

# Die Therapie beim NSCLC in kurativer Absicht

*Aktuelle Modalitäten in allen Krankheitsstadien: eine Übersicht*

Die Behandlung des NSCLC hat in den letzten Jahren einige Änderungen erfahren, welche im klinischen Alltag von erheblicher Relevanz sind. Während sich in Frühstadien neue radiotherapeutische oder chirurgische Therapiemodalitäten immer mehr etablieren, sieht man sich vor allem bei lokal fortgeschrittenem Stadium und im metastasierten Setting seitens der Systemtherapie mit wichtigen Paradigmenwechseln konfrontiert.

MARCO SIANO



Marco Siano

Während vor einigen Jahren der Begriff des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) überwiegend gebraucht wurde, ist heutzutage – berücksichtigt man die Entwicklungen in der metastasierten Situation – der Begriff zu vage und weist nur ungenau auf die therapeutische Konsequenz hin. Wie aus dem Artikel von Prof. Joachim Diebold in diesem Heft zu entnehmen ist, kann heutzutage das NSCLC pathologisch genauer als noch vor einigen Jahren typisiert werden, sodass mit guter Zuverlässigkeit zwischen Plattenepithel- oder Adenokarzinom unterschieden werden kann.

Ist die Erkrankung lokalisiert (lokal begrenzt oder fortgeschritten), hat die genauere histologische Klassifikation derzeit keine praktische Konsequenz. Das heisst, dass die Therapiemodalität entsprechend dem TNM-Stadium der Erkrankung für alle histologischen Subtypen dieselbe bleibt. Wie dies heute in der metastasierten Situation der Fall ist, könnte aber auch hier in den nächsten Jahren ein Paradigmenwechsel stattfinden, und Histologie- respektive Mutations-gerichtete Therapien könnten wichtig werden. Studien im neo-, aber auch im adjuvanten Setting sind im Gang (1).

## ABSTRACT

### Treatment modalities of non-small cell lung cancer (NSCLC)

Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) showed during the last few years major changes with a rather huge impact in clinical decision making. In early disease novel radio-oncological and surgical therapeutic modalities get more and more established whereas in locally advanced and recurrent or metastatic disease systemic treatments experience important paradigm shifts. In this article I want to offer you an overview and update in treatment in all stages of NSCLC.

**Keywords:** NSCLC, treatment, locally advanced, metastatic

## Lokalisierte Erkrankung (T1–3 N0–1 M0: Stadien I–IIB)

Im Jahr 2009 wurde die alte TNM-Klassifikation durch die aktualisierte 7. Edition ersetzt (2) (Tabelle 1). Es ist anzumerken, dass praktisch alle Studien, welche die aktuellen Therapieempfehlungen stützen, die 6. Edition verwendet haben. Dieser Tatsache ist Rechnung zu tragen, wenn man Patienten mit Neudiagnose einem Stadium zuteilt respektive entsprechend dem TNM-Stadium behandelt.

Die wichtigsten Änderungen der 7. Edition bei der lokalisierten Erkrankung betreffen das T-Stadium und somit primär die Grösse des Primärtumors. Dabei zeigt sich, dass diese ab einem Durchmesser von mehr als 7 cm, solange als Einzelherd ohne mediastinale Infiltration manifest, keine Rolle bezüglich des Gesamtüberlebens zu spielen scheint. Im grössten Datensatz seiner Art, demjenigen der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), welcher auch der 7. Edition zugrunde liegt, konnte dies zumindest gezeigt werden. Darin konnte über praktisch alle Kontinente hinweg eine immense Anzahl von Patienten erfasst und ausgewertet werden.

## Chirurgie

Standardtherapie bleibt in den Frühstadien die chirurgische Resektion. Diese sollte eine Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion umfassen (onkologische Lobektomie). Vorgängig ist eine lungenfunktionelle Abklärung indiziert. Entsprechend gängigen Guidelines sollte die funktionelle Operabilität sorgfältig abgeklärt werden (3, 4). Ob eine Lobektomie oder gar eine Pneumonektomie durchführbar ist, sollte präoperativ festgelegt werden. Hierzu dienen ausser einer Spirometrie mit Bestimmung der Diffusionskapazität die Spiroergometrie und eine seitens-

Tabelle 1:

