



Ein wichtiger Teil im Behandlungskonzept

Die Chemotherapie des Bronchialkarzinoms

P. Drings

Abteilung Innere Medizin/Onkologie der Thoraxklinik Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg, Internistische Onkologie der Thoraxtumoren/Thoraxchirurgie (ehemaliger Chefarzt: Prof. Dr. P. Drings)

kliniker 2005; 34 (7): 217–223

Der histologische Typ und die Ausdehnung des Tumors sind die beiden wesentlichen Kriterien, welche die Prognose von Patienten mit Bronchialkarzinom und das therapeutische Konzept inklusive Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie bestimmen. Zusätzlich spielen der Leistungsindex und die psychoemotionalen Reserven des Patienten eine große Rolle. Wegen der hohen Proliferationsrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung wird das kleinzellige Bronchialkarzinom, das etwa 20% aller Lungenkarzinome repräsentiert, von der heterogenen Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom) abgegrenzt. Nicht selten liegen jedoch Mischtumore vor. Entscheidend in diesen Fällen ist der bösartigste Anteil des Tumors, und die Behandlung orientiert sich somit an den Prinzipien der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Das kleinzellige Bronchialkarzinom muss bei den meisten Patienten von vornherein als eine systemische Erkrankung gelten. Seine biologischen Eigenschaften begründen einerseits die schlechte Prognose

In den vergangenen Jahren ist der Stellenwert der Chemotherapie im Behandlungskonzept des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms deutlich gestiegen. Sie wird zum einen in den frühen Stadien I B bis III A mit kurativem Potenzial in Ergänzung zur Operation präoperativ oder adjuvant eingesetzt. In naher Zukunft wird diese Kombination in dieser Situation wohl zum Standardverfahren werden. Im Stadium III B wird die Chemotherapie bei Inoperabilität – wenn der Leistungsindex des Patienten es erlaubt – in Kombination mit der Radiotherapie verabreicht. Die große Domäne der Chemotherapie ist jedoch das disseminierte Stadium IV. Bei Patienten mit gutem Leistungsindex gilt eine cisplatinbasierte Zweifachbehandlung als Therapie der ersten Wahl. Als Alternative bieten sich inzwischen platinfreie Kombinationen an. Bei älteren Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten, die bereits eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten, wird eine Monochemotherapie empfohlen. Jedoch können einige ältere Patienten durchaus von einer Kombinationschemotherapie profitieren. Die Remissionsraten der Kombinationschemotherapie liegen „nur“ zwischen 25 und 40%. Die durchschnittliche Verlängerung der Überlebenszeit beträgt lediglich zwei Monate. Bis zu zwei Drittel der Patienten im fortgeschrittenen Stadium profitieren allerdings von der Chemotherapie mit einer Abnahme tumorbedingter Symptome und einer Verbesserung ihrer Leistungs-

der Betroffenen, liefern aber andererseits auch die Grundlage für eine hohe Sensibilität gegenüber der Chemo- und der Radiotherapie. Mit der Einführung der Chemotherapie erreichte man eine fünffache Verlängerung der medianen Überlebensdauer der Patienten und einen Anteil von 5–10% an Patienten, die drei Jahre rezidivfrei überleben. In der Gruppe der Patienten mit „limited disease“ und anderen günstigen prognostischen Faktoren erhöht sich dieser Anteil sogar auf 15–29%.

Obwohl im Verlauf der letzten Dekade bezüglich der Therapie keine wesentlichen Fortschritte oder – an-

ders ausgedrückt – eine Konsolidierung auf höherem Niveau erreicht wurden, war es doch möglich, neue Erkenntnisse zur Bedeutung der verschiedenen prognostischen Faktoren zu gewinnen. Auf ihrer Grundlage wird jetzt zwischen einer rein palliativen Therapie bei zum Beispiel älteren Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung („extensive disease“) und einer Therapie mit primär kurativem Ansatz bei Patienten mit noch begrenzter Tumorausdehnung („limited disease“) differenziert.

Mit den verschiedenen Zytostatika lassen sich Remissionsraten zwischen 20 und 50% erreichen (Tab.

