

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

Experts recommendation 2006 of a rational second line treatment in non- small cell lung cancer

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

Hilbe W.¹, Aigner K.², Dittrich C.³, Eckmayr J.⁴, Fiegl M.⁵, Flicker M.⁶, Forstner B.², Greil R.⁷,
Jamnig H.⁸, Krajnik G.⁹, Lang A.¹⁰, Mohn-Staudner A.¹¹, Schinko H.¹², Studnicka M.¹³, Pirker R.¹⁴,
Ploner F.¹⁵, Rothmund J.¹⁶, Schiller L.¹⁷, Zabernigg A.¹⁸, Zöchbauer-Müller S.¹⁴

- 1 *Medizinische Universität Innsbruck, Klin. Abt. für Allgemeine Innere Medizin, Schwerpunkt Onkologie*
- 2 *KH der Elisabethinen Linz, Abt. für Lungenkrankheiten*
- 3 *Sozialmed. Zentrum Süd- Kaiser Franz Josef Spital, 3. Med. Abt. mit Onkologie*
- 4 *Klinikum Kreuzschwestern Wels, Abt. f. Lungenkrankheiten*
- 5 *LKH Natters, Abteilung für Innere Medizin*
- 6 *LKH Leoben, Abt. für Lungenkrankheiten*
- 7 *Paracelsus Medizinische Privatuniversität, St. Johannis-Spital LKH Salzburg, Univ. Klinik für Innere Medizin III*
- 8 *LKH Natters, Abt. für Atemwegs- u. Lungenkrankheiten*
- 9 *Landeskrankenhaus St.Pölten, I. Medizinische Abteilung*
- 10 *LKH Feldkirch, Abteilung für Innere Medizin*
- 11 *Sozialmed. Zentrum Baumgartner Höhe - Otto Wagner, Abt. f. Lungenkrankheiten*
- 12 *KH der Stadt Linz, Abt. für Lungenkrankheiten*
- 13 *Paracelsus Medizinische Privatuniversität, St. Johannis-Spital LKH Salzburg, Univ. Klinik für Pneumologie*
- 14 *Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I*
- 15 *Klinikum Universität Graz, Medizinische Univ. Klinik*
- 16 *LKH Feldkirch, Abteilung für Pneumologie*
- 17 *LKH Vöcklabruck, Abteilung für Innere Medizin*
- 18 *BKH Kufstein, Abteilung für Innere Medizin*

Acknowledgement: 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), Kopitz U. (Steyr), Lang F. (Linz), Ludwig H. (Wien), Micksche M. (Wien), Olschewski H. (Graz), Pall G. (Innsbruck), Pohl R.W. (Hohegg), Preis P. (Waidhofen/ Thaya), Schüller J. (Wien), Stangl W.M. (Oberwart), Ulsperger E. (Wien), Zielinski C.C. (Wien)

Korrespondenz:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe
Medizinische Universität Innsbruck
Department für Innere Medizin
Klin. Abteilung für Allgemeine Innere Medizin – Schwerpunkt Onkologie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
Mail: wolfgang.hilbe@i-med.ac.at

Zusammenfassung

Derzeit sind drei Medikamente in der Zweitlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms in Österreich zugelassen, nämlich Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib. Alle drei Substanzen zeichnen sich durch unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile aus. Ein interdisziplinäres Expertengremium hat 2006 einen klinisch praktikablen Algorithmus zur rationalen Zweitlinienbehandlung erarbeitet. Docetaxel gilt weiterhin als eine Standardtherapie und kann vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion sicher eingesetzt werden. Pemetrexed weist bei gleicher Wirksamkeit eine deutlich geringere Hämatotoxizität auf und hat damit bei Hämatotoxizität in den Vorzyklen oder bei erhöhtem Infektrisiko eine bevorzugte Rolle. Erlotinib ist derzeit indiziert, falls Chemotherapie nicht möglich oder sinnvoll ist. Welchen Stellenwert Erlotinib im direkten Vergleich zur Chemotherapie hat, wird in laufenden Studien geklärt. Erlotinib ist die einzige Substanz, die auch als Drittlinientherapie wirksam ist. Die Rolle der refraktären Erkrankung im Vergleich zum späteren Rezidiv, die Bedeutung von Nikotin in Bezug auf Chemoresistenz, die Frage der richtigen Indikationsstellung zur Chemotherapie und ein retrospektiver Überblick über österreichische Erfahrungen (TYROL Studie) werden ebenfalls erörtert.

