

Nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom

Neoadjuvante Therapie beim NSCLC

Früher war eine Operation beim frühen bzw. lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom (NSCLC) die einzige kurative Option. Diese wurde üblicherweise bis und mit Stadium IIIA angeboten, das Stadium IIIB wurde als inoperabel angesehen und mit Bestrahlung behandelt. Die Resultate, besonders bei nachgewiesenem hilären oder mediastinalen Lymphknotenbefall waren ernüchternd: Lokalrezidive und Fernmetastasen waren häufig und die 5-Jahres Überlebensrate lag bei ca. 20% [1].

Dans le passé, la chirurgie pour le non-small cell lung cancer (NSCLC) précoce ou localement avancé était la seule option curative. Ceci était habituellement offert jusqu'au et y compris le stade IIIA, le stade IIIB a été considéré comme inopérable et traité par radiothérapie. Les résultats, en particulier dans le cas d'un envahissement ganglionnaire hilare ou médiastinale prouvé ont été décourageants: des récives locales et des métastases à distance étaient courants et le taux de survie à 5 ans était d'environ 20% (1)

Die multimodale Therapie begann 1995 mit einer Meta-Analyse, die belegte, dass eine Chemotherapie sowohl die Resultate der Operation als auch der Radiotherapie signifikant verbessern konnte [1]. 1994 haben 2 randomisierte Studien einen signifikanten und klinisch eindrücklichen Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation gezeigt [2, 3]. Beide Studien wurden aus ethischen Gründen nach nur 60 Patienten frühzeitig abgebrochen. Siebzehn Jahre sind seither vergangen: wo steht die neoadjuvante Chemotherapie heute?

Die Multimodale Therapie

Inzwischen ist etabliert, dass Patienten mit NSCLC im Stadium II und III multimodal behandelt werden sollten. Die adjuvante Chemotherapie mit einer Cisplatin-haltigen Kombinations-Chemotherapie bewirkt einen signifikanten Überlebensvorteil: Eine Meta-Analyse der wichtigsten 5 Studien mit 4584 Patienten ergab eine hazard ratio (HR) für das Gesamtüberleben von 0.83 zu Gunsten der adjuvanten Chemotherapie beim Stadium II und III, die beste Chemotherapie-Kombination war Cisplatin/Vinorelbine (HR 0.80) [4]. Gibt es denn noch Gründe für eine neoadjuvante Therapie?



Prof. Dr. med. Miklos Pless
Winterthur

Theoretische Überlegungen

Die Gabe einer Chemotherapie vor der Operation hat mehrere potentielle Vorteile: 1) das Ansprechen auf die Chemotherapie kann objektiv beurteilt werden; 2) die Elimination möglicher Mikrometastasen beginnt früher als bei der adjuvanten Chemotherapie; 3) durch die Vorbehandlung könnten während der Operation weniger Metastasen gesetzt werden (seeding); 4) der Tumor wird kleiner und einfacher zu operieren (downstaging); 5) die Compliance der neoadjuvanten Chemotherapie ist besser als beim adjuvanten Einsatz. Andererseits gibt es auch mögliche Nachteile: 1) bei unwirksamer Chemotherapie kommt es zu Zeitverzögerung bis zur Operation; 2) bei einer poststenotischen Pneumonie kann es unter der neoadjuvanten Chemotherapie zu gefährlichen Infektionen kommen; 3) die Operabilität könnte durch die Vorbehandlung beeinträchtigt werden (Allgemeinzustandsverschlechterung durch Chemotherapie); 4) die Resektabilität wird ev. erschwert (lokale Fibrose).