**TNM-Klassifikation der Thoraxmalignome, 7. Edition**

**TNM (UICC/AJCC 2009)**

TX	Primärtumor nicht definierbar
Tis	In-situ-Karzinom
T1a	Primärtumor ≤ 2 cm
T1b	Primärtumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm
T2a	> 3 cm, aber ≤ 5 cm (Befall viszerale Pleura oder Hauptbronchus, ≥ 2 cm ab Carina)
T2b	> 5 cm, aber ≤ 7 cm (Befall viszerale Pleura oder Hauptbronchus, ≥ 2 cm ab Carina)
T3	> 7 cm Befall parietale Pleura oder Perikard, Thoraxwand, Diaphragma, < 2 cm ab Carina (ohne Carinabefall), Totalatelektase, getrennter Herd in selbem Lappen
T4	Befall Mediastinum, Herz, grosse Gefässe, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, getrennter Herd in einem anderen, ipsilateralen Lappen
N0	keine LK betroffen
N1	peribronchiale oder ipsilaterale hiläre LK
N2	ipsilaterale mediastinale oder subkarinäre LK
N3	kontralaterale mediastrale od hiläre LK, ipsilateral oder kontralateral Skalenus- oder supraclav. LK
M1a	maligner Erguss, Pleurabefall (nodulär), kontralateraler Herd
M1b	Fernmetastasen

getrennte Lungen-Perfusions-Ventilations-Szintigrafie. Drei Säulen der präinterventionellen Lungenabklärung gilt es zu berücksichtigen und zu integrieren:

- ▲ die *Lungenmechanik* mithilfe des ppoFEV<sub>1</sub> (prädiktive, postoperative Einsekundenkapazität)
- ▲ die *Parenchymfunktion* mit der ppoDLCO (prädiktive, postoperative Diffusionskapazität)
- ▲ ein *kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie)* zur Bestimmung des VO<sub>2max</sub> (maximale Sauerstoffaufnahme).

Die individuelle Situation nach komplettiertem Staging und lungenfunktioneller Abklärung sollte in Folge präoperativ im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards diskutiert werden.

Die Wichtigkeit des interdisziplinären Tumorboards mit Teilnahme aller involvierten Disziplinen (medizinische Onkologie, Radioonkologie, Radiologie [interventionelle Radiologie] und Pneumologie) ist wiederholt hervorzuheben. Je komplexer die lokalen Interventionen werden, desto wichtiger ist es, dass alle zu involvierenden Fachpersonen am Tumorboard präsent sind.

Thorakoskopische Verfahren (VATS; videoassistierte Thoraxchirurgie) gewinnen an Bedeutung. Diese sind zwar nicht für alle Tumorlokalisationen sinnvoll, insgesamt zeichnet sich dieses Vorgehen aber durch eine geringe Morbidität und Mortalität aus (5). Vergleichende und randomisierte Studien hierzu sind weiter gefragt und in Durchführung (6).

Bestehen bei einem Patienten Bedenken bezüglich eines ausgedehnten Eingriffs aus lungenfunktioneller Sicht, sollte die Möglichkeit, eine weniger ausge-

dehnte Intervention durchzuführen, erwogen werden (7). Die sublobäre Resektion zeigte, zumindest für das Stadium I in retrospektiven und historischen Untersuchungen, nachteilige Resultate verglichen mit der Lobektomie. Die lokale Rezidivrate erhöhte sich von 7% auf 17% mit Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben (8). Die Gewinnung einer genügend hohen Lymphknotenanzahl scheint thorakoskopisch gegeben, auch wenn nicht in vergleichbarem Masse wie bei der offenen Lobektomie. Eine systematische Lymphknotendissektion soll hierbei vom «Lymphknoten-Sampling» (Probeentnahme an entsprechenden Lymphknotengruppen) unterschieden werden. Letzteres wird überwiegend im Rahmen von limitierten Interventionen angewandt. Bezüglich Outcome scheint mindestens in den Frühstadien (I und II) kein Unterschied darin zu bestehen, ob systematisch Lymphknoten entfernt werden oder ein optimales Sampling durchgeführt wird (9).

