Docetaxel als therapeutische Option für die adjuvante Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Docetaxel – a Therapeutic Option for Adjuvant Chemotherapy in NSCLC

W. Eberhardt

Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), Universitätsklinikum Essen

Die Ergebnisse alleiniger Lokalthérapien beim nicht-fernmets-tasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) sind bisher insgesamt unbefriedigend. Auch in den frühen Stadien versterben die meisten Patienten innerhalb von 5 Jahren an ihrer Erkrankung (Tab. 1). Dies zu ändern, sollte ein wesentliches Ziel der Entwicklung neuer Therapiestrategien bei diesen Tumoren sein. Der nächste Schritt in der Anwendung der klinisch so aktiven Substanz Docetaxel beim NSCLC dürfte deshalb in einem Einsatz innerhalb von adjuvanten und neoadjuvanten Therapieprotokollen liegen. Hierbei ist bemerkenswert, dass die Taxane in der Therapie des NSCLC zu den wenigen Substanzen zählen, die auch nach Vorbehandlung mit einer Platintherapie noch objektive klinische Remissionen mit akzeptablen Überlebensraten erzielen können.

(Neo)adjuvante Therapie im Stadium I bis III

Bis zum Stadium IIb gilt heute die alleinige Operation als Standardbehandlung des NSCLC, doch der Stellenwert einer adjuvanten, postoperativen Chemotherapie wird gerade in diesen frühen Stadien derzeit umfassend geprüft. Wenn der Wirkungsgrad unserer systemischen Behandlung durch die Integration der Chemotherapie in diesen frühen Stadien zunimmt, wird man auch erneut die Frage nach dem Stellenwert einer zusätzlichen Radiotherapie in diesen Stadien stellen müssen. Aufgrund der negativen Ergebnisse einer unlängst publizierten Metaanalyse zur adjuvanten Radiotherapie ist diese im Augenblick bei diesen Tumoren etwas in den Hintergrund getreten. In den Stadien IIIa und IIIb hat allerdings die Durchführung einer zytostatischen Chemotherapie zusätzlich zu den Lokalthérapien Operation (überwiegend IIIa) oder Radiotherapie (überwiegend IIIb) bereits ihre klare Berechtigung gefunden.

In den randomisierten Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie im Stadium IIIa [1–5] konnte relativ deutlich gezeigt werden, dass sich der biologische Verlauf der Tumoren durch eine Integration systemischer Therapiemaßnahmen verbessern lässt.

Tab. 1. Prognose des NSCLC nach klinischen Stadien [mod. nach 10]

Stadium	TNM	5-Jahres-Überleben, %
Ia	T 1 N 0	60
Ib	T 2 N 0	40
IIa	T 1 N1	35
IIb	T 2 N1, T 3 N 0	25
IIIa	T 3 N1, T 1–3 N 2	15
IIIb	T N3, T 4 N	5

In einer Reihe von großen randomisierten Phase-III-Studien wird derzeit die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim NSCLC in den Stadien Ib bis (frühes, minimales) IIIa geprüft, wobei verschiedene Regime und Substanzen zum Einsatz kommen. Allen diesen adjuvant applizierten Kombinationen ist gemeinsam, dass sie Platin als integralen Bestandteil aufweisen; häufig in einer Kombination mit Navelbine. Aktuell ist als die umfangreichste dieser Untersuchungen die aus Paris geleitete französische IALT-Studie mit insgesamt 3300 Patienten zu nennen [6].

Auch in Kombination mit einer Radiotherapie hat sich die Gabe einer zytostatischen Kombinationschemotherapie im Stadium IIIa/b als sinnvoll gezeigt, wie in den vier randomisierten Studien zum Ausdruck kommt, die in Tabelle 2 kurz zusammengefasst werden. Die Integration einer Systemtherapie führt demnach zu signifikant besseren Langzeitüberlebensraten der Patienten.

Können wir in Zukunft auf Platin verzichten?

