, Österreich

⁸LKH Natters, Abteilung für Pneumologie, Natters, Österreich

⁹Landeskrankenhaus St. Pölten, 1. Medizinische Abteilung, St. Pölten, Österreich

¹⁰LKH Feldkirch, Abteilung für Innere Medizin, Feldkirch, Österreich

¹¹SMZ West Baumgartner Höhe - Otto Wagner Spital mit Pflgezentrum, 2. Interne Lungenabteilung, Österreich

¹²KH der Stadt Linz, Abteilung für Lungenkrankheiten, Linz, Österreich

¹³Paracelsus Medizinische Privatuniversität, St. Johanns-Spital LKH Salzburg, Univ.-Klinik für Pneumologie, Salzburg, Österreich

¹⁴Medizinische Universität Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien, Österreich

¹⁵Medizinische Universität Graz Univ.-Klinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Onkologie, Graz, Österreich

¹⁶LKH Feldkirch, Abteilung für Pneumologie, Feldkirch, Österreich

¹⁷LKH Vöcklabruck, Abteilung für Innere Medizin, Vöcklabruck, Österreich

¹⁸BKH Kufstein, Abteilung für Innere Medizin, Kufstein, Österreich

Einleitung

Bis vor wenigen Jahren war in der Zweitlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms (NSCLC) nur Docetaxel (Taxotere[®]) zugelassen, da nur für dieses Medikament ein Nutzen in randomisierten Studien belegt werden konnte [1, 2]. Seit kurzem stehen dem onkologisch tätigen Arzt zwei weitere zugelassene Medikamente zu Verfügung, nämlich Pemetrexed (Alimta[®]) und Erlotinib (Tarceva[®]). Alle drei Substanzen zeichnen sich durch unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile aus. Dadurch wird es besser möglich, auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten einzugehen.

Ein interdisziplinäres Expertengremium bestehend aus internistischen Onkologen und Pneumologen hat

sich im Juli 2006 in Mondsee erstmals getroffen, um einen Evidenz basierten, praktikablen Algorithmus im Sinne einer Expertenempfehlung zur rationalen Zweitlinienbehandlung beim NSCLC zu erstellen. Der daraus entstandene Expertenbericht wurde von allen Teilnehmern korrigiert und in einer zweiten Expertenrunde im November 2006 in Graz erneut diskutiert und angenommen. Die vorliegende Expertenempfehlung stellt zuerst die wissenschaftliche Grundlage der Empfehlung dar und diskutiert im Anschluss die praxisrelevante Umsetzung. Die rasante Entwicklung in der Onkologie lässt sicherlich erwarten, dass der unten vorgestellte Algorithmus einem dynamischen Veränderungsprozess unterliegen muss.

1. Epidemiologie

Im Jahr 2002 erkrankten in Österreich 2521 Männer und 1161 Frauen an einem Lungenkarzinom (Statistik Austria, www.statistik.at/fachbereich_03/krebserkrankungen). Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz von 28,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr (Männer 44,5; Frauen 15,7) (Statistik Austria, www.statistik.at/fachbereich_03/krebserkrankungen). Es gibt keine detaillierten österreichischen Daten zur prozentuellen Verteilung von NSCLC und kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC). Das Tumorregister München gibt für die vergangenen Jahrzehnte bei Neuerkrankungen einen SCLC-Anteil von 19,7% an (Jahresbericht 2001/2002; www.krebsinfo.de), Daten, die sicherlich gut auf die Verteilung in Österreich schließen lassen. Patienten mit NSCLC und primär fortgeschrittener Erkrankung oder einem Rezidiv nach initial kurativer Therapie (meist Operation) werden normalerweise *in palliativer Intention* behandelt, mit Schwerpunkt auf Symptomkontrolle, Steigerung der Lebensqualität und Lebensverlängerung. Zu den palliativen Tumorthérapien zählen Chemotherapie, Radiotherapie, selten Operation oder Kombinationen der genannten Therapiemodalitäten. Immerhin 9% aller Patienten erhalten aus unterschiedlichen Gründen überhaupt keine anti-tumorale Therapie und versterben meist kurz nach der Diagnose; mehr als ein Drittel aller Patienten mit Palliativtherapie wird einer zweiten palliativen anti-tumoralen Therapie (*second line*-Therapie) zugeführt, je ein weiteres Drittel ist im Verlauf für eine zusätzliche Therapielinie geeignet [3] (Tabelle 1).

2. Rezidivkrankung – Refraktäre Erkrankung?

In der Behandlung des NSCLC wurde der Unterscheidung zwischen refraktärer Erkrankung und Krankheitsrezidiv oft wenig Beachtung geschenkt. Definitionsgemäß entspricht refraktäres Verhalten einer Tumorprogredienz unter laufender Chemotherapie oder sehr kurz nach Beendigung der Chemotherapie. Das genaue zeitliche Intervall zur Unterscheidung zwischen refraktärer Erkrankung und Rezidiv ist beim NSCLC noch nicht definiert, bei anderen soliden Tumoren wird dabei von einem Zeitintervall von 3 bis 6 Monaten ausgegangen [4, 5]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist eine einheitliche Definition von Ansprechen, stabiler Erkrankung und Progredienz. International haben sich dazu die RECIST Kriterien durchgesetzt [6].