Phase II-Studien

Obwohl Phase II Studien mit neoadjuvanter Chemotherapie bezüglich Staging, Einschluss von Stadium IIIB und der Chemotherapie sehr heterogen sind, können aus ihnen einige Lehren gezogen werden: 1) die Ansprechrate auf die neoadjuvante Chemotherapie liegt zwischen 50–70%, und noch wichtiger: eine primäre Progression ist sehr selten (<10%) [6]. 2) Die Chemotherapie kann bei 70–90% der Patienten in voller Dosis und zeitgerecht verabreicht werden. 3) Die postoperative Mortalität liegt unter 10%, wobei eine rechtsseitige Pneumonektomie nach Induktionschemotherapie in gewissen Publikationen eine Mortalität von 21% zeigte [7]. 4) Ein downstaging ist häufig, prognostisch bedeutsam sind das Erreichen eines ypN0/1 Status und eine komplette chirurgische Resektion [6]. 5)

TAB. 1 Phase III-Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie bei operablem Lungenkrebs

Studie (Publikationsjahr)	N	Stadium	Chemotherapie	ORR (%)	ypCR (%)	mOS (Monate)	5 Jahres OS (%)
Rosell (1994 & 1999)	60	IIIA	Mitomycin C-Ifosfamid-Cisplatin	60	4	22 vs. 10 (p=0.05)	16 vs. 10
Roth (1994 & 1998)	60	IIIA	Cisplatin-Cyclophosphamid-Etoposid	35	NR	21 vs. 14 (p=0.08)	56 vs. 15*
Pass (1992)	27	IIIA	Cisplatin-Etoposid	62	8	28.7 vs. 15.6 (p=0.095)	NR
Nagai (2003)	62	IIIA	Cisplatin-Vindesin	28	0	17 vs. 16 (p=0.52)	10 vs. 22
Depierre (2002 & 2003)	355	IB-IIIA	Mitomycin C-Ifosfamid-Cisplatin	64	11	37 vs. 26 (p = 0.15)	38.5 vs. 29.4
Pisters (2007)	354	IB-IIIA	Paclitaxel-Carboplatin	41	NR	47 vs. 40 (p=0.19)	50 vs. 43
Gilligan (2007)	519	I-IIIA	MVP, MIP, VP, DC, PC, GC	49	4	54 vs. 55 (p=0.86)	44 vs. 45
Scagliotti (2012)	270	IB-IIIA	Gemcitabine-Cisplatin	35	5	93.6 vs. 57.6 (p=0.04)	67.6 vs. 59.8a

Legende: MVP: Mitomycin C-Vinblastin-Cisplatin; MIP: Mitomycin C-Ifosfamid-Cisplatin; VP: Vinorelbin-Cisplatin; DC: Docetaxel-Cisplatin; PC: Paclitaxel-Cisplatin; GC: Gemcitabine-Cisplatin; ORR: objektive Ansprechrate; ypCR: pathologisch komplette Remission; mOS: medianes Überleben; OS: Gesamtüberleben
* 3-Jahres OS

adaptiert von [19]

Die Langzeitergebnisse dieser Studien waren vielversprechend, sogar wenn sie Stadium IIIB Patienten mit einschlossen [8].

Phase III-Studien und Meta-Analyse

Es gibt mehrere randomisierte Phase III Studien zur neoadjuvanten Therapie (Tab. 1). Ausser der Italienischen CHEST-Studie [9] wies keine der grossen Studien einen signifikanten Überlebensvorteil nach, aber alle zeigten einen Trend zu Gunsten der neoadjuvanten Therapie mit einem p Wert um 0,1. Die LU22 Studie ist die Ausnahme: sie war die grösste der Studien und zeigte absolut keinen Benefit für die neoadjuvante Therapie [10]. Die Gründe für dieses Resultat könnten sein: LU22 hatte 60% Patienten mit Stadium I, in diesem Stadium ist auch die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nicht belegt. Dazu kamen 7% Patienten im Stadium IIIB, welche normalerweise nicht chirurgisch behandelt würden.

mass wie die adjuvante Behandlung. Wenn die indirekten Vergleiche eine ähnliche Wirksamkeit zeigen, welchen Ansatz soll man schlussendlich wählen?