Tab. 1 Monochemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Medikament	durchschnittliche Remissionsrate
Ifosfamid	50%
Cyclophosphamid	40%
Etoposid	40%
Carboplatin	40%
Vincristin	35%
Methotrexat	35%
Doxorubicin	30%
Epirubicin	30%
Hexamethylmelamin	30%
Vindesin	30%
Vinblastin	30%
BCNU	20%
Cisplatin	15%
in klinischer Erprobung	
Teniposid	58%
Paclitaxel	34–43%
Gemcitabin	27%
Topotecan	30–40%
Navelbin	16%
Irinotecan (CPT-11)	47%
BCNU = Bischloräthylnitrosourea	nach (15, 18, 28)

1). Komplette Remissionen sind unter der Monochemotherapie aber ausgesprochen selten. Deshalb wird

man diese Therapieform gegenwärtig nur bei Patienten einsetzen, denen eine aggressivere Behandlung nicht mehr zugemutet werden kann.

Standardtherapie ist seit den 70er Jahren die Polychemotherapie mit zwei bis vier Zytostatika, die der Monochemotherapie aufgrund ihrer höheren Raten an kompletten Remissionen sowie längeren Remissions- und Überlebenszeiten eindeutig überlegen ist (Tab. 2; 6, 21). Neben einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten durch die Verkürzung der Behandlungsdauer und einer besseren Auswahl der Patienten unter Berücksichtigung neu definierter prognostischer Faktoren sowie durch die Substitution sehr toxischer Zytostatika durch neue Substanzen gelang es, die akute und chronische Toxizität der Therapie wesentlich zu reduzieren.

Weit verbreitet ist die seit über 20 Jahren eingesetzte Kombination eines Anthrazyklin-Antibiotikums (z.B. Doxorubicin oder Epirubicin) mit einem Oxacaphosphorinderivat (z.B. Cyclophosphamid oder Ifosfamid) und einem Vincaalkaloid (z.B. Vincristin), bekannt als ACO- oder

VAC-Schema. Bei einer Therapie-resistenz gegenüber diesem Schema oder bei Kontraindikationen gegenüber einzelnen Zytostatika stehen mehrere Alternativen zur Verfügung, von denen sich besonders die Kombination Cisplatin/Etoposid zu einem zweiten Standardverfahren entwickelt hat.

Die in einigen Studien erkennbare mögliche Überlegenheit dieser Kombination gegenüber anderen Verfahren besonders beim Einsatz im Stadium „limited disease“ ließ sich im weit fortgeschrittenen Tumorstadium „extensive disease“ jedoch nicht bestätigen. Die Applikation von Etoposid und Cisplatin ist bei gleichzeitiger Thoraxbestrahlung wegen der verminderten Toxizität günstiger als andere Therapieverfahren. Deshalb bevorzugen viele Therapeuten diese Zweierkombination zur Behandlung des kleinzelligen Karzinoms im Stadium „limited disease“.

In diesem Tumorstadium erreicht man mit der Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten objektiv messbare Remissionen in einer Häufigkeit von 70–95%, inklusive kompletter Remissionen von 30–50%. Die Überlebensdauern aller behandelten Patienten liegen mit gewissen Variationen zwischen den Studien bei zwölf Monaten. Entwickelt sich sogar eine komplette Remission, erhöht sich die Lebensdauer auf durchschnittlich 15–20 Monate (Tab. 3). Während 40–70% der Patienten die Chance haben, ein Jahr zu überleben, sind nach zwei Jahren nur noch 10–20% der Patienten rezidivfrei. Dieser kleine Anteil darf als potenziell geheilt gelten (32).

Wegen der wesentlich größeren Tumormasse sind im Stadium „extensive disease“ die Remissionsraten deutlich niedriger. Hier liegt der Anteil kompletter Remissionen im Schnitt nicht über 20%, die medianen Überlebensdauern der Patienten betragen sechs bis neun Monate. In der Literatur finden sich Ein-Jahres-Überlebensraten von 20–50%. Nur vereinzelte Patienten überleben nach zwei Jahren rezidivfrei (5). Nach jedem Behandlungszyklus wird die Ansprechbarkeit des Tu-

Tab. 2 Standardtherapien zur Polychemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Auswahl), Fortsetzung nach 3–4 Wochen