Abstract:

At present three substances have been approved in the second line treatment of non-small cell lung cancer in Austria, which are Docetaxel, Pemetrexed and Erlotinib. The three substances are characterised by different efficacy and toxicity profiles. In 2006 an interdisciplinary expert panel developed a practicable algorithm for a rational second line therapy. Docetaxel is still a standard of treatment and can especially be used safely in patients with compromised renal function. Pemetrexed is equally effective with significantly lower rates of hematotoxicity. Therefore, Pemetrexed has a dominant role in patients who have experienced hematotoxicity in prior chemotherapy or who are at increased risk of infection. At present, Erlotinib is indicated in patients who do not qualify for chemotherapy. Studies comparing Erlotinib with chemotherapy are pending. Erlotinib is the only substance, which proved efficacy in third line treatment. Further topics which are discussed are the role of refractory disease compared to a later relapse, the biologic role of nicotine for chemo resistance, the question who should or should not be treated with chemotherapy and a retrospective survey of Austrian experiences (TYROL study).

Einleitung:

Bis vor wenigen Jahren war in der Zweitlinientherapie des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms (NSCLC) nur Docetaxel (Taxotere®) zugelassen, da nur dieses Medikament seinen Nutzen in randomisierten Studien belegen 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 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 beschlossen. 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 Beurteilungsprozess 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 bei primär fortgeschrittener Erkrankung oder bei Rezidiv nach initialer kurativer Therapie (meist Operation) werden normalerweise *in palliativer Intention* anti-tumoral behandelt, also mit Schwerpunkt auf Symptomkontrolle, Steigerung der Lebensqualität und Lebensverlängerung. Zu den palliativen anti-tumoralen Therapien zählen Chemotherapie, Radiotherapie, selten Operation oder Kombinationen der genannten

Therapiemodalitäten. Immerhin 9% aller Patienten erhalten überhaupt keine anti-tumorale Therapie und versterben meist kurz nach der Diagnose; gut 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).

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

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

2. Rezidivkrankung – Refraktäre Erkrankung?

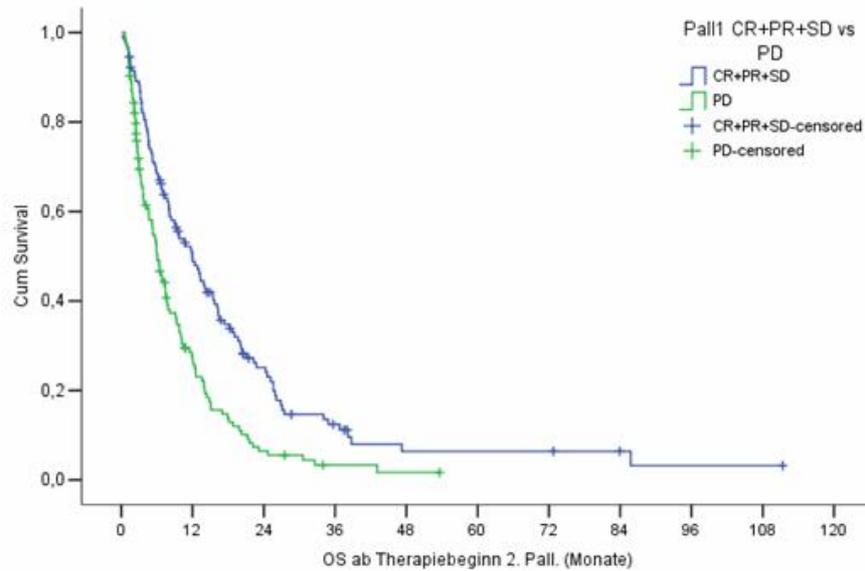
In der Behandlung des NSCLC wurde der Unterscheidung zwischen refraktärer Erkrankung und Krankheitsrezidiv oft wenig Beachtung geschenkt. Definitionsgemäß entspricht ein refraktäres Verhalten einer Tumorprogredienz unter laufender Chemotherapie oder sehr kurz nach Beendigung der Chemotherapie. Das genaue 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).