Neoadjuvant vs. adjuvant

Es gibt eine einzige 3-armige Studie, die Chirurgie alleine mit neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapie verglich [12]. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Benefit im Vergleich zur alleinigen Chirurgie, weder für die adjuvante noch die neoadjuvante Therapie. Sie war aber mit ca. 200 Patienten/Arm wahrscheinlich nicht gross genug geplant. Das progressionsfreie Überleben war tendenziell besser im neoadjuvanten Arm, mit einer HR von 0,92, besonders bei den Stadien II und III (T3/N1) wo die HR 0,81 betrug. Im adjuvanten Arm gab es keine Subgruppen mit potentielltem Benefit.

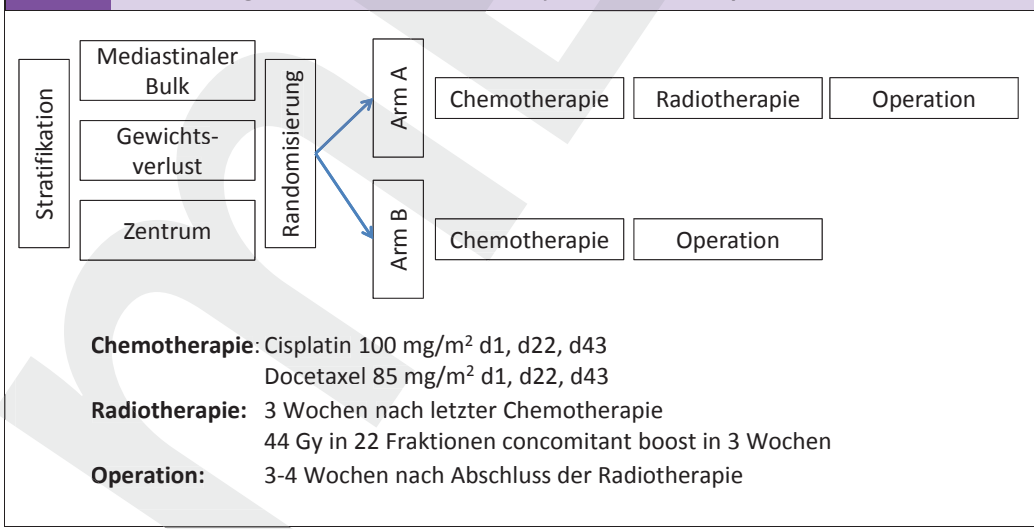
7.5% aller Patienten wurden gar nicht operiert, bei 12% war die Resektion inkomplett und nur 75% aller Patienten erhielten die 3 vorgesehenen Zyklen Chemotherapie.

Die oben aufgeführten Studien wurden gemeinsam in mehreren Meta-Analysen untersucht, die neueste davon mit 13 Studien und insgesamt 3224 Patienten Stadium I-III [11]. Die HR für das Gesamtüberleben zu Gunsten einer neoadjuvanten Chemotherapie betrug 0.84. Bei einer Analyse von Patienten nur mit Stadium III war die HR ebenfalls 0,84 (8 Studien, 1586 Patienten). Damit verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie das Überleben signifikant und in praktisch identischem Aus-

Schweizer Studien

Die Schweizer SAKK Gruppe hat sich seit vielen Jahren auf dem Gebiet der Stadium III des NSCLC engagiert, zuerst mit einer neoadjuvanten Phase II Studie (SAKK 16/96) mit 90 Patienten mit Stadium IIIA/N2. Die Chemotherapie bestand aus 3 Zyklen Cisplatin/Taxotere. Das mediane Überleben war 27,6 Monate, die Ansprechrate betrug 66% (mit 19% kompletten pathologischen Remissionen) [6]. Das waren hervorragende Resultate und es ergaben sich daraus 2 wichtige weitere Fragen: 1) Kann man dieses Ergebnis durch eine neoadjuvante Radiotherapie ver-