Heute muss allerdings die Frage gestellt werden, ob wir Platin angesichts der Vielzahl neuer, hoch aktiver Substanzen beim NSCLC überhaupt noch benötigen. Gepoolte Daten aus vier aktuellen Phase-III-Studien, in denen jeweils Cisplatin alleine mit der entsprechenden Kombination von Cisplatin mit einer neuen Substanz verglichen wurde, belegen für Cisplatin als

Tab. 2. NSCLC IIIa/b – Radiotherapie versus Chemotherapie + sequentielle Radiotherapie in klinischen Studien

Autor	N	Chemotherapie Gy	Radiotherapie Monate	Medianes Überleben %	5-Jahres- Überleben %	p
Dillman	78	2 × PVbl	60	13,7	17	< 0,05
	77	2 × PVbl	60	9,6	6	
Le Chevalier	176	2 × PVCyCc	65	12,0	6	< 0,02
	177		65	10,0	3	
Sause	164	2 × PVbl	60	13,7	8	< 0,04
	163		60	11,4	5	
	163		69,6	12,2	6	
Mattson	119	CAP	55	10,9	11	n. s.
	119		55	10,2	7	

Monotherapie eine sehr geringe Remissionsrate von im Median 13,4%. Neuere Substanzen wie Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin oder Irinotecan haben hier deutlich bessere Resultate mit Remissionsergebnissen zwischen 20 und 30% erzielen können, allerdings sind bei diesen fortgeschrittenen Tumorstadien bei den Überlebenszeiten in den einzelnen Armen keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Tab. 2). Eine wirksame remissionsinduzierende Chemotherapie ist aber gerade in der adjuvanten Therapiesituation außerordentlich wichtig. In einer multizentrischen Phase-II-Untersuchung setzten Mattson et al. [7] Docetaxel als neoadjuvante Therapie bei 274 NSCLC-Patienten in den Stadien IIa bis IIIb ein. Je nach Ausgangsstadium wurde eine Remissionsrate zwischen 21 (IIIb) und 37% (IIb-IIa/T3) erzielt. Die Autoren haben eine – derzeit noch laufende – Phase-III-Studie angeschlossen, in der 3 Zyklen Docetaxel (100 mg/m²) zum Einsatz kamen, und wo die systemische Induktionsbehandlung von einer Lokalthherapie (Operation und/oder Strahlentherapie) gefolgt wurden.

Docetaxel/Cisplatin neoadjuvant

Die wichtigsten Daten zur neoadjuvanten Therapie mit der Kombination aus Docetaxel/Cisplatin hat bisher eine Phase-II-Studie (SAKK) von Betticher et al. [8] an 34 Patienten im NSCLC-Stadium IIIa-N2 geliefert. Am Tag 1 und 2 erhielten die Patienten 40 mg/m² Cisplatin, am Tag 1 zusätzlich 85 mg/m² Docetaxel. Die beobachtete objektive Remissionsrate lag bei 66%, eine R0-Resektion wurde nach Abschluss der Induktionsbehandlung bei 70% der Patienten möglich. Rosell und Mitarbeiter prüfen derzeit in einer Phase-II-Studie den Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie mit Cisplatin (75 mg/m² am Tag 1), Docetaxel (20 mg/m² am Tag 1, 8 und 15) und Gemcitabin (1000 mg/m² am Tag 1 und 8) bei Patienten mit primär inoperablem Tumor im Stadium IIIa und IIIb.

Prä- oder postoperative Chemotherapie?

Unklar ist bisher allerdings noch völlig, ob es effektiver ist, die Chemotherapie als sogenannte Induktionstherapie vor der Operation zu applizieren oder adjuvant im Anschluss an die Operation durchzuführen.

Als Vorteile der postoperativen Chemotherapie könnten sich erweisen, dass frühzeitig operiert werden kann, dass der Zeitraum einer möglichen metastatischen Streuung kürzer bleibt und dass das Risiko für perioperative Komplikationen meist nicht erhöht wird. Als Nachteile einer solchen postoperativen Chemotherapie fallen allerdings ins Gewicht, dass erfahrungsgemäß die Bereitschaft der Patienten zu einer postoperativen Chemotherapie deutlich geringer ist, dass die Dosisintensität der Chemotherapie postoperativ deutlich zurückgenommen werden muss und dass die operativen Eingriffe möglicherweise nicht so organschonend vorgenommen werden können.