Ein wichtiges Problem, dem nur ungenügend Rechnung getragen wird und dem man auch mit Aufkommen sensitiverer Untersuchungen wie der PET-CT nur bedingt Herr werden kann, ist die Tatsache, dass die Zuverlässigkeit des Stagings (prä- zu postinterventionellem bzw. klinisches zu pathologischem Staging) immer noch ungenügend ist. Jedoch zeigt sich – retrospektiv in der pathologischen Analyse – in Frühstadien (I und II) eher ein Downstaging statt eines Upstagings des Tumors (10).

**Neue Bestrahlungstechniken versus interventionelle Radiologie**

Lokale Interventionen neuerer Art wie die Radiofrequenzablation (RFA), die Kryoablation oder die stereotaktische Bestrahlung (SBRT; stereotactic body radiation therapy) gewinnen, mit einer Vielzahl aktueller Publikationen einhergehend, an Bedeutung (11, 12). Vor allem bei inoperablen Patienten mit einem Bronchialkarzinom Stadium IA-B etabliert sich die stereotaktische Bestrahlung immer mehr zu einer valablen Alternative verglichen mit einer submaximalen, chirurgischen Prozedur (13).

Auch im Rezidiv oder bei lokalisierter Metastasierung werden lokale Interventionen diskutiert und durchgeführt. Dies erfolgt nicht nur beim Bronchialkarzinom, sondern auch bei Tumoren anderer Primärlokalisation, auch wenn die Evidenz hierfür dünn ist und weitere prospektive Studien durchgeführt werden sollten. Ein direkter Vergleich zwischen RFA und SBRT erfolgte bis anhin in klinischen Studien nicht (Tabelle 2).

Aus onkologischer Sicht ist, wenn immer möglich, einer chirurgischen Option Vorrang zu geben, das heisst einer ausgedehnten Chirurgie (Lobektomie mit Lymphknotendissektion) oder einer sublobären Resektion (Mehr- oder Einzelsegmentektomie, Wedge-Resektion). Der erfahrene Thoraxchirurg kann, je nach Lokalisation des Tumors und unter Berücksichtigung

der Gesamtsituation des Patienten (Komorbiditäten, lungenfunktionelle Reserve, Vorgeschichte), die für den Patienten beste Prozedur empfehlen.

Unter Berücksichtigung all dieser Gegebenheiten können nach Diskussion am interdisziplinären Tumorboard auch andere Modalitäten (interventionelle Radiologie, SBRT) unter vorsichtiger Abwägung aller Vor- und Nachteile berücksichtigt werden.

Die Komplexität einer solchen Entscheidung macht die Besprechung solcher Patienten an spezialisierten, interdisziplinären Tumorboards unabdingbar (vgl. Tabelle 3 und 4).

### **Lokal fortgeschrittenes Bronchialkarzinom (T1–3 N2, T4 N1: Stadium IIIA)**

Das Stadium IIIA bleibt auch in der 7. TNM-Edition heterogen. Ein Stadium IIIA umfasst einen Primärtumor, welcher das Mediastinum mit wichtigen mediastinalen Strukturen infiltriert (T4), aber auch Tumore, welche dies nicht zeigen (T3). Liegt zusätzlich einzig ein N1-Befall vor (ipsilateraler, nicht mediastinaler Lymphknotenbefall), wird trotz T4 ein Stadium IIIA klassifiziert, da die Prognose identisch mit den anderen Subgruppen mit Stadium IIIA ist. Dies gilt vor allem, wenn eine komplette Resektion des Tumors erreicht werden kann. Es gibt T4-Tumoren, die komplett reseziert werden können, obwohl die Operation in dieser Situation umstritten ist. Allgemein im Stadium IIIA, auch unabhängig vom T4-Stadium, ist das primär chirurgische und somit unimodale Vorgehen umstritten. Die Prognose ist unbefriedigend mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 10% bis 30%.

Ein multimodales Konzept inkorporiert diverse Modalitäten wie die Systemtherapie, die Radiotherapie (konkomittierend oder sequenziell) und die Chirurgie. In der Schweiz gilt vielerorts die konkomittierende Radio-/Chemotherapie mit kurativer Bestrahlungsdosis (> 59 Gy) neben einer neoadjuvanten Chemotherapie mit anschliessender Operation und eventuell Radiotherapie als Standardprozedere.