Tabelle 1. Anteil der Patienten mit verschiedenen palliativen Therapie-Linien (aus einem Gesamtkollektiv der TYROL-Studie mit 1192 NSCLC-Patienten, Auswertung Juni 2006)

		Anti-tumorale Palliativtherapie				
		1 st line	2 nd	3 rd	4 th	5 th
n	704	292	114	37	14	
%	100	41	16	5	2	
			39			
				32		
					38	

Bisherige Phase-III-Studien zur Zweitlinientherapie schlossen neben Patienten mit Ansprechen auf Erstlinientherapie auch solche mit refraktärer Erkrankung ein. Alle drei Substanzen (Docetaxel/Pemetrexed/Erlotinib) zeigten jedoch, verglichen mit „Respondern“ auf Erstlinientherapie, schlechtere Resultate. Die drei genannten Substanzen zeigten bei therapierefraktären Patienten nur moderate Wirksamkeit bezogen auf die Ansprechrate. In den bisherigen Phase-III-Studien weisen vormals refraktäre Patienten ein tendenziell kürzeres Überleben auf [1, 2, 7, 8]. Hier liegt aber ein beträchtliches Defizit an Information vor. Weitere Kriterien wie Allgemeinzustand, Geschlecht, Raucherstatus, Toxizität auf Erstlinientherapie, Histologie (im Falle eines TK-Hemmers) sollten daher in eine Therapieentscheidung mit einfließen.

Sehr interessante Daten liegen dazu von der retrospektiven TYROL („Ten Years' Retrospective Of Lung Cancer“). Analyse [3] vor. In dieser Studie wird das „klassische Rezidiv“ als Progredienz nach vorheriger kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) für zumindest 4 Wochen definiert, wogegen „refraktäres Verhalten“ eine Progredienz während oder unmittelbar nach Ende der Erstlinientherapie darstellt. Die berichteten Ansprechraten der Zweitlinientherapie nach Rezidiv (n = 124) betragen: CR 3%, PR 10%, SD 23%, PD 43%, Abbruch ohne Response-Beurteilung: 10%; Tod unter Therapie ohne Response-Beurteilung: 11%. Bei „Refraktärität“ (n = 127) war das Ansprechen deutlich geringer: CR 1%, PR 2%, SD 17%, PD 54%; Abbruch ohne Response-Beurteilung: 13%; Tod unter Therapie ohne Responsebeurteilung: 12%. Insgesamt zeigen refraktäre Patienten somit ein geringeres Ansprechen auf Zweitlinientherapie (p = 0,049). Das mediane Überleben betrug bei Rezidiv 12,0 Monate und bei Refraktärität 6,0 Monate (log rank: p < 0,001) (Abb. 1).

Empfehlung: Grundsätzlich ist zu fordern, dass bei zukünftigen Studien in der zweiten Behandlungslinie mit Hilfe von Stratifikationskriterien unterschieden wird, ob der Patient auf die erste Behandlung primär refraktär war oder ob es sich um ein „klassisches“ Rezidiv handelt. In der derzeitigen Routine ist diese Unterscheidung zur Therapieentscheidung noch nicht relevant, könnte aber eine Erklärung für das unterschiedliche Therapieansprechen sein. Die primäre Progression unter Chemotherapie stellt derzeit keinen Ausschlussgrund für die Weiterführung der systemischen Therapie mit einem alternativen Chemotherapieprotokoll dar.

3. Nikotin

37–38% der Österreicher über 15 Jahre rauchen. Nikotin als einer der Hauptbestandteile des Zigarettenrauches wirkt nicht nur psychoaktiv, sondern auch karzinogen. Raucher haben wegen ihrer neoplastischen Erkrankungen sowie der erheblichen Komorbiditäten eine signifikant erhöhte Mortalität. Das Karzinomrisiko korreliert mit der Anzahl gerauchter Zigaretten und der Zeit des Nikotinkonsums sowie der Behandlungserfolg [9, 10] mit dem Zigarettenkonsum zur Zeit der Diagnosestellung und während der Therapie [11, 12].

Pathophysiologische Grundlage (dazu ausgewählte Literatur [13–20]): N-Nitrosornikotin (NKK) ist das hochpotente Kanzerogen der Tabakpflanze, das bei der