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. Alle drei in der Einleitung

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 schlechteres 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 sollten daher in eine Therapiestratifizierung einfließen.

Sehr interessante Daten liegen dazu von der retrospektiven TYROL 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 Ansprechraten der Zweitlinientherapie nach Rezidiv (n=124) betragen: CR 3,2%, PR 9,7%, SD 23,4%, PD 42,7%, Abbruch ohne Response-Beurteilung: 9,7%; Tod unter Therapie ohne Responsebeurteilung: 11,3%. Bei „Refraktärität“ (n=127) war das Ansprechen deutlich schlechter: CR 0,8%, PR 2,4%, SD 17,3%, PD 54,3%; Abbruch ohne Response-Beurteilung: 13,4%; Tod unter Therapie ohne Responsebeurteilung: 11,8%. Insgesamt zeigen refraktäre Patienten somit ein schlechteres 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) (Abbildung 1).

Abbildung 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.



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 Komorbidität 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, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20): N-Nitrosornikotin (NKK) ist das hochpotente Kanzerogen der Tabakpflanze, das bei der Verarbeitung aus Nornikotin und dieses durch eine Cytochrom P 450-Monooxygenase der Tabakpflanze aus Nikotin entsteht. NKK findet sich neben anderen (Ko)Kanzerogenen 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 VEGFR fördert die Substanz ferner Angiogenese und Metastasierung. Binnen Minuten aktivieren Nikotin und NKK die „survival pathways“. Die Apoptose - z.B. induziert von Etoposid - wird abgeschwächt. 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 Taxol. 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 eingesetzt werden.

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 geraucher 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 qualitativ hochwertiges und verständliches Aufklärungsgespräch, sodass der Patient die Möglichkeit hat, seine Zustimmung oder Ablehnung zu einer Behandlung auf möglichst rationaler Basis treffen zu können.

Entscheidungsgrundlagen dafür sind neben objektiven Befunden (Labor, CT, Gewicht, Alter, Komorbiditäten usw.) auch Parameter wie Motivation des Patienten (inkl. Compliance), Allgemeinzustand (WHO, ECOG, Karnofsky Index), psychischen Stabilität (z.B. reaktive Depression), "geriatric assessment" sowie die globale 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) herrscht 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 (22) wird bei gutem Allgemeinzustand zunächst eine Erstlinien-Chemotherapie empfohlen (23, 24, 25). Konsequenterweise ist auch bei älteren Patienten eine Zweitlinien-Behandlung richtig, falls dies der Allgemeinzustand erlaubt (26).

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, richtig dosiert werden. Dabei können beträchtliche Nebenwirkungen auftreten. Ein Einsatz als „Psychotherapie“ bei offensichtlicher 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 profitierten. In der TAX 317-Studie erhielten die Patienten ursprünglich 100 mg/m² Docetaxel. Da es in der Behandlungsgruppe zu fünf toxischen Todesfällen kam, wurde die Docetaxel-Dosis auf 75 mg/m² reduziert. Die Ansprechraten unter Docetaxel 100 mg/m² und 75 mg/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 Subanalyse 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. Als für den Patienten belastende Nebenwirkungen können Alopezie, Asthenie, Muskelschwäche, Polyneuropathie und Verstopfungen des Tränenkanals auftreten (Tabelle 2 und 3).

