

Bayerischer Internisten-Kongress 2009

Lungenkarzinom: Steuerung der Therapie mit Molekularbiologie

Prof. Dr. Rudolf M. Huber

Pneumologie, Klinikum der Universität München, Ziemssenstraße 1, D-80336 München,
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Die Lungenkarzinome sind die häufigsten Tumorerkrankungen weltweit. Sie sind für ein Viertel bis ein Drittel aller Todesfälle an Tumorerkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen verantwortlich. Ca. 75 % der Fälle leiden an einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. Fünf Jahre nach Diagnosestellung leben von den Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom nur noch 5 %. Bei den Patienten, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden, liegt das mediane Überleben mit einer platinhaltigen Zweifach-Chemotherapie bei etwa 8 Monaten und das 1- Jahres-Überleben sowie 2-Jahres-Überleben bei 33 % und 11 % (1). Gründe für die schlechte Prognose sind einerseits die späte Diagnosestellung bei erst spät auftretenden Symptomen und keiner etablierten Screening-Methode und andererseits die geringe Wirksamkeit der klassischen Chemotherapie. Wie bereits in der Metaanalyse von 1995 zeigt sich auch in einer aktuellen Metaanalyse (2) im metastasierten Stadium ein signifikanter Überlebensvorteil der Chemotherapie im Vergleich zu best supportive care, der jedoch gering ist und kaum zu einem Überleben nach zwei Jahren beiträgt. Die adjuvante Chemotherapie im operablen Stadium führt in der Gesamtgruppe zu einem Vorteil im 5-Jahres-Überleben von knapp 5 %.

Diese Daten zeigen die dringende Notwendigkeit auf, die Situation zu verbessern. Eine Möglichkeit ist, die Therapie besser auf den individuellen Patienten und seinen Tumor abzustimmen. Hierbei helfen biologische Marker und die sogenannte zielgerichtete Therapie (targeted therapy). Hierunter versteht man eine Therapie, die auf Tumorzell-spezifische Attribute gerichtet ist, die für Wachstum und Überleben der Tumorzelle wesentlich sind (oncogene addiction) (3). Damit sollten Wirkungen und Nebenwirkungen selektiver als bei der zytotoxischen Chemotherapie sein. Wesentliche biologische Marker sind neben den molekularbiologischen Veränderungen u.a. Histologie, Geschlecht, Raucherstatus und Hautreaktionen.

Allein die korrekte Beachtung der Histologie (Untertypen des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms) führt zu einem besseren Einsatz der Chemotherapie. Beispielsweise führt die Gabe von Cisplatin anstatt von Carboplatin beim Nicht-Plattenepithelkarzinom zu einem 12-prozentigem Überlebensvorteil (4). Im Vergleich von Gemcitabin / Cisplatin mit Pemetrexed / Cisplatin bewirkt Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil, wohingegen es beim Plattenepithelkarzinom von Nachteil ist (5). Auch bei der Chemotherapie dürften molekularbiologische Analysen den Einsatz besser steuern. Bei-

spielsweise scheint in der adjuvanten Situation die Cisplatin-Gabe bei hoher Reparaturkapazität des Tumors, z.B. bei hohem ERCC1 keinen Überlebensvorteil zu bringen (6).

Obwohl die Lungenkarzinome meist multiple molekulare Veränderungen aufweisen, können bei bestimmten Tumoren spezifische Wege dominant sein. Multipelste Wege sind vorstellbar und werden untersucht. In der Klinik stehen für den Patienten bei der zielgerichteten Therapie derzeit der Angiogenese-Weg und die Hemmung der EGF-Signaltransduktion im Vordergrund. Bevacizumab als Antikörper von VEGF führt im metastasierten Stadium bei Zugabe zu Gemcitabin und Cisplatin beim Nicht-Plattenepithelkarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (7). Ein prädiktiver Biomarker ist derzeit nicht etabliert. Cetuximab als Antikörper des EGF-Rezeptors verlängert beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom signifikant das Überleben (8). Molekulare Analysen sind bis jetzt nicht hilfreich, aber das Auftreten von Hautveränderungen im ersten Zyklus ist hoch prädiktiv für ein signifikant längeres Überleben. Als orale Substanzen sind Tyrosinkinase-Inhibitoren des EGF-Rezeptors verfügbar. Erlotinib ist für die Rezidivtherapie zugelassen, Gefitinib für Patienten mit sogenannten aktivierenden Mutationen. Erlotinib erbrachte im Vergleich zu best supportive care in der Rezidivsituation (erstes oder zweites Rezidiv) einen Überlebensvorteil, der am günstigsten bei Frauen, Nichtrauchern und Asiaten war (9). Zwischenzeitlich konnte sehr gutes Ansprechen mit Mutationen v.a. in Exon 19 und 21 korreliert werden. Eine Studie in Ostasien mit Adenokarzinom und überwiegend Nichtrauchern konnte in der Erstlinientherapie zeigen, dass Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin und Paclitaxel beim Vorliegen von sogenannten aktivierenden Mutationen einen klaren Vorteil im Progressionsfreien Überleben bringt, wohingegen bei Fehlen dieser Mutationen es vermieden werden sollte (10). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant.

Zusammenfassend kann durch Berücksichtigung von biologischen Faktoren die Behandlung von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom verbessert werden. Es sind viele Fragen offen und viele Substanzen in Entwicklung, so dass die Patienten möglichst in Studien behandelt werden sollten, um insgesamt die Prognose der Lungenkarzinome zu verbessern.

Literatur:

- 1) Schiller JH ea. N Engl J Med 2002;346:92-8
- 2) NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, J Clin Oncol; 26:4617-4625 2008
- 3) Gazdar AF. N Engl J Med 361 (2009);10. DOI 10.1056/NEJMe0905763
- 4) Ardizzoni A ea. J Natl Cancer Inst 2007;99: 847 – 57
- 5) Scagliotti G. V. ea., J Clin Oncol 26 (2008), 3543-51
- 6) Olaussen K.A. ea. N Engl J Med 2006;355:983-91
- 7) Reck M ea. J Clin Oncol 27 (2009):1227-1234
- 8) Pirker R ea. Lancet 2009;373: 1525–31
- 9) Shepherd FA ea. N Engl J Med 2005;353:123–32
- 10) Mok T ea. N Engl J Med 2009;10.1056/NEJMoa0810699