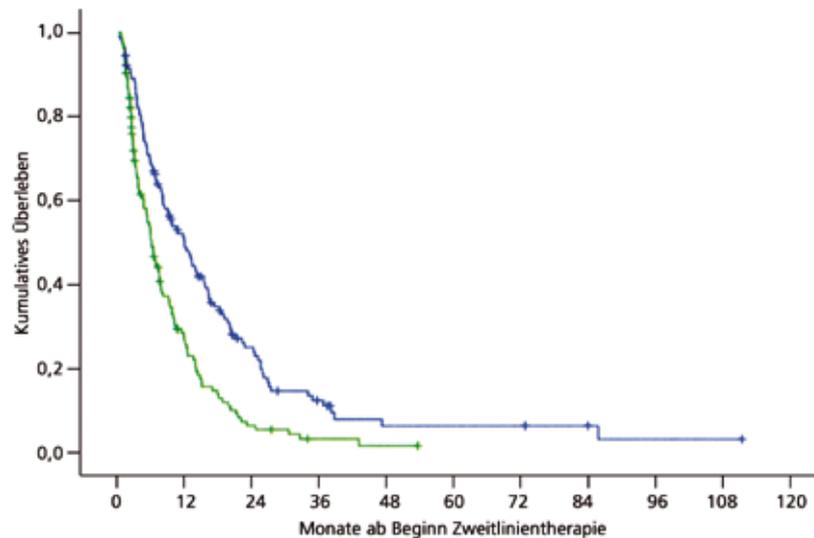


Abb. 1. Gesamtüberleben ab Beginn der Zweitlinientherapie in Abhängigkeit vom Ansprechverhalten auf die „First line“. Blaue Kurve: Patienten, die in der ersten Linie einen „clinical benefit“ (CR, PR, SD) hatten; grüne Kurve: Patienten, die unter/nach der Erstlinientherapie progredient waren

Verarbeitung aus Nornikotin und dieses durch eine Cytochrom P 450-Monooxygenase der Tabakpflanze aus Nikotin entsteht. NKK findet sich neben anderen (Ko)Kanzeroenen im Zigarettenrauch. Es ist einerseits für DNA-Schäden und andererseits für ein verlängertes Überleben humaner Tumorzellen verantwortlich. Die NKK-aktivierte Phospho-Kinase C begünstigt die Nikotin-induzierte Migration und Invasion von Krebszellen. Nikotin stimuliert wie andere Tabakkomponenten auch Phosphatidylinositol 3/AKT-abhängig die Tumorzellproliferation und verzögert dadurch die Tumorzellapoptose. Über Induktion von Cyclooxygenase und VEGF fördert die Substanz ferner Angiogenese und Metastasierung. Binnen Minuten aktivieren Nikotin und NKK die „survival pathways“. Nikotin selbst scheint zwar nicht unmittelbar kanzerogen, regt aber bei Langzeitexposition die onkogene Transformation menschlicher Atemwegsepithelien an, stimuliert Zellproliferation und Angiogenese und hemmt die therapeutisch angestrebte Apoptose z.B. auch von Gemcitabine, Cisplatin und Paclitaxel. Durch Beeinflussung multipler Signalwege von Tumorzellen durch Nikotin wird eine Interferenz vor allem mit der „Targeted“-Therapie erwartet. Beispielsweise induziert Nikotin wie sein Abbauprodukt Cotinin die VEGF-Expression und die Angiogenese wird stimuliert. Beide Substanzen haben damit gegenteilige Effekte an den Zielstrukturen, die bei der VEGFR/EGFR-Inhibition therapeutisch eine Rolle spielen.

Auch der Zellzyklus selbst wird durch Nikotin beeinträchtigt. Zum Beispiel führt Methotrexat zu einer G1-Restriktion, bei Langzeitexposition wird die G1-Phase durch Nikotin getriggert.

Empfehlung: Die derzeitige Datenlage legt nahe, dass bei Patienten mit Bronchialkarzinom unter Behandlung Nikotinkarenz zu empfehlen ist. Die Beratung hat aber auf die Gesamtsituation der Patienten Rücksicht zu nehmen, auch angesichts der Tatsache, dass Rauchen eine von der WHO anerkannte Erkrankung „sui generis“ und damit eine Vor- bzw. Parallelerkrankung darstellt.

Rauchen unterhält Komorbiditäten wie COPD und koronare Herzkrankheit, die ihrerseits die Tumorerkrankung komplizieren und selbst nach einer Therapie verlangen. Allgemein gilt auch bei Tumorpatienten für den Nikotinkonsum die Risikosequenz: Nichtrauchen ist besser als Nikotinersatz, Nikotinersatz – vor allem wenn nur kurzfristig angewandt – besser als rauchfreier Tabak und rauchfreier Tabak ist weniger risikobelastet als gerauchter Tabak. Aber keinem Patienten, der weiter raucht, darf eine Behandlung vorenthalten werden. Die Fortsetzung des Zigarettenkonsums nach Diagnose eines Bronchialkarzinoms beeinflusst die Lebensqualität negativ. Eine exakte Rauchanamnese sollte nicht nur bei Neoplasien der Lunge standardmäßig Bestandteil klinischer Studien sein.

4. Wann keine Tumor-reduktive Therapie?

Die Indikationsstellung ebenso wie das Erfassen von Kontraindikationen für eine Tumor reduktive Therapie stellen eine besondere Herausforderung für den onkologisch tätigen Arzt dar und bedürfen einer langjährigen Erfahrung. Zentraler Punkt dabei ist ein ausführliches und verständliches Aufklärungsgespräch, das dem Patient die Möglichkeit gibt, nach seinem Verständnis frei und möglichst unbeeinflusst zu entscheiden.