Das multimodale Konzept wird seit Jahren in klinischen Studien untersucht. Im neoadjuvanten Setting zeigt sich die Schweiz mit der SAKK engagiert und sehr aktiv. In Phase-II-Studien konnte mit multimodalem Konzept (neoadjuvante Systemtherapie → Operation) ein medianes Überleben von 35 Monaten erreicht werden (Fünf-Jahres-Überlebensrate von 36%) (SAKK 16/96) (14). Um eine zusätzliche Verbesserung vor allem der lokalen Kontrolle zu erreichen (Downstaging), wurde in Folge die SAKK-Studie 16/00 initiiert (clinicaltrials.gov. NCT00030771). In dieser Phase-III-Studie werden Probanden mit Stadium IIIA randomisiert zwischen einem bi- respektive trimodalen Konzept und bezüglich Outcome miteinander verglichen (neoadjuvante Chemotherapie/Operation vs. neoadjuvante Chemotherapie/Radio-

Tabelle 2:

#### **Neue Bestrahlungstechniken**

<b>Radiofrequenzablation (RFA)</b>	Radiowellen werden im Tumor emittiert und erzeugen Hitze, welche eine Koagulation und eine Nekrose des Tumors zur Folge hat. (Kryoablation entsprechend mit Kälte)
<b>Stereotaktische Bestrahlung (SBRT)</b>	Eine einzelne oder limitierte Anzahl von hoch dosierten Bestrahlungsfractionen werden einem limitierten Volumen zugeführt mit guter Begrenzung der Bestrahlung auf das Zielvolumen und limitierter Kollateralbestrahlung der Umgebung. Dies wird mit multiplen, konvergierenden Bestrahlungsfeldern bewerkstelligt.

therapie/Operation). Die Rekrutierung dürfte in den nächsten Monaten komplettiert werden.

Nach Möglichkeit sollten Patienten in Studienprotokollen behandelt werden. Ausserhalb von Studien ist die neoadjuvante Behandlung mit dreiwöchentlichen Zyklen Cisplatin und Docetaxel vor der Operation entsprechend dem SAKK-Studienprotokoll zu empfehlen.

Ist der Patient nicht operabel oder der Eingriff nicht erfolgsversprechend bezüglich R0-Resektion (komplette Resektion mit freien mikroskopischen Rändern), vor oder auch nach systemischer Vorbehandlung, sollte eine kurative Radio-/Chemotherapie erwogen werden. Dies ist auch sinnvoll, wenn der operative Eingriff eine Pneumonektomie erforderlich macht, bei welcher die Mortalität und Morbidität abhängig vom Alter des Patienten höher ist (15). Ältere Patienten (ca. > 70 Jahre) sollten primär für eine kombinierte Radio-/Chemotherapie evaluiert werden,

Tabelle 3:

#### **Kriterien, die für eine lokale, minimalinvasive Prozedur (RFA, RITA) sprechen:**

- ▲ Primärtumor (< 3 cm)
- ▲ Lokalisiertes Rezidiv
- ▲ Inoperabler Patient
- ▲ Konventionelle Bestrahlung nicht zumutbar (logistisch oder lungenfunktionell)
- ▲ Wunsch des Patienten

Tabelle 4:

#### **Kriterien, die für eine SBRT sprechen:**

- ▲ Tumorausdehnung ca. < 5 cm (Rezidiv oder Primärtumor)
- ▲ Inoperabler Patient
- ▲ Konventionelle Bestrahlung nicht zumutbar (lungenfunktionell)
- ▲ Wunsch des Patienten

wobei hier vor allem das biologische Alter ausschlaggebend ist (16).

Wenn dem Patienten eine konkomittierende Radio-/Chemotherapie nicht zumutbar ist, sollte die Möglichkeit einer sequenziellen Behandlung (Chemo- vor Radiotherapie bzw. umgekehrte Reihenfolge) geprüft werden. Auch hier ist möglichst eine kurative Dosis der Radiotherapie zu applizieren. Kann eine solche nicht appliziert werden, ist die Krankheit primär als palliativ einzustufen, und dieser Tatsache wäre dann bei allen weiteren Therapieentscheidungen Rechnung zu tragen.