Kombination	Dosierung	Art der Verabreichung	an Tag
Doxorubicin	60 mg/m ²	i.v.	1
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	1, 2
Vincristin*	1,5 mg/m ²	i.v.	1, 8, 15
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v.	1
Doxorubicin	45 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	50 (100) mg/m ²	i.v.	1, 2, 3, 4, 5
Cyclophosphamid	1000 mg/m ²	i.v.	1
Epirubicin	70 mg/m ²	i.v.	1
Vincristin (EPICO)	2 mg	i.v.	1
Ifosfamid	1500 mg/m ²	i.v. 1-h-Infusion	1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	1, 2, 3
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	1, 2, 3
Carboplatin	300 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	140 mg/m ²	i.v.	1, 2, 3
Vincristin*	1,5 mg/m ²	i.v.	1, 8, 15
Ifosfamid	5 g/m ²	i.v.	1
Carboplatin	300 mg/m ²	i.v.	1
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	1, 2
	240 mg/m ²	oral	3
Vincristin	0,5 mg/m ²	i.v.	14

* Die Einzeldosis sollte 2 mg nicht überschreiten

mors auf die Therapie beurteilt. Ist nach dem klinischen Befund und dem Ergebnis bildgebender Untersuchungsverfahren keine deutliche Besserung zu erkennen, ist ein ineffektives Therapieverfahren sofort durch ein alternatives Schema zu ersetzen. Besonders im Stadium „limited disease“ wird man im Hinblick auf potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten selbst ein stationäres Verhalten des Tumors als Therapieversagen interpretieren und die Behandlung sofort umstellen müssen. Im Stadium „extensive disease“ ist wegen fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten und der insgesamt schlechteren Prognose bei stabilem Tumorverhalten unter Abwägung der individuellen Besonderheiten jedoch durchaus eine Fortsetzung der Therapie mit demselben Schema vertretbar.

Mehrere Versuche zur Intensivierung der Behandlung in den vergangenen Jahren sollten dazu beitragen, die Therapieergebnisse zu verbessern. Beispiele hierfür sind die gleichzeitige Applikation mehrerer Substanzen, die Durchführung einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie, die alternierende Applikation verschiedener Zytostatikakombinationen, die kontinuierliche Dauerbehandlung oder die Hochdosistherapie unter Einsatz von Wachstumsfaktoren der Granulozytopoese.

Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass die simultane Anwendung von drei oder vier Medikamenten prinzipiell einer Zweierkombination überlegen ist. Weit gehend durchgesetzt hat sich die in den letzten Jahren erkennbare Tendenz zur Verkürzung der Behandlungsdauer auf nur vier bis sechs Zyklen. Eine Erhaltung-Chemotherapie im Anschluss an eine komplette Remission verlängert die Gesamtüberlebensdauer der Patienten nicht. Man erreicht das gleiche Langzeitergebnis, wenn man nach kompletter Remission zunächst abwartet und erst im Falle eines Rezidivs eine Re-Induktionsbehandlung vornimmt.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Im Gegensatz zu kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist mit der

Chemotherapie bei der heterogenen größeren Gruppe der nichtkleinzelligen Karzinome im Stadium der Fernmetastasierung nur eine zeitlich außerordentlich befristete und rein palliative Wirkung zu erreichen (11). Die Entscheidung zur Therapie wurde deshalb bei diesen Tumoren in der Vergangenheit mit wesentlich größerer Zurückhaltung als beim kleinzelligen Bronchialkarzinom getroffen. In den vergangenen Jahren hat sich der Stellenwert der Chemotherapie im Behandlungskonzept des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms jedoch deutlich verändert. Präoperativ als induktive Behandlung in den Stadien II und III A hat sie sogar eine kurative Intension.

In Verbindung mit einer Radiotherapie ist die Chemotherapie in der Lage, bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom des Stadiums III das Leben zu verlängern. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist jedoch ein guter Leistungsindex des Patienten entsprechend dem Grad 0 und 1 der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) und nur in Ausnahmefällen Grad 2. Im nicht bestrahlungsfähigen Stadium III B und im Stadium IV dominiert dann die Chemotherapie. Unabhängig von der Art des Protokolls beträgt die maximal erreichbare Verlängerung der medianen Überlebenszeit jedoch nur etwa zwei Monate (3, 17, 22) – und dies, obwohl in die Phase-III-Studien, die als Grundlage für diese Metaanalysen dienten, in den letz-

ten zehn Jahren fast ausschließlich Patienten mit einem überdurchschnittlich guten Allgemeinzustand eingeschlossen wurden.