Entscheidungsgrundlagen dafür sind neben objektiven Befunden (Labor, CT, Gewicht, Alter, Komorbiditäten usw.) auch Parameter wie Motivation und Lebenseinstellung des Patienten, Allgemeinzustand (WHO, ECOG, Karnofsky Index), psychische Stabilität (z.B. reaktive Depression), geriatrische Beurteilung sowie die individuelle Prognoseeinstufung des Patienten.

Im Rahmen des Expertentreffens wurden in der Diskussion u.a. folgende kritische Fragen aufgeworfen:

- In welchem Umfang soll die Beurteilung des Allgemeinzustandes in die Therapieentscheidung einfließen?

- Soll das Lebensalter berücksichtigt werden oder sollte primär der Allgemeinzustand bewertet werden?

Entsprechend den ASCO-Leitlinien [21] besteht ein allgemeiner Konsens, dass bei schlechtem Allgemeinzustand (WHO 3, 4) eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht sinnvoll ist. Bereits mit einem WHO-Status von 2 ist die genaue Nutzen-Risiko-Abwägung einer palliativen Chemotherapie notwendig. Diese Beurteilung ist bezüglich einer Tyrosinkinase-Inhibitoren-(TKI)-Therapie zu modifizieren, da basierend auf den Ergebnissen der BR21-Erlotinib-Studie auch bei schlechterem Allgemeinzustand eine Therapie mit Erlotinib sinnvoll scheint [8].

Wie sollen ältere Patienten behandelt werden? Entsprechend den ASCO-Leitlinien [21] wird bei gutem Allgemeinzustand zunächst eine Erstlinien-Chemotherapie empfohlen [22–24]. Konsequenterweise ist auch bei älteren Patienten eine Zweitlinien-Behandlung richtig, falls dies der Allgemeinzustand erlaubt [25].

Empfehlung: Die Indikations- und Kontraindikationsstellung einer Zweitlinientherapie soll auf einer individuellen Risiko-Nutzen-Evaluierung basieren und hat durch einen onkologisch erfahrenen Arzt zu erfolgen. Chemotherapie und die Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren müssen, um effektiv zu wirken, adäquat dosiert werden. Dabei können beträchtliche Nebenwirkungen auftreten. Ein Einsatz als „Psychotherapie“ bei offensichtlich klinischer Unwirksamkeit und in terminaler Lebensphase ist daher abzulehnen.

5. Docetaxel (Taxotere®)

In zwei randomisierten Phase-III-Studien [1, 2] wurde nachgewiesen, dass die Patienten gegenüber Best Supportive Care (BSC) in den Endpunkten Ansprechrate, Ein-Jahres-Überlebensrate, Gesamtüberleben und auch seitens der Lebensqualität durch eine Behandlung mit Docetaxel in der Dosis von 75mg/m², alle drei Wochen appliziert, profitierten. In der TAX 317-Studie erhielten die Patienten ursprünglich 100mg/m² Docetaxel. Da es in der Behandlungsgruppe zu fünf Todesfällen infolge Toxizität kam, wurde die Docetaxel-Dosis auf 75mg/m² reduziert. Die

Ansprechraten unter Docetaxel 100mg/m² und 75mg/m² lagen bei 6%. Das mittlere Überleben der Docetaxel-75-Gruppe (n = 55) lag bei 7,5 Monaten mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 37%; die Vergleichszahlen im Kontrollarm lagen lediglich bei 4,6 Monaten bzw. 19%. In einer exploratorischen Subgruppenanalyse dieser Studie wurde untersucht, ob auch Patienten, die mehr als eine Vorbehandlung erhielten, ebenfalls durch eine weitere Chemotherapie profitierten. Die Kaplan-Meier-Kurve der analysierten 11 Patienten war jedoch deckungsgleich mit der Kontrollgruppe. Als wesentliche Nebenwirkung ist die Hämatotoxizität zu nennen. Belastende Nebenwirkungen können Alopezie, Asthenie, Muskelschwäche, Polyneuropathie und Verstopfungen des Tränenkanals sein (Tabellen 2 und 3).

Die wöchentliche statt dreiwöchentliche Docetaxel-Therapie scheint bei gleicher Wirksamkeit besser verträglich zu sein [26]. Die Besonderheit von Docetaxel liegt in der hepatischen Metabolisierung dieses Medikaments. Dadurch ist auch bei Niereninsuffizienz eine sichere Applikation möglich [27].

Empfehlung: Docetaxel ist bei gutem Allgemeinzustand eine wirksame Chemotherapie in der zweiten Behandlungslinie. Docetaxel kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion sicher eingesetzt werden. Insbesondere auf Hämatotoxizität ist zu achten.