Die wöchentliche Docetaxel-Therapie scheint bei gleicher Wirksamkeit besser verträglich zu sein (27). Die Besonderheit von Docetaxel liegt in der hepatischen Metabolisierung dieses Medikaments. Dadurch ist auch bei Niereninsuffizienz eine sichere Applikation möglich (28).

Empfehlung: *Docetaxel ist bei gutem Allgemeinzustand eine wirksame Chemotherapie in der zweiten Behandlungslinie. Docetaxel kann 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 der Standard Docetaxel 75 mg/m² mit Pemetrexed 500 mg/m² verglichen. Aufgrund der Erfahrungen aus der Mesotheliomstudie (29) 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 jedoch bis zu 20 Zyklen Pemetrexed und 14 Zyklen Docetaxel appliziert. Sowohl in der Ansprechrate als auch im Überleben waren beide Behandlungsformen ident. Jedoch im Nebenwirkungsprofil zeigten sich signifikante Unterschiede.

Besonders das günstigere hämatologische Profil von Pemetrexed erhöht die Sicherheit. Neutropenien Grad 3/4 waren 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 passageren Leberenzym-Anstieg; bei höhergradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 45ml/min) ist Pemetrexed kontraindiziert (Tabellen 2 und 3).

Empfehlung: *Pemetrexed ist in der Zweitlinientherapie 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 Knochenmarksreserve (Hämatotoxizität CTCAE 3/4 in der Erstlinientherapie) oder bei erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Atelektase), bei Docetaxel-Vorbehandlung oder -Unverträglichkeit, 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 blockiert. Shepherd präsentierte 2004 am amerikanischen Krebskongress die Daten der randomisierten Studie (BR 21), in der Erlotinib vs. Placebo getestet wurde. Erstmals konnte dabei die Wirksamkeit dieser

Substanzklasse bei Lungenkarzinomen nachgewiesen werden (Erlotinib: medianes Überleben 6,7 Monate (n=488); Placebo: median 4,7 Monate (n=243), 1-Jahres-Überlebensrate 31%, Ansprechrate 9%, vs. 1-Jahres-Überlebensrate von 21% und Ansprechrate <1%). Betrachtet man die Studienpopulation genauer, so fällt auf, dass ein höherer Anteil an Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand eingeschlossen wurde (34%) als in der JMEI Studie (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-Raucher eine signifikant höhere Ansprechwahrscheinlichkeit haben als Männer, andere Histologien und Raucher. Auch Patienten mit 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:** Der interessante Wirkmechanismus mit 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.*