Eine Therapie sollte grundsätzlich nicht nur darauf ausgerichtet sein, die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern, sondern – was für diese wesentlich wichtiger ist – tumorbedingte Symptome zu reduzieren und die Lebensqualität positiv zu beeinflussen. Befindet sich der Patient noch in einem guten Leistungsindex, sollte die Chemotherapie eingeleitet werden. Die früher häufig praktizierte Haltung, bei einem beschwerdefreien Patienten im disseminierten Stadium mit jeder Therapie zunächst zurückhaltend zu sein und bis zum Auftreten von Symptomen zu warten, ist heute nicht mehr zu rechtfertigen. Selbstverständlich sollte bei lediglich palliativer Wirkung der Therapie in jedem Einzelfall bei der Entscheidung zur Chemotherapie die Nutzen-Lasten-Relation beachtet werden.

Monochemotherapie

Aus einer Vielzahl verschiedener beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom klinisch geprüfter Zytostatika besitzen gegenwärtig etwas mehr als zehn Wirkstoffe eine größere Bedeutung für die systemische Therapie (Tab. 4; 9). Bis Anfang der 90er Jahre standen nur sechs Zytostatika mit einer moderaten Wirksamkeit zur Verfügung, mit denen Remissionsraten zwischen 13 und 26% realistisch waren. In der letzten Dekade kamen neue Substanzen mit

Tab. 3 Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (historische Entwicklung)

Therapie	Überlebensdauer „limited disease“	Überlebensdauer „extensive disease“
vor der Ära der Chemotherapie		
symptomatische Behandlung	3 Monate	1,5 Monate
Chirurgie	< 1%	–
Radiotherapie	1–3%	–
Chemotherapie		
Monochemotherapie median	6 Monate	4 Monate
Polychemotherapie median	10–14 Monate	7–11 Monate
Fünf-Jahres-Überlebensrate	2–8%	0–1%
Kombination von Chemotherapie und Thorax-Radiotherapie		
median	12–16 Monate	7–11 Monate
Fünf-Jahres-Überlebensrate	6–12%	0–1% <i>nach (4, 19)</i>

Tab. 4 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome – Remissionsraten der wirksamsten Zytostatika in der Monotherapie

Zytostatikum	Remissionsrate	Patienten
bis Anfang der 90er Jahre übliche Substanzen		
Ifosfamid	26%	420
Cisplatin	20%	546
Mitomycin C	20%	115
Vincristin	20%	287
Etoposid	17%	268
Carboplatin	13%	116
neue Substanzen		
Docetaxel	35%	194
Irinotecan	28%	107
Vinorelbin	27%	319
Paclitaxel	23%	165
Gemcitabin	21%	298

nach (1, 12, 31)

zum Teil einzigartigen Wirkmechanismen (Antimetabolitika, stabilisierende Antitubuline, Topoisomerase-1-Inhibitoren und hypoxische Zytotoxine) hinzu. Die damit in der Monochemotherapie erreichbaren Remissionsraten liegen etwas höher. Es handelt sich aber auch hier vorwiegend um partielle Remissionen von nur einigen Monaten Dauer.

Auch beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ist die Monochemotherapie der Polychemotherapie bezüglich der erreichbaren Remissionsraten unterlegen. Da dies auch für das Überleben der Patienten zutrifft, gilt die Polychemotherapie konsequenterweise weithin als Behandlungsstandard für die palliative

Chemotherapie im Tumorstadium IV. Jedoch müssen Patienten, die sich einer derartigen Therapie unterziehen, etwa die Hälfte der ihnen verbleibenden Lebenszeit mit der Therapie in Ambulanzen oder Krankenhäusern verbringen. Um die Patienten zu entlasten und die Therapie stärker in den ambulanten Bereich verlagern zu können, wurde in den letzten Jahren bevorzugt anstelle der Kombinationschemotherapie die sequenzielle Anwendung einzelner antineoplastisch wirksamer Substanzen geprüft.

Schon vor Jahren wurde darauf hingewiesen, dass sich mit einer Monochemotherapie trotz vergleichsweise niedriger Ansprech-

raten im Einzelfall erstaunlich lange Überlebenszeiten erzielen lassen. Somit bleibt die zytostatische Monotherapie weiterhin klinisch relevant. Da die Mehrzahl der Patienten mit einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bereits 65 Jahre oder älter und oft auch multimorbide sind, besteht ein hoher Bedarf an einer situationsgerechten „milden“ Therapie für ältere und geschwächte Patienten. Dies ist die Domäne der Monochemotherapie, die durch die Einführung der neuen Substanzen (Tab. 4) erheblich an Akzeptanz gewonnen hat.