6. Pemetrexed (Alimta®)

Die bisher größte randomisierte Studie zur second-line-Behandlung wurde mit 571 Patienten von Hanna et al. [7] präsentiert (JMEI-Studie). Dabei wurde die damalige Standardtherapie Docetaxel 75mg/m²/Wiederholung (WH) d22 mit Pemetrexed 500mg/m²/WH d22 verglichen. Aufgrund der Erfahrungen aus der Mesotheliomstudie [28] erfolgte in dieser Untersuchung routinemäßig eine Vitamin-Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12, um die hämatologische Toxizität zu reduzieren. Im Mittel erhielten die Patienten vier Zyklen der geplanten Chemotherapie. Bei guter Verträglichkeit wurden bis zu 20 Zyklen Pemetrexed und 14 Zyklen Docetaxel appliziert. Sowohl in der Ansprechrate als auch im Überleben

Tabelle 2. Direkter Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse

Studie	TAX317B		TAX320	JMEI		BR 21	
	DXL 75	BSC	DXL 75	DXL 75	MTA	Erlot.	BSC
Anzahl	55	100	125	288	283	488	243
Alter	61	61	59	57	59	62	69
PS 0/1	74%	75%	82%	88%	89%	66%	68%
> 1 CT	20%	24%	26%	0%	0%	49%	50%
<i>Therapieansprechen</i>							
RR	6	0	7	8,8	9,1	9	0
SD	47,3	n.r.	36	46,4	45,8	36	n.r.
MST	7,5	4,6	5,7	7,9	8,3	6,7	4,7
1JÜR	37	19	32	30	30	31	21

Allgemeinzustand (WHO Status 2). > 1 CT mehr als eine Chemotherapie in der Vorbehandlung; RR Ansprechrate in %; MST mittleres Überleben in Monaten; 1JÜR Einjahresüberlebensrate in %; BSC Best Supportive Care; n.r. not reported; DXL Docetaxel; MTA Pemetrexed, Multi-Target Antifolat; Erlot. Erlotinib; Tax 317B 2; Tax320 1; BR21 8; JMEI 7.

Tabelle 3. Wesentliche hämatologische und nicht-hämatologische schwere Nebenwirkungen (CTC 3 und 4)

Studie	TAX317B		JMEI		BR 21	
	DXL 75	BSC	DXL 75	Pem.	Erlot.	BSC
Fatigue	n.r.	n.r.	5.4	5.3	19	23
Nausea	3.6	5.0	1.8	2.6	3	<1
Diarrhoe	1.8	0	2.5	<1	6	<1
Neuropathie	1.8	3.0	1.1	0	n.r.	n.r.
Exanthem	n.r.	n.r.	<1	<1	9	0
Neutropenie	67.3	n.r.	40.2	5.3	n.r.	n.r.
Anämie	5.5	n.r.	4.3	4.2	n.r.	n.r.
Thrombopenie	0	n.r.	<1	1.9	n.r.	n.r.

Best Supportive Care. *n.r.* not reported; *DXL* Docetaxel; *MTA* Pemetrexed, Multi-Target Antifolat; *Erlot.* Erlotinib; *Tax317B* 2; *Tax320* 1; *BR21* 8; *JMEI* 7.

waren beide Behandlungsformen ident. Im Nebenwirkungsprofil zeigten sich signifikante Unterschiede.

Besonders das günstigere hämatologische Profil von Pemetrexed erhöht die Therapie-Sicherheit. Neutropenien Grad 3/4 waren unter Pemetrexed nur in 5% (vs. 40%), febrile Neutropenien in 2% (vs. 13%) und damit verbundene Hospitalisierungen in 2% (vs. 13%) nachzuweisen. Seitens der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen war die Rate an Alopezie im Pemetrexed-Arm mit 6% signifikant niedriger als im Docetaxel-Arm mit 38%. Auch die Rate an neurosensorischen Nebenwirkungen war (nicht signifikant) geringer. Andererseits zeigte Pemetrexed häufiger einen passageren Leberenzym-Anstieg; bei höhergradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance <45ml/min) ist Pemetrexed im Gegensatz zu Docetaxel kontraindiziert (Tabellen 2 und 3).

Empfehlung: *Pemetrexed ist in der Zweitlinien-therapie zugelassen und hat gegenüber der bisherigen Standardtherapie Docetaxel deutlich weniger hämatologische Nebenwirkungen. In der Praxis hat bei Vorliegen folgender Faktoren die Therapie mit Pemetrexed gegenüber Docetaxel klinisch relevante Vorteile: bei eingeschränkter Knochenmarkreserve (Hämatotoxizität CTCAE 3/4 in der Erstlinientherapie), bei erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Atelektase), bei Docetaxel-Vorbehandlung oder -Unverträglichkeit, sowie bei bestehender schwerer Polyneuropathie.*

7. Erlotinib (Tarceva®)

Als dritte Behandlungsoption in der Folgetherapie steht Erlotinib (Tarceva®) zur Verfügung [8]. Dabei handelt es sich um ein neues Molekül, das zu den Tyrosin-Kinase-Inhibitoren zählt und gezielt den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor blockiert. Shepherd präsentierte 2004 am amerikanischen Krebskongress die Daten der randomisierten Studie (BR 21), in der Erlotinib gegen Placebo getestet wurde. Erstmals konnte dabei die Wirksamkeit dieser Substanzklasse bezogen auf das Überleben bei NSCLC nachgewiesen werden (medianes Überleben für Erlotinib 6,7 Monate (n = 488), für Placebo 4,7 Monate (n = 243), 1-Jahres-Überlebensrate für Erlotinib 31%, 21% für Placebo und Ansprechrate 9% gegenüber <1%). Betrachtet man die Studienpopulation genauer und ver-