ABB. 1 Aufbau der SAKK Studie 16/00: Randomisierte Phase 3 Studie zur Untersuchung des Stellenwertes einer neoadjuvanten Radiotherapie bei NSCLC Stadium IIIA/N2



bessern? Alle Studien mit adjuvanter Radiotherapie waren bisher negativ, aber eine retrospektive Analyse der adjuvanten ANITA Studie ergab, dass Patienten mit befallenen N2 Lymphknoten von einer postoperativen Radiotherapie ev. profitieren könnten [13]. Die SAKK führt darum, als weltweit einzige Gruppe, dazu eine randomisierte Studie durch (SAKK 16/00). In dieser wird bei Patienten im Stadium IIIA/N2 eine neoadjuvante Chemotherapie (analog zu SAKK 16/96) verglichen mit der gleichen Chemotherapie und einer neoadjuvanten sequentiellen Bestrahlung mit 44 Gy in 3 Wochen (Abb. 1). Aktuell sind 210 von 240 Patienten randomisiert, erste Resultate werden Ende 2013 erwartet. 2) Wäre es möglich auch ausgewählte, potentiell operable Patienten im Stadium IIIB mit einer trimodalen Therapie kurativ zu behandeln? In der SAKK 16/01 Phase II Studie wurden 47 Patienten mit Stadium IIIB mit 3 Zyklen Cisplatin/Taxotere gefolgt von einer Radiotherapie mit 44 Gy in 3 Wochen und einer Operation behandelt. Die Resultate waren erstaunlich gut: die Ansprechrates betrug 59%, die postoperative Mortalität nur 7% und das mediane Überleben 29 Monate (Abb. 2) [14]. Aktuell versucht die SAKK diese Resultate weiter zu verbessern, indem wir zum gerade genannten Therapieschema während der Chemo- als auch der Radiotherapie eine Immunotherapie mit dem Anti-EGFR Antikörper Cetuximab beifügen (SAKK 16/08).

Offene Fragen

Weitere offene Fragen bei der neoadjuvanten Therapie des NSCLC Stadium III sind u.a.:

Ist im Stadium IIIA nach einer Induktionschemotherapie eine Operation wirklich nötig, oder kann eine konkomittierende Chemoradiotherapie gleich gute Resultate erzielen? Zwei grössere randomisierte, allerdings stark umstrittene, Studien implizieren diese Schlussfolgerung [15, 16]. In der SAKK herrscht die Überzeugung dass bei operablen Patienten im Stadium IIIA das neoadjuvante Konzept mit Chirurgie die beste Option darstellt.

Welche Chemotherapie ist neoadjuvant die wirkungsvollste? Interessanterweise wird der adjuvante Standard Cisplatin/Vinorelbine, wenig eingesetzt (siehe Tabelle 1). Hinweise für eine Selektion nach Histologie gibt es noch nicht, aber Taxane sind sicher eine gute Wahl weil ihre Wirkung sowohl bei Plattenepithel-, als auch bei Adenokarzinomen belegt ist.

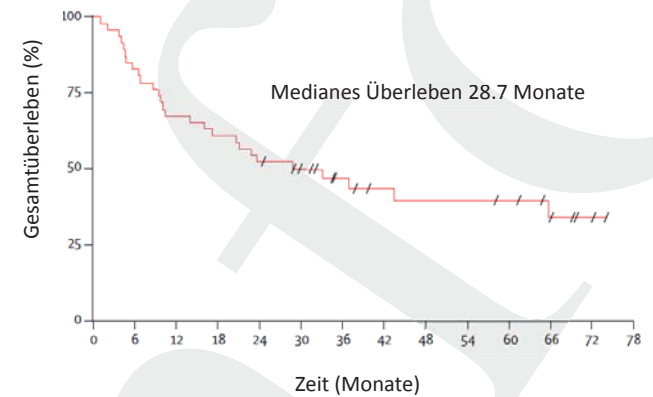
Was ist der Stellenwert gezielter Anti-Tumorthérapien beim neoadjuvanten Einsatz, z.B. Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-mutierten Tumoren? In der adjuvanten Therapie haben sich diese bisher nicht bewährt, wie eine erst als Abstract publizierte Evaluation der BR.19 Studie zeigte [17]. Als Erhaltung nach einer Chemoradiotherapie hatte Gefitinib sogar einen nachteiligen Effekt [18]. Diese Medikamente sollten neoadjuvant nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden, bis die Resultate laufender prospektiver Phase III Studien bekannt sind.