Eine weitere wichtige Indikation für die zytostatische Monochemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ist seit einigen Jahren die Zweitlinien-Chemotherapie, die erst durch die Einführung der neuen Substanzen möglich wurde. Vorher hatte man keine Chance, dem Patienten nach einer Erstbehandlung überhaupt noch ein Therapieangebot zu machen. Die Erfolgsaussichten einer solchen, so genannten Second-line-Therapie sind höher, wenn die primäre Therapie bereits eine gewisse Wirkung erzielt hatte und ein längeres rezidivfreies Intervall erreicht werden konnte.

Polychemotherapie

Mit der Polychemotherapie sind Remissionsraten zwischen 25 und 45% zu erwarten (Tab. 5). Die mediane Überlebenszeit aller behandelten Patienten ist jedoch mit sechs bis neun Monaten relativ kurz. Responder dürfen mit einer medianen Lebensdauer von zwölf bis 15 Monaten rechnen, während Patienten, bei denen das Karzinom während der Behandlung progrediert, nur drei bis vier Monate überleben. Bei einem kleinen Teil der Patienten (um 5%) werden in einigen Therapiestudien bereits komplette Remissionen erzielt, die durchschnittlich sechs Monate anhalten. Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten liegt im Durchschnitt zwischen 20 und 30%. Jedoch können immerhin zwei Drittel bis drei Viertel der Patienten durch die Chemotherapie eine Verringerung ihrer Tumorsymptome und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erreichen.

Tab. 5 Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome – Remissionsraten einiger Polychemotherapie-Schemata

Verfahren	Remissionsrate	Patienten
ältere Kombinationen zum Teil unter Einschluss von Cisplatin		
Ifosfamid / Etoposid	24%	148
Ifosfamid / Mitomycin	29%	110
Mitomycin / Ifosfamid / Vindesin	45%	117
Cisplatin / Vindesin	35%	426
Cisplatin / Etoposid	30%	446
Cisplatin / Ifosfamid	35%	71
Mitomycin / Ifosfamid / Cisplatin	51%	205
Mitomycin / Vindesin / Cisplatin	46%	184
Cisplatin / Etoposid / Ifosfamid	41%	204
Cisplatin plus neue Substanzen		
Cisplatin / Paclitaxel	31%	48
Cisplatin / Docetaxel	40%	63
Cisplatin / Vinorelbin	39%	98
Cisplatin / Irinotecan	50%	60
Cisplatin / Gemcitabin	46%	157

nach (12, 16)

Tab. 6 Chemotherapieregime zur supportiven Therapie im Vergleich

Autoren	Patienten (n)	Therapieverfahren	Remissionsrate	mediane Überlebenszeit	p-Wert
Durrant et al. (1971)	63	Mechlorethamin	n.b.	8,7 Wochen	n.s.
	63	supportive Therapie	–	8,4 Wochen	n.s.
Laing et al. (1975)	61	Procarbazin	n.b.	27 Wochen	
	67	supportive Therapie	–	31 Wochen	
	60	Mechlorethamin / Vinblastin / Procarbazin / Prednisolon	n.b.	11 Wochen	
Cormier et al. (1972)	20	Methotrexat / Adriamycin / Cyclophosphamid	35	31 Wochen	< 0,0005
	19	CCNU	–	9 Wochen	
Rapp et al. (1988)	87	Cisplatin / Vindesin	25	33 Wochen	0,01
	85	Cyclophosphamid / Adriamycin / Cisplatin	15	25 Wochen	0,05
	61	supportive Therapie	–	17 Wochen	
Ganz et al. (1989)	22	Cisplatin / Vinblastin	22	20 Wochen	n.s.
	26	supportive Therapie	–	17 Wochen	
Woods et al. (1990)	97	Cisplatin / Vindesin	28	27 Wochen	n.s.
	91	supportive Therapie	–	17 Wochen	
Cellerino et al. (1991)	44	Cyclophosphamid / Epirubicin / Adriamycin / Cisplatin	74	8,5 Wochen	n.s.
	45	+ Methotrexat / Etoposid / Lomustin supportive Therapie	–	5 Wochen	
Kassa et al. (1991)	44	Cisplatin / Vepesid	11	5 Wochen	n.s.
	43	supportive Therapie	–	3,8 Wochen	
Cartei et al. (1993)	52	Cisplatin / Mitomycin / Cyclophosphamid	25	8,5 Wochen	0,001
	50	supportive Therapie	–	4 Wochen	
Cullen et al. (1999)	175	Cisplatin / Ifosfamid / Mitomycin		29 Wochen	0,03
	176	supportive Therapie		20,8 Wochen	
CCNU = Chloräthylcyclohexylnitrosoarea; n.b. = nicht berichtet; n.s. = nicht signifikant					nach (9)