gleicht man mit der JMEI-Studie, so fällt auf, dass in der BR21 ein höherer Anteil an Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand eingeschlossen wurde (32% vs. 12%). Weiters ist interessant, dass bei 49% der Patienten Erlotinib in der dritten oder gar vierten Behandlungslinie eingesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zeigte zudem, dass Frauen, Patienten mit Adenokarzinomen und Nie-(Ex)Raucher eine signifikant höhere Ansprechwahrscheinlichkeit hatten als Männer, andere Histologien und Raucher. Auch Patienten asiatischer Herkunft hatten ein besseres Ansprechen. Das Nebenwirkungsprofil unterscheidet sich grundlegend von dem der Chemotherapien. Als häufigste Grad 3/4 Nebenwirkungen wurden Exanthem in 9% und Diarrhoe in 6% berichtet.

Empfehlung: *Die relativ hohe Effizienz auch in der dritten Behandlungslinie und das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil weisen Erlotinib eine besondere Rolle in der Behandlung des NSCLC zu. Beim derzeitigen Wissensstand kann noch nicht empfohlen werden, außerhalb von Studien prädiktive Faktoren für eine Therapieentscheidung heranzuziehen. Da direkt vergleichende Studien zwischen Chemotherapie und Erlotinib noch laufen, ist eine klare Empfehlung über die richtige Abfolge zwischen Erlotinib und Chemotherapie nicht möglich. Derzeit gilt die Chemotherapie als Standard. Falls Chemotherapie nicht möglich oder sinnvoll ist, steht den onkologisch tätigen Ärzten heute mit Erlotinib eine wertvolle Alternative zur Verfügung.*

8. Weitere Therapieoptionen

In verschiedenen Phase-II-Studien wurden weitere Zytostatika untersucht [29]. So zeigten z.B. Studien mit Vinorelbin Ansprechraten von 0–14% bei einem mittleren Überleben von 3 Monaten, Studien mit Gemcitabine Ansprechraten von 0–21% und einem medianen Überleben von 5,0–8,2 Monaten und mit Paclitaxel ein Ansprechen im Ausmaß von 0–38% und 5–12 Monate medianem Überleben. Diese Substanzen werden in Österreich regelmäßig als Monotherapie eingesetzt [3]. Phase-III-Studien zu diesen Substanzen fehlen. Eine kürzlich erschienene Arbeit [30] hat als Phase-III-Studie das orale Topotecan mit Docetaxel verglichen. Als Ergebnis zeigt sich, dass Docetaxel im Gesamtüberleben tendenziell und in der Zeit

bis zur Progression Topotecan überlegen war. WHO 3/4-Neutropenien traten häufiger in der Docetaxel-Gruppe auf, Anämie und Thrombopenie hingegen in der Topotecan-Gruppe. Topotecan weist den möglichen Vorteil einer oralen Applikationsform einer Chemotherapie auf (in Österreich noch nicht verfügbar).

Gerade die Zweitlinientherapie dient vielen Studien als Plattform zur Testung neuer Substanzen. So wurden 2006 am amerikanischen Krebskongress erste Phase-II-Daten mit neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren vorgestellt, die an mehreren Zielpunkten ansetzen (ZD6474, Sunitinib, Sorafenib) [31–34], und mit dem Proteasominhibitor (Bortezomib) [34]. Zum Teil werden diese als Monotherapie und zum Teil als Kombinationstherapie mit Chemotherapie untersucht. Erste Ergebnisse sind ermutigend, Phase-III-Studien zum Teil bereits angelaufen. Eine interessante Untersuchung wurde von Fehrenbach et al. [35] präsentiert. Bei dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden in 3 Armen 120 Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzino-

men eingeschlossen: (A) Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) plus Placebo, (B) Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) plus Bevacizumab, (C) Bevacizumab plus Erlotinib. Überraschenderweise waren die Ergebnisse gerade im Arm C sehr gut und in Bezug auf die Wirksamkeit mit dem Arm B (Chemotherapie plus Bevacizumab) bei allerdings geringeren Nebenwirkungen vergleichbar. Ob die Zukunft in einer Kombination aus verschiedenen molekularen und immunologischen Therapien besteht, ist letztlich in Phase-III-Studien zu belegen.

9. Algorithmus

- Die primäre Behandlungsentscheidung trifft der onkologisch versierte behandelnde Arzt. Der vorliegende Algorithmus (Abb. 2) soll als Entscheidungshilfe verstanden werden!
- Ist ein Patient primär auf die Erstlinientherapie refraktär, ist derzeit gleich vorzugehen wie bei einem