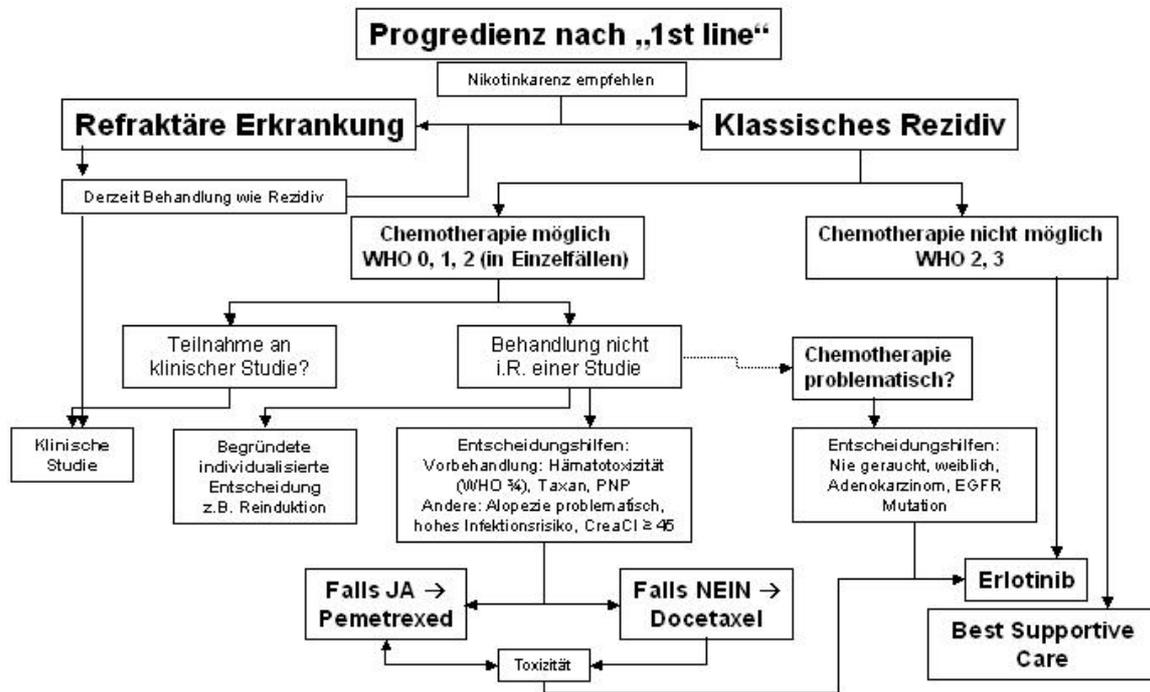
8. Andere Therapieoptionen

In verschiedenen Phase-II-Studien wurden weitere Zytostatika der dritten Generation untersucht (30). 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 5,0-8,2 Monate und mit Paclitaxel Ansprechen im Ausmaß von 0-38% und 5-12 Monate. Diese Substanzen werden in Österreich regelmäßig als Monotherapie eingesetzt (3). Phase-III-Studien zu diesen Substanzen fehlen. Eine kürzlich erschienene Arbeit (31) hat als Phase-III-Studie das orale Topotecan mit Docetaxel verglichen. Als Ergebnis zeigt sich, dass Docetaxel im Gesamtüberleben und in der Zeit bis zur Progression Topotecan überlegen war. WHO 3/4-Neutropenien traten häufiger in der Docetaxel-Gruppe auf, Anämie und

Thrombopenie 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) (32, 33, 34, 35), und mit dem Proteasominhibitor (Bortezomib) (35). 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. (36) präsentiert. Bei dieser randomisierten Phase-II-Studie wurden in 3 Armen 120 Patienten eingeschlossen (Nicht-Plattenepithelkarzinome): (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 geringeren Nebenwirkungen vergleichbar. Ob die Zukunft in einer Kombination aus verschiedenen molekularen und immunologischen Therapien besteht, ist letztlich in Phase-III-Studien zu belegen.

Abbildung 2: Algorithmus der Zweitlinientherapie beim NSCLC



9. Algorithmus

- Die primäre Behandlungsentscheidung trifft der onkologisch versierte behandelnde Arzt. Der vorliegende Algorithmus soll als Entscheidungshilfe verstanden werden!
- Ist ein Patient primär auf die Erstlinientherapie refraktär, ist derzeit gleich vorzugehen wie bei einem Patienten mit einem klassischen (sekundären) Rezidiv. Wünschenswert wäre, im Rahmen von Studien die klinische Relevanz des Unterschiedes refraktäre Erkrankung vs. Rezidivkrankung zu untersuchen (Stratifikationskriterien).
- 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 verfügbaren 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.

- Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass eine 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.

Studie	TAX317B		TAX320	JMEI		BR 21	
	DXL 75	BSC	DXL 75	DXL 75	Pem.	Erlot.	BSC
Arm	DXL 75	BSC	DXL 75	DXL 75	Pem.	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%
Therapieansprechen							
RR	6	0	7	8,8	9,1	9	0
SD	47,3	n.r.	x	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

Tabelle 2: Direkter Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse Legende: 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)

Studie	TAX317B		JMEI		BR 21	
	DXL 75	BSC	DXL 75	Pem.	Erlot.	BSC
Studienarm						
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.