In vielen Kombinationsschemata dienen Cisplatin bzw. Carboplatin als Grundsubstanz, die jeweils mit ein oder zwei anderen Zytostatika kombiniert werden. Bislang hat sich jedoch keines der zur Verfügung stehenden Verfahren als unumstrittene Therapie der ersten Wahl durchsetzen können (30). Für die Auswahl einer Kombination, die Dosierung und die Infusionszeit werden deshalb bis auf weiteres neben dem therapeutischen Index, dem Verhältnis von Wirkung und Toxizität zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel persönliche Erfahrungen, institutionelle Präferenzen, der aktuelle Zulassungsstatus, die finanziellen Rückerstattungssysteme, die Kosten-Nutzen-Relation, die Lebensqualität sowie Praktikabilität und Akzeptanz maßgebend sein.

Wegen der Toxizität der platinhaltigen Kombinationstherapie, die für die Patienten Belastungen und einen erheblichen Aufwand bezüg-

lich supportiver Maßnahmen bedeutet, versuchte man in den letzten Jahren, effektive platinfreie Kombinationsschemotherapien zu entwickeln. Die bisher vorliegenden Ergebnisse aus zahlreichen Phase-II-Studien beispielsweise zu Gemcitabin/Docetaxel, Gemcitabin/Vinorelbin und Docetaxel/Vinorelbin sind ermutigend.

Ob die Chemotherapie über ihren gesicherten remissionsinduzierenden Effekt hinaus bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom eine signifikante Lebensverlängerung bewirken kann, die sich auch für das gesamte behandelte Kollektiv („overall survival“) auswirkt, war bis vor wenigen Jahren umstritten. Einige moderne Therapiestudien weisen aber bereits auf einen echten lebensverlängernden Effekt für das gesamte behandelte Kollektiv hin (Tab. 6; 9). Allerdings konnten die in einer kanadischen

Studie beschriebenen Vorteile einer cisplatinhaltigen Kombinationstherapie gegenüber einer chemotherapiefreien, ausschließlich symptomatischen supportiven Betreuung nicht bestätigt werden.

Adjuvante Chemotherapie

Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome entwickeln bei 65–75% der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf trotz primär potenziell kurativer Operation Fernmetastasen. Wegen der schlechten Prognose selbst des operierten metastasierten Bronchialkarzinoms wurden in den 1970er Jahren mehrere Studien zur adjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Man erwartete von dem zusätzlichen Einsatz der Chemotherapie, dass möglicherweise vorhandene, klinisch jedoch noch nicht

¹ adjuvant lung project italy

² international adjuvant lung cancer trial

nachweisbare Mikrometastasen zerstört würden, was das rezidivfreie Intervall und die Lebensdauer der Patienten verlängern sollte. Doch bis Anfang der 1980er Jahre konnten Studien keinen positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie belegen. Dies wird heute auf das Fehlen einer zu jener Zeit existierenden effektiven Chemotherapie zurückgeführt.

Mit der Einführung neuer Zytostatika, besonders des Cisplatins, verbesserte sich diese Situation. Dies führte zu neuen Versuchen einer adjuvanten Chemotherapie verschiedener Arbeitsgruppen, mit zum Teil jedoch kontroversen Resultaten. Eine Metaanalyse aus 14 randomisierten Studien (33) bestätigte für cisplatinhaltige Zytostatikakombinationen einen positiven, allerdings statistisch nicht signifikanten Effekt von 13% bezüglich des Überlebens der Patienten. Daraus lässt sich eine absolute Zunahme in der Überlebensrate nach fünf Jahren von 47 auf 52% errechnen. Die ALPI¹- (29) und die IALT²-Studie (34), die sich auf 1 197 bzw. 1 867 Patienten stützen, konnten diese Ergebnisse bestätigen. Sie lassen ebenfalls eine 5%ige Verbesserung des Überlebens nach fünf Jahren erkennen – ein Vorteil, der dem der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom und Kolonkarzinom entspricht (20).

Zwischenergebnisse von Studien zur adjuvanten Chemotherapie kanadischer und US-amerikanischer Studiengruppen und Ergebnisse einer japanischen Studiengruppe, publiziert im Jahre 2004, lieferten eine weitere Bestätigung. Derzeit

wird man aber eine adjuvante Chemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom noch nicht als Standardverfahren ansehen. Die Situation kann sich jedoch in den nächsten Jahren ändern.