---

### **Lokal fortgeschrittenes Bronchialkarzinom (T1–3 N3, T4 N2: Stadium IIIB)**

Entsprechend den nicht kurativ behandelbaren Stadien IIIA (inoperable T4), welche mit konkomittierender beziehungsweise sequenzieller Radio-/Chemotherapie behandelt werden, ist die Standardbehandlung im Stadium IIIB ebenfalls eine konkomittierende Radio-/Chemotherapie mit kurativer Bestrahlungsdosis. Auch hier gilt es, die schlechte Prognose zu verbessern, weshalb auch hier in Studien ein multimodales Konzept untersucht wird. Die SAKK untersucht dies im Rahmen von Phase-II-Studien (17). Das Ziel ist es, unresezierbare Karzinome mittels Vorbehandlung in resezierbare umzuwandeln, um damit die Prognose zu verbessern. Dabei sollen mit Resektion und anschließender Bestrahlung des Tumors primär die Lokalrezidivrate und mit Ausbau der neoadjuvanten Systemtherapie zudem die Fernmetastasierungsrate gesenkt werden. Zusätzlich möchte man diejenigen Patienten mit Stadium IIIB selektieren, welche von einer Operation profitieren. Integraler Bestandteil der Vorbehandlung ist eine konkomittierende Radio-/Chemotherapie in Kombination mit einem Anti-EGFR-Antikörper und der Applikation einer kurativen Bestrahlungsdosis. Ausserhalb von Studien ist eine Chirurgie in den Stadien IIIB primär nicht indiziert. Auch hier ist die Besprechung am interdisziplinären Tumorboard wichtig, da spezielle klinische Gegebenheiten individuell angepasste Therapiestrategien erforderlich machen können, welche von den üblichen Richtlinien abweichen (z.B. Operation bei persistierendem pulmonalen Infekt, keine Bestrahlung möglich, gutes Ansprechen auf Systemtherapie).

Falls eine konkomittierende Behandlung nicht möglich ist, sollte wie oben beschrieben der Patient für eine sequenzielle Behandlung evaluiert werden.

---

### **Adjuvante Chemotherapie**

Für die adjuvante Chemotherapie konnte in grossen Studien sowie im Rahmen von Metaanalysen gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben mit einer Cisplatin-haltigen Kombinations-Chemotherapie verbes-

sert werden kann (18). Das Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, konnte nach fünfjähriger Beobachtungszeit um zirka 5% gesenkt werden (HR 0,89; 95%-KI: 0,82–0,92). Dies scheint vor allem für die Stadien II bis IIIA zu gelten. Die Stadien IA zeigen hingegen eine Verschlechterung der Prognose, wenn adjuvant mit Chemotherapie behandelt wird (HR 1,4; 95%-KI: 0,94–2,06) (18).

Für das Stadium IB scheint der Vorteil marginal, respektive er wird kontrovers diskutiert (19). Zwei Studien befassten sich speziell mit den Stadien I und II (20, 21). Die Studie CALGB 9633 schloss explizit IB-Patienten ein und wurde nach einer Interimsanalyse frühzeitig geschlossen, da ein klarer Vorteil für die adjuvant behandelte Patientengruppe gesehen werden konnte. Das Resultat war nach längerer Beobachtungszeit (72 Monate) nicht mehr signifikant. Die Studie JBR 10 schloss Patienten mit Stadium IB und II ein. Die Stadien II zeigten in der JBR-10-Studie ein deutlich verbessertes Fünf-Jahres-Überleben (15%). Wie auch bei der CALGB-Studie scheint die Grösse des Primärtumors relevant, sodass Patienten mit einer Tumorgösse über 4 cm einen Vorteil von einer adjuvanten Behandlung haben könnten. Da es sich hierbei um eine retrospektive Subgruppenanalyse handelt, sind diese Feststellungen in prospektiven Studien zu prüfen.

Als prognostischer Faktor bezüglich des Überlebens zeigte sich wiederholt, dass der aktuelle Raucherstatus, somit der Raucherstatus nach Abschluss der chirurgischen Behandlung, einen signifikanten Einfluss hat (20). Dies ist im klinischen Alltag von Bedeutung, und die Patienten sollten entsprechend informiert und zum Rauchstopp animiert werden.

---

### **Fortgeschrittenes und metastasiertes Leiden**

Wie eingangs erwähnt, hat die genaue histologische Typisierung des Tumors mittlerweile eine therapeutische Konsequenz. Während noch vor Jahren eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie mit einem Zweitgeneration-Zytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel) als Standardtherapie galt, werden nach den aktuelleren Publikationen Plattenepithelkarzinome anders behandelt als Adenokarzinome (21, 22). Pemetrexed etabliert sich als Standardmedikament in Kombination mit einem Platinsalz für die Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms der Lunge. Bei plattenepithelialer Differenzierung sollte es dagegen vermieden werden.