Prof. Dr. med. Miklos Pless

Medizinische Onkologie und Tumorzentrum
Kantonsspital Winterthur
Braucherstrasse 15, 8400 Winterthur
miklos.pless@ksw.ch

ABB. 2 Gesamtüberleben SAKK 16/01 Phase II Studie

Trimodale Therapie mit 3 Zyklen Chemotherapie, gefolgt von Radiotherapie und Operation bei Patienten mit operablem NSCLC Stadium IIIB



adaptiert von [14]

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit NSCLC Stadium II/III sollten multimodal behandelt werden
- ◆ Es ist umstritten ob im Stadium IIIA die Operation einer definitiven Radiotherapie überlegen ist, eine Chemotherapie gehört in jedem Fall dazu
- ◆ Alle bisherigen Resultate lassen darauf schliessen, dass im Stadium III die neoadjuvante Chemotherapie einer adjuvanten mindestens ebenbürtig ist
- ◆ Die Rolle einer trimodalen Behandlung muss in Studien noch weiter geklärt werden
- ◆ Patienten sollten wenn immer möglich im Rahmen einer der SAKK Studien behandelt werden

Message à retenir

- ◆ Les patients atteints de NSCLC de stade II / III devrait être traités de façon multimodale
- ◆ Il est controversé de savoir si dans le stade IIIA, la chirurgie est supérieure à la radiothérapie définitive. La chimiothérapie en tout cas y appartient
- ◆ Tous les résultats précédents suggèrent que la chimiothérapie néoadjuvante dans le stade III est au moins égale à une chimiothérapie adjuvante
- ◆ Le rôle d'un traitement trimodal doit être précisé dans des études ultérieures
- ◆ Les patients doivent être traités autant que possible dans le cadre des études du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer

Literatur:

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 1995. 311(7010): p. 899-909.
2. Rosell, R., et al., A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1994. 330(3): p. 153-8.
3. Roth, S.L., [Preoperative low-dose-rate brachytherapy in cervix carcinoma: acute side effects in relation to the dosage rate]. *Strahlenther Onkol*, 1994. 170(12): p. 720-2.
4. Pignon, J.P., et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3552-9.
5. O'Rourke, N., et al., Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6): p. CD002140.
6. Betticher, D.C., et al., Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(9): p. 1752-9.
7. Doddoli, C., et al., One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 130(2): p. 416-25.
8. Albain, K.S., et al., Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995. 13(8): p. 1880-92.
9. Scagliotti, G.V., et al., Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(2): p. 172-8.
10. Gilligan, D., et al., Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 2007. 369(9577): p. 1929-37.
11. Song, W.A., et al., Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*, 2010. 5(4): p. 510-6.
12. Felip, E., et al., Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3138-45.
13. Douillard, J.Y., et al., Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 72(3): p. 695-701.
14. Stupp, R., et al., Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10(8): p. 785-93.
15. van Meerbeeck, J.P., et al., Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(6): p. 442-50.
16. Albain, K.S., et al., Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9687): p. 379-86.
17. Goss, G.D., et al., A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol*, 2010. 28(suppl): p. 18s abst LBA7005.
18. Kelly, K., et al., Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*, 2008. 26(15): p. 2450-6.
19. Mellas, N., et al., [Neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: current state and future]. *Bull Cancer*, 2010. 97(2): p. 211-23.