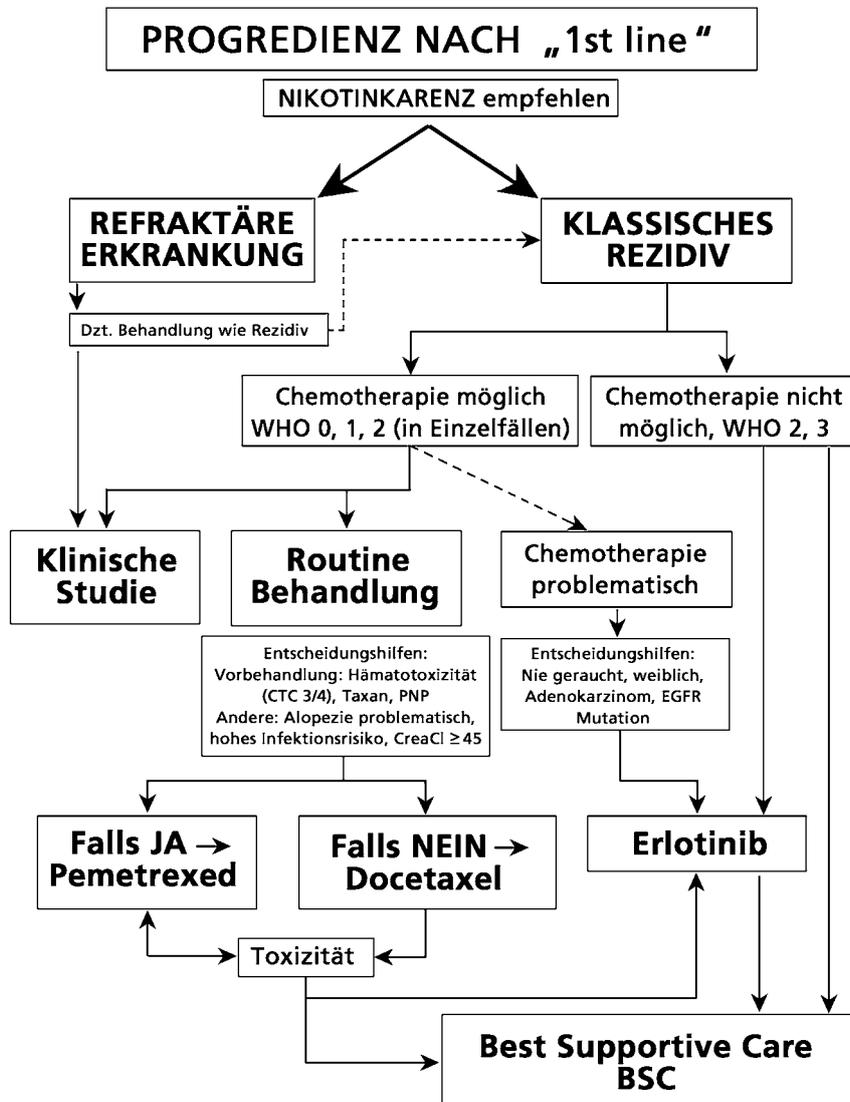


Abb. 2. Algorithmus der Zweitlinientherapie beim NSCLC

Patienten mit einem klassischen (sekundären) Rezidiv. Wünschenswert wäre, im Rahmen von Studien die klinische Relevanz des Unterschiedes zwischen refraktärer Erkrankung und Rezidivkrankung zu untersuchen, um diesen Faktor evtl. als Stratifikationskriterium einzusetzen.

- Bei gutem Allgemeinzustand (WHO 0/1) und in ausgewählten Fällen auch mit eingeschränktem Allgemeinzustand (WHO 2, hohe Motivation, reduzierter Allgemeinzustand durch Tumorreduktion voraussichtlich verbesserbar) ist eine Zweitlinientherapie im Sinne einer Chemotherapie indiziert. Das Lebensalter allein spielt für die Indikationsstellung eine untergeordnete Rolle.
- Die zwei derzeit gut untersuchten Chemotherapieoptionen sind Docetaxel und Pemetrexed. Bei gleicher Wirksamkeit ist Pemetrexed insbesondere von Seiten der hämatologischen Nebenwirkungen besser verträglich. Insbesondere bei CTCAE-Toxizität Grad 3 und 4 in der ersten Behandlungslinie, bei Vorbehandlung mit Taxanen, bei bekannter Polyneuropathie, bei erhöhtem Infektionsrisiko oder bei Patienten, für die Alopezie problematisch ist, empfiehlt es sich, eine Behandlung mit Pemetrexed in Erwägung zu ziehen. Weist der Patient eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz auf, ist aufgrund der hepatischen Metabolisierung der Therapie mit Docetaxel der Vorzug zu geben. Auf jeden Fall sollten Patienten nach Möglichkeit in klinische Studien eingeschlossen werden (Tabellen 2 und 3).
- Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass Nikotinkarenz das Ansprechen auf die Therapie günstig beeinflussen kann.
- Liegt ein langes progressionsfreies Intervall zwischen Ersttherapie und Rezidiv vor und hat der Patient auf die erste Therapie gut angesprochen, ist auch die Option einer Reinduktion mit den primär verwendeten Medikamenten gegeben.
- Hat der Patient im Rezidiv einen reduzierten Allgemeinzustand oder liegen andere Gründe vor, die eine Chemotherapie nicht sinnvoll erscheinen lassen (Ablehnung, ...), steht als Zweitlinienoption Erlotinib zur Verfügung. Zusätzlich ist Erlotinib derzeit als einziges Medikament auch in der dritten Behandlungslinie registriert.