EGFR-Thyrosinkinase-Inhibitoren, welche in der Zweitlinienbehandlung des NSCLC als gute Therapieoption aufgrund eines vorteilhaften Nebenwirkungsprofils im Vergleich zur klassischen Chemotherapie gelten, konnten sich bei Patienten mit aktivierender EGFR-Genmutation (Deletion im Exon 19 und Translokation im Exon 21) als neue Standard-

behandlung in der ersten Linie etablieren (23, 24). Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden. Ein Grund dürfte darin liegen, dass die anschliessend erfolgten Therapien diesen Vorteil in den Studien verwischt haben. Das progressionsfreie Überleben konnte hingegen hoch signifikant verlängert werden.

Die Vorteile dieser Agenzien (geringe Toxizität, Per Os-Applikation) haben einen relevanten klinischen Einfluss. Auch bei Patienten mit EGFR-Mutation und höherem Alter oder mit schlechtem Allgemeinzustand sollte eine Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor evaluiert werden (25).

Patienten, bei welchen die Erkrankung einen raschen Therapiebeginn erforderlich macht oder bei welchen eine EGFR-Mutationsbestimmung nicht durchführbar ist, sollten eine klassische Chemotherapie erhalten. Liegt keine EGFR-Mutation vor, ist die Tyrosinkinase-Inhibitor-Behandlung verglichen mit einer konventionellen Chemotherapie nachteilig (23).

Trotz aller Euphorie, welche sich derzeit in onkologischen Kreisen verbreitet, gilt es zu erwähnen, dass die heute bekannten «Treiber'-Mutationen» (EGFR, ALK) vor allem bei der Patientengruppe der Nichtraucher anzutreffen sind. Im Vergleich zur weit grösseren Gruppe der Patienten, welche keine solche Mutation vorweisen, machen diese einen kleinen prozentualen Anteil aus. Aktivierende EGFR-Mutationen treten bei 5% bis 10% der Patienten auf. ALK-Translokationen sind noch seltener. Diese können ebenfalls mit einem zielgerichteten Medikament behandelt werden (Crizotinib). Eine Phase-III-Studie mit Crizotinib läuft, und obwohl die Resultate noch nicht vorliegen, zweifelt niemand daran, dass auch hier ein Vorteil gegenüber der klassischen Chemotherapie bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren gezeigt werden kann. Eine Phase-II-Studie zeigte bemerkenswerte Ansprechraten, diese haben in den USA zur Registrierung von Crizotinib geführt (26). Beide Mutationen treten praktisch ausschliesslich bei Adenokarzinomen und nie gemeinsam auf (sich gegenseitig ausschliessend).

Beim Plattenepithelkarzinom ist bezüglich neuer Moleküle zum jetzigen Zeitpunkt wenig Neues zu berichten. Hier ist zu hoffen, dass in den nächsten Jahren für diese grosse Gruppe von Patienten mit vorwiegend positiver Raucheranamnese neue therapeutische Errungenschaften hervorgebracht werden.

### Erhaltungstherapie

Ein neuer Trend in der Behandlung des NSCLC zeichnet sich immer mehr ab und betrifft die Erhaltungstherapie (auch Maintenance-, Switch-Maintenance- oder Early-Second-Line-Therapie genannt). Hierbei handelt es sich grundsätzlich um die Weiterführung einer Monotherapie direkt im Anschluss an die Erstlinienbehandlung bei Patienten, welche in der ersten Linie mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden.

Die Erhaltungstherapie wird in onkologischen Kreisen kontrovers diskutiert. Es gibt Vor- und Nachteile zu berücksichtigen. Betrachtet man die schlechte Prognose dieser Patientengruppe global sowie die Tatsache, dass eine substanzielle Anzahl von Patienten nie die Möglichkeit haben werden, eine Zweitlinienbehandlung zu erhalten, dann kann man sicherlich feststellen, dass die Erhaltungstherapie einen Stellenwert hat und gewissen Patienten einen Vorteil bieten kann. Bei Patienten, welche eine Zweitlinienbehandlung erhalten, ist nicht eindeutig zu sagen, inwiefern eine vorgezogene «Early-Second-Line-Behandlung» (identisch mit der «Switch-Maintenance») wirklich besser ist als die Durchführung der zweiten Linie bei Krankheitsprogression (klassisches Vorgehen).