Die präoperative Chemotherapie kann hier nun den Vorteil einer frühzeitigen systemischen Therapiemöglichkeit bieten, die therapeutische Reduktion des Tumorumfanges vor der Lokalthherapie und die sehr frühe Behandlung einer möglichen Mikrometastasierung. Die Dosisintensität der Chemotherapieprotokolle kann präoperativ deutlich höher liegen als postoperativ und dies lässt sich auch in einer besseren Therapie-Compliance bei den Patienten ablesen. Im Allgemeinen stehen die Patienten eine aggressive Induktions-Chemotherapie psychisch viel besser durch, wenn als «Licht am Ende des Tunnels» eine Operation vorgesehen ist. Auf der anderen Seite führt eine präoperative Applikation der Chemotherapie zu einer gering höheren perioperativen Morbidität, vor allem zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Komplikationen und Ereignissen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Patienten bereits durch den langjährigen Nikotinabusus kardiovaskulär deutlich vorgeschädigt sind. Bei Patienten mit primär progressiver Erkrankung unter der Induktions-Chemotherapie geht unter Umständen die Operabilität verloren.

Mögliche Weiterentwicklungen in der Zukunft sind wöchentliche Applikationsformen von Docetaxel (z. B. auch Tag-1- und -8-Regime), platinhaltige Kombinationen sowie durchaus auch platinfreie Zweier- oder Dreierkombinationen in hoher Dosisdichte (z. B. Docetaxel/Gemcitabin).

Chemoradiotherapie plus/minus Operation potentiell kurativ

In Essen wird schon seit Anfang 1991 mit guten Ergebnissen eine präoperative Chemostrahlentherapie (Cisplatin/Etoposid) in den primär inoperablen Stadien IIIa und IIIb eingesetzt. Es

Abb. 1. Überlebenszeit: R0-Resektion (—) versus keine R0-Resektion (---). (Essener Studie der Thoraxonkologie-Gruppe, mod. nach Eberhardt [9]).

handelt sich dabei um eine potentiell kurative Therapieoption, wie der Langzeitverlauf mit einer 5-Jahresüberlebensrate von fast 50% bei Patienten nach durchgeführter kompletter Tumorsektion (R0) zweifelsfrei belegt (Abb. 1) [9]. Durch die Integration neuer Substanzen in die Induktions-Chemotherapie kann dieses Konzept möglicherweise noch weiter optimiert werden (höhere Effektivität? geringere Toxizität?). Wir konnten mit der Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel in dieser Induktionsphase bereits erste positive Erfahrungen sammeln. Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen planen wir, die Kombination aus Docetaxel und Cisplatin ebenfalls als Induktions-Chemotherapie innerhalb einer prospektiven Phase-I/II-Studie in diesen Therapiestadien zu testen.

Zusammenfassung

Der adjuvante und neoadjuvante Einsatz von Docetaxel in den Stadien I bis III des NSCLC sollte in den nächsten Jahren weiter im Rahmen von klinischen Studien geprüft werden, vor allem in Kombination mit Platinderivaten. Bisher ist eine Kombination von Docetaxel mit Platinderivaten am besten für die neoadjuvante Therapie im Stadium III untersucht worden. Möglicherweise bieten nicht-platinhaltige Kombinationen mit Docetaxel – z. B. mit Gemcitabin oder Vinorelbin – hier die zusätzliche Möglichkeit, die Toxizität bei zumindest vergleichbarer Effektivität zu reduzieren. Der Einsatz von Dreierkombinationen könnte unter Umständen sogar noch wirksamer sein, wenn allerdings die Toxizität solcher «Triplets» nicht zu ausgeprägt ist. Ein wichtiger Schritt in den nächsten Jahren wird deshalb sein, diese Phase-I- und -II-Studien beim NSCLC rasch durchzuführen, um danach die konsekutiven großen Phase-III-Untersuchungen anschließen zu können.

Literatur

- 1 Pass HI, Pogrebnik HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992;53:992–998.
- 2 Roth JA, Fossella FV, Komaki R, et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673–680.
- 3 Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1–6.
- 4 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, 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: 153–158.
- 5 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J: Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: A 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7–14.
- 6 Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin V, Tarayre M: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417–423.
- 7 Mattson KV, Ten Velde G, Krofta K, Tonelli D, Armellini J, Abratt R: Taxotere as neoadjuvant therapy for radically-treatable stage III NSCLC. Preliminary results of an international phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19(abstr 1890).
- 8 Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Gauthier Y, Von Briel C, Breitenbücher A, Roth A, Spiliopoulos A, Pless M, Stahel R, Weder W, Tötsch M, Cerny T, Ris HB: Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC, Taxotere) and cisplatin (CIS) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA, N2 is highly active with few toxicities. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18(abstr 1802).
- 9 Eberhardt W, Wilke H, Stamatis M, Harstrick A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach D, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998;16:622–634.
- 10 Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710–1727.