Induktionstherapie

Im Verlauf der letzten Dekade wurde das Konzept in klinischen Studien modifiziert und die Chemotherapie der Operation vorangestellt, um potenziell vorhandene Mikrometastasen zu zerstören und zusätzlich die Primärtumormasse zu verkleinern, damit die Möglichkeiten der chirurgischen Resektion verbessert werden können (neoadjuvante Chemotherapie, medikamentöses Down-Staging oder präoperative Chemotherapie). Mit diesem Konzept wurden in einer großen Zahl von Phase-II-Studien unter Verwendung der gegenwärtig üblichen Zytostatikakombinationen objektive Tumorrückbildungen bei 30–75% der Patienten beschrieben. Der Anteil kompletter Remissionen liegt bei rund 10%. Patienten mit lokal sehr fortgeschrittener Tumorerkrankung, die initial nur als grenzwertig resezierbar galt, konnten nach erfolgreicher Induktionstherapie sogar einer radikalen Tumoresektion zugeführt werden. Damit war es möglich, die mediane Überlebenszeit dieser Patienten zu verlängern.

Nachdem sich die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie bei inoperablen Patienten des Stadiums III in den vergangenen Jahren etablierte, wurde auch sie als induktive Chemo-Radiotherapie vor der Operation in Phase-II-Studien

getestet und als wirksam bestätigt. Ihr Vorteil liegt darin, dass sie schon frühzeitig sowohl eine lokale als auch systemische Tumorkontrolle ermöglicht (35). Diese Option hat sich aber wegen möglicher negativer Auswirkungen auf die spätere Operation bisher nicht allgemein durchsetzen können.

Um den Stellenwert der Chemotherapie innerhalb multimodaler Behandlungskonzepte im Stadium III des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms richtig einschätzen zu können, mussten den Phase-II-Studien randomisierte Untersuchungen der Phase III folgen (Tab. 7). Zwei dieser Studien (24, 26) dokumentieren sogar einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Induktionstherapie, der auch nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren erhalten blieb.

Selbst wenn rechnerisch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Induktionstherapie nachgewiesen wurde, bestehen noch sehr viel offene Fragen, die sich auf die Heterogenität des Stadiums III des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie die Variabilität der verschiedenen prognostischen Faktoren beziehen. Zudem ist man gegenwärtig noch nicht berechtigt, dieses multimodale Therapieverfahren bereits als allgemein verbindlichen Standard anzugeben, auch wenn die Induktionstherapie und die Induktions-Chemo-Radiotherapie in der Phase II ihre Effektivität und Verträglichkeit dokumentierten und in einigen Phase-III-Studien bereits ihre Überlegenheit gegenüber der alleinigen Operation im Stadium III A des nichtkleinzelli-

Tab. 7 Induktionstherapie plus Operation im Stadium III

Studiengruppe	Behandlung	Patienten (n)	Resektionsrate (%)	mediane Überlebenszeit (Monate)	Überleben (%)	
					3 Jahre	5 Jahre
Pass et al. (1992)	Operation	14	86	15,6	23	–
	Chemotherapie + Operation	13	85	28,7	50	–
Rossel et al. (1994 und 1999)	Operation	30	90	10	5	0
	Chemotherapie + Operation	29	85	22	20	17
Roth et al. (1994 und 1998)	Operation	32	66	7	9	0
	Chemotherapie + Operation	28	61	12	9	9
Elias et al. (1997)	Operation	24	–	29	4	–
	Chemotherapie + Operation	23	–	19	–	–

gen Bronchialkarzinoms bewiesen haben. Denn bislang stützen sich die Daten nur auf relativ kleine Fallzahlen und sehr heterogene Patientenkollektive.

Erste Langzeitergebnisse dagegen bestätigten inzwischen die Richtigkeit des Konzeptes. Deshalb ist man durchaus berechtigt, diese multimodale Therapie im Stadium III A N2 zu empfehlen. Die Behandlung sollte jedoch in hierfür ausgewiesenen Abteilungen oder Kliniken nach Möglichkeit unter Studienbedingungen erfolgen (2, 8, 10). Die bisher noch unbefriedigenden Ergebnisse einer ausschließlichen Chirurgie im Stadium I B und II erlauben, auch diese Patienten unter Studienbedingungen entsprechend zu behandeln.