Patienten, welche mit einer Kombinations-Chemotherapie mit Pemetrexed behandelt wurden und ein Ansprechen zeigten, sollten bezüglich Weiterführung von Pemetrexed evaluiert werden (eigentliche Maintenance) (27). Diese Therapie sollte bei guter Toleranz bis zur Progression der Erkrankung erfolgen. Im Fall einer Kombinations-Chemotherapie ohne Pemetrexed ist eine «Switch-Maintenance» zu Pemetrexed oder Erlotinib zu erwägen (28, 29).

Bei vorliegender EGFR-Mutation und wenn keine Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie in der ersten Linie erfolgt ist, ist eine «Switch-Maintenance» mit Erlotinib zu empfehlen. ▲

*Dr. med. Marco Siano  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
E-Mail: marco.siano@kssg.ch*

## Merkmale

- ▲ **Alle Neudiagnosen** eines NSCLC sollten an interdisziplinären Tumorboards besprochen werden.
- ▲ **Funktionell inoperable Patienten** mit NSCLC-Frühestadien sollten bezüglich sublobärer Tumoroperation oder stereotaktischer Bestrahlung evaluiert werden.
- ▲ **Patienten in lokal fortgeschrittenen Stadien** sollten möglichst in Studien behandelt werden, dabei sollte ein multimodales Konzept erstellt werden.
- ▲ **Bei Adenokarzinom mit vorliegender Treibermutation** (EGFR, ALK) sollte eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor evaluiert werden (Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib).

### Quellen:

1. Wu YL et al.: Induction Erlotinib Therapy in Stage III A (N2) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *clinicaltrials.gov*: NCT00600587.
2. Goldstraw P et al.: Staging Manual in Thoracic Oncology. IASLC official publication in collaboration with UICC/AJCC. 2009.
3. Bolliger CT et al. Preoperative assessment for lung cancer surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 301.
4. Colice GL et al.: Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132: 161S–77S.
5. Park BJ et al.: Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Long-term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; Nov 18 epub ahead of print.
6. Yan TD et al.: Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553.
7. Pennathur A et al.: Video assisted thoracoscopic surgery and lobectomy, sublobar resection, radiofrequency ablation, and stereotactic radiosurgery: advances and controversies in the management of early stage non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 267–70.
8. Ginsberg RJ et al.: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–22.
9. Darling GE et al.: Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662–70.
10. López-Encuentra A et al.: Comparison between clinical and pathologic staging in 2994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 974.
11. Grill IS et al.: Outcomes After Stereotactic Lung Radiotherapy or Wedge Resection for Stage I Non-Small-Cell-Lung-Cancer. *JCO* 2010; 28: 928–35.
12. Baumann P et al.: Outcome in a Prospective Phase II Trial of Medically Inoperable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *JCO* 2009; 27: 3290–96.
13. Zimmermann FB et al.: Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48: 107–14.
14. Betticher DC et al.: Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1099–106.
15. Kim AW et al.: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; Nov (epub ahead of print).
16. Aupérin A et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radio-chemotherapy in locally advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
17. 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: 785–93.
18. Pignon JP et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552.
19. Arriagada R et al.: Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267.
20. Sardari NP et al.: Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2005; 47: 351–59.
21. Schiller J et al.: Comparison of four Chemotherapy Regimens For Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *NEJM* 2002; 346: 92–98.
22. Scagliotti G et al.: The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist* 2009; 14: 253–56.
23. Mok TS et al.: Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *NEJM* 2009; 361: 1–11.
24. Rosell R et al.: Erlotinib versus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Mutations: Interim Analysis EURTAC Trial. *JCO* 2011; 29: suppl ASCO abstr. 7503.
25. Inoue A et al.: First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *JCO* 2009; 27: 1394–1400.
26. Kwak EL et al.: Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2010; 363: 1693–703.
27. Paz-Ares LG et al.: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 2011; 29: suppl ASCO abstr. 7510.
28. Ciuleanu T et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–40.
29. Coudert B et al.: Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2011 May 24 (epub ahead of print).