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

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 ihren 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 einen Status quo erarbeitet.

s

Reference List

1. **Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al.** 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* 2000,18:2354-62
2. **Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al.** 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* 2000,18:2095-103
3. **Fiegl M, Bodner J, Tzankov W, Oberaigner W, Jamnig H, Hilbe W et al.** Results after radical resection of NSCLC 1989-2004: The TYROL study. *Eur J Surg* 2006,38:27
4. **Markman M, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Belinson J.** Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003,90:593-6
5. **Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, Hummel SJ, Barrett RJ.** Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994,12:1748-53
6. **Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al.** 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 2000,92:205-16

7. **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

8. **Shepherd FA, Rodrigues PJ, 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

9. **Conklin BS, Zhao W, Zhong DS, Chen C.** Nicotine and cotinine up-regulate vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells. Am J Pathol 2002,160:413-8

10. **Gritz ER, Dresler C, Sarna L.** Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005,14:2287-93

11. **Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P.** Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. Chest 2004,125:27-37

12. **Zhang B, Ferrence R, Cohen J, Bondy S, Ashley MJ, Rehm J et al.** Smoking cessation and lung cancer mortality in a cohort of middle-aged Canadian women. Ann Epidemiol 2005,15:302-9

13. **Hecht SS.** Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999,91:1194-210

14. **Siminszky B, Gavilano L, Bowen SW, Dewey RE.** Conversion of nicotine to nor nicotine in *Nicotiana tabacum* is mediated by CYP82E4, a cytochrome P450 monooxygenase. Proc Natl Acad Sci U S A 2005,102:14919-24

15. **Forgacs E, Zochbauer-Muller S, Olah E, Minna JD.** Molecular genetic abnormalities in the pathogenesis of human lung cancer. Pathol Oncol Res 2001,7:6-13

16. **Zhou W, Liu G, Miller DP, Thurston SW, Xu LL, Wain JC et al.** Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003,12:359-65

17. **Campain JA.** Nicotine: potentially a multifunctional carcinogen? Toxicol Sci 2004,79:1-3

18. **Guo J, Chu M, Abbeyquaye T, Chen CY.** Persistent nicotine treatment potentiates amplification of the dihydrofolate reductase gene in rat lung epithelial cells as a consequence of Ras activation. J Biol Chem 2005,280:30422-31

19. **Xin M, Deng X.** Nicotine inactivation of the proapoptotic function of Bax through phosphorylation. J Biol Chem 2005,280:10781-9

20. **Tsurutani J, Castillo SS, Brognard J, Granville CA, Zhang C, Gills JJ et al.** Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NFkappaB-dependent survival in lung cancer cells. Carcinogenesis 2005,26:1182-95

21. **Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr et al.** American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004,22:330-53

22. **Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr et al.** American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004,22:330-53

23. **Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S et al.** 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* 2005,23:6865-72
24. **Fraci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A et al.** Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000,18:2529-36
25. **Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F et al.** 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* 2003,95:362-72
26. **Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH et al.** 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* 2006,24:4405-11
27. **Bria E, Cuppone F, Ciccarese M, Nistico C, Facciolo F, Milella M et al.** Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2006,
28. **Hochegger K, Lhotta K, Mayer G, Czejka M, Hilbe W.** Pharmacokinetic analysis of docetaxel during haemodialysis in a patient with locally advanced non-small cell lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 2006,
29. **Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P et al.** Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003,21:2636-44
30. **Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE.** Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000,18:3722-30
31. **Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP et al.** Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006,24:2800-7
32. **Natale R, Bodkin D, Govindan R, Sleckman B, Rizvi N, Capo A et al.** 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* 2006,#7000
33. **Heymach J, Johnson B, Prager D, Csada E, Roubec J, Pesek M et al.** A phase II trial of ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: Follow-up results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006,#7016
34. **Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella A, Simantov R, Elting J, Bigwood D et al.** Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006,#7002
35. **Fanucchi MP, Fossella F, Fidias P, Natale RB, Belt RJ, Carbone DP et al.** Bortezomib+/- docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase 2 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005,23:629s
36. **Fehrenbacher L, O'Neill V, Belani C, Bonomi P, Hart L, Melnyk O et al.** 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 2006,#7062