Zu beachten sind ferner Hinweise, dass durch eine Induktionsbehandlung primär inoperable Tumoren technisch resektabel werden können. Dieses aufwändige therapeutische Konzept erfordert von allen beteiligten Spezialisten eine hohe Bereitschaft zur interdisziplinären Kooperation.

Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie

Vor den 1980er Jahren galt die alleinige Strahlentherapie für Patienten mit einem inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom als Therapie der Wahl. Erst danach initiierte man Studien mit der Kombination der Radiotherapie und der Chemotherapie in sequenzieller, simultaner oder alternierender Form. Behandlungsziele waren eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeiten der Patienten.

Die Ergebnisse verschiedener Studien bestätigten, dass durch den kombinierten Einsatz beider Modalitäten die Entwicklung von Fernmetastasen signifikant reduziert werden kann. Einige Studien ergaben auch Hinweise auf eine bessere lokale Kontrolle des Primärtumors. Andere hingegen bestätigten diese Wirkung nicht, denn unabhängig davon, ob die Patienten nur bestrahlt oder kombiniert behandelt wurden, war eine hohe Rate lokaler Rezidive festzustellen.

In einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien mit dem Vergleich der Radiotherapie plus cisplatinbasierter Chemotherapie führte die zusätzliche Chemotherapie zu einer Verminderung des Sterberisikos um 13%. Die Zunahme in der Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug jedoch nur 4%. Mit dieser Therapiemodalität konnte in einer randomisierten Therapiestudie der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten durch den Zusatz der Chemotherapie und Radiotherapie von 6 auf 17% erhöht werden (7).

Obwohl die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie in den letzten Jahren sehr intensiv untersucht wurde, sind die optimalen Sequenzen beider Modalitäten nicht bekannt. Kontrollierte Studien mit einer simultanen Chemo-Radiotherapie mit täglicher, niedrig dosierter und gering toxischer Gabe von Zytostatika waren in der Lage, einen lebensverlängernden Effekt zu bestätigen. Zu beachten ist allerdings, dass die Toxizität der Kombination beider Modalitäten jedoch nicht unbeträchtlich ist.

Gegenwärtig gilt für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Tumor des Stadiums III B oder einem aus medizinischen Gründen inoperablen Tumor des Stadiums III A eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einer lokalen Radiotherapie als Standardverfahren (14). Dabei sollte man aber berücksichtigen, dass diese Therapie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand entsprechend ECOG Grad 0 und 1 zumutbar ist.

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle werden in einer intensiveren Induktionschemotherapie mit einer Ausdehnung auf bis zu vier Behandlungszyklen, in einer Hyperfraktionierung der Radiotherapie und in einer Fortsetzung der Chemotherapie nach Abschluss der Radiotherapie gesehen. Diese Konzepte müssen jedoch noch in klinischen Studien überprüft werden, bevor sie als allgemein gültig angesehen werden können.

An Important Element in the Concept of Treatment – Chemotherapy of Lung Cancer

In the last several years the importance of chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer has increased substantially. In the early stages from I B to III A chemotherapy is used in a curative manner in combination with surgery either before surgery or as an adjuvant therapy. Most likely this combination will become a standard of treatment. Inoperable patients with stage III B are given chemotherapy according to their level of fitness in combination with radiotherapy. The largest domain of chemotherapy is in the treatment of disseminated stage IV non-small cell lung cancer. Patients with a good performance status are given cisplatin-based double combinations as the first line of treatment. Combinations without platin-derivatives have been an option in the last several years. Monochemotherapies are given to older patients, to those with a reduced level of fitness and those given second and third line therapy. This does not rule out the fact that older patients can benefit from combination therapies. The remission rates for combination chemotherapies lie between 25 and 40%. Survival rates are lengthened on average only by two months. But up to two-thirds of all patients with advanced stages benefit from chemotherapy due to decreased tumor dependent symptoms and an increase in level of fitness.

Key Words

small cell lung cancer – non-small cell lung cancer – chemotherapy in multimodal concepts – palliative monotherapy – palliative polytherapy

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikerarzt.info

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Peter Drings
Abteilung Innere Medizin – Onkologie
der Thoraxklinik Heidelberg am
Universitätsklinikum Heidelberg
Internistische Onkologie der Thorax-
tumoren – Thoraxchirurgie
Amalienstr. 5
69126 Heidelberg