Schlussfolgerung

In den nächsten Jahren werden die onkologisch tätigen Ärzte mit einer Vielzahl neuer Medikamente konfrontiert werden. Es liegt in der Verantwortung nationaler und internationaler Experten, diese Substanzen zu bewerten und deren Platz im Behandlungsablauf der täglichen Praxis zu definieren. Ein interdisziplinäres Gremium bestehend aus internistischen Onkologen und Pneumologen hat sich in Österreich diesem Problem gestellt und eine Evidenz-basierte Empfehlung erarbeitet.

Danksagung

Diese Expertenempfehlung wird von folgenden Fachvertretern aus den Gesellschaften für Hämatologie & Onkologie und Pneumologie unterstützt:

Ambrosch G. (Graz), Bolitschek J. (Steyr), Burghuber O. C. (Wien), Forche G. (Graz), Gastl G. (Innsbruck), Hartner E. (Fürstenfeld), Kirchbacher K. (Wien), Kneussl M. (Wien), Lang F. (Linz), Ludwig H. (Wien), Micksche M. (Wien), Pall G. (Innsbruck), Pohl R.W. (Hohegg), Preis P. (Waidhofen/Thaya), Stangl W. M. (Oberwart), Ulsperger E. (Wien).

Literatur

1. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al (2000) Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354–2362
2. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al (2000) Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095–2103
3. Fiegl M, Bodner J, Tzankov W, Oberaigner W, Jamnig H, Hilbe W, et al (2006) Results after radical resection of NSCLC 1989–2004: The TYROL study. *Eur J Surg* 38: 27
4. Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J (2003) Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 90: 593–596
5. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, Hummel SJ, Barrett RJ (1994) Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12: 1748–1753
6. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205–216
7. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589–1597
8. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123–132
9. Conklin BS, Zhao W, Zhong DS, Chen C (2002) Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 160: 413–418
10. Gritz ER, Dresler C, Sarna L (2005) Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 2287–2293
11. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P (2004) Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 125: 27–37
12. Zhang B, Ferrence R, Cohen J, Bondy S, Ashley MJ, Rehm J, et al (2005) Smoking cessation and lung cancer mortality in a cohort of middle-aged Canadian women. *Ann Epidemiol* 15: 302–309
13. Hecht SS (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91: 1194–1210

14. Siminszky B, Gavilano L, Bowen SW, Dewey RE (2005) Conversion of nicotine to nor nicotine in *Nicotiana tabacum* is mediated by CYP82E4, a cytochrome P450 monooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 14919–14924
15. Forgacs E, Zochbauer-Muller S, Olah E, Minna JD (2001) Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. *Pathol Oncol Res* 7: 6–13
16. Zhou W, Liu G, Miller DP, Thurston SW, Xu LL, Wain JC, et al (2003) Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 359–365
17. Campain JA (2004) Nicotine: potentially a multifunctional carcinogen? *Toxicol Sci* 79: 1–3
18. Guo J, Chu M, Abbeyquaye T, Chen CY (2005) Persistent nicotine treatment potentiates amplification of the dihydrofolate reductase gene in rat lung epithelial cells as a consequence of Ras activation. *J Biol Chem* 280: 30422–30431
19. Xin M, Deng X (2005) Nicotine inactivation of the proapoptotic function of Bax through phosphorylation. *J Biol Chem* 280: 10781–10789
20. Tsurutani J, Castillo SS, Brognard J, Granville CA, Zhang C, Gills JJ, et al (2005) Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFkappaB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* 26: 1182–1195
21. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al (2004) American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22: 330–353
22. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al (2005) Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 23: 6865–6872
23. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al (2000) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18: 2529–2536
24. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al (2003) Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 362–372
25. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al (2006) Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 4405–4411
26. Bria E, Cuppone F, Ciccarese M, Nistico C, Facciolo F, Milella M, et al (2006) Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*
27. Hochegger K, Lhotta K, Mayer G, Czejka M, Hilbe W (2006) Pharmacokinetic analysis of docetaxel during haemodialysis in a patient with locally advanced non-small cell lung cancer. *Nephrol Dial Transplant*
28. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636–2644
29. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE (2000) Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 18: 3722–3730
30. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP, et al (2006) Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2800–2807
31. Natale R, Bodkin D, Govindan R, Sleckman B, Rizvi N, Capo A, et al (2006) ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: final results from a two-part, double-blind, randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* #7000
32. Heymach J, Johnson B, Prager D, Csada E, Roubec J, Pesek M, et al (2006) A phase II trial of ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: Follow-up results. *Proc Am Soc Clin Oncol* #7016
33. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fossella A, Simantov R, Elting J, Bigwood D, et al (2006) Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* #7002
34. Fanucchi MP, Fossella F, Fidias P, Natale RB, Belt RJ, Carbone DP, et al (2005) Bortezomib ± docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase 2 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 629s
35. Fehrenbacher L, O'Neill V, Belani C, Bonomi P, Hart L, Melnyk O, et al (2006) A phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* #7062

Key words: Lung cancer, second line therapy, erlotinib, pemetrexed, docetaxel.

Korrespondenz: Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe, Medizinische Universität Innsbruck, Department für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin – Schwerpunkt Onkologie, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich, E-Mail: wolfgang.hilbe@i-med.ac.at