

Adjuvante Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IB, II und IIIA (inzidentell)

Teilnehmer der interdisziplinären Expertenmeetings am 3. und 4. Juni 2005 in Hamburg sowie am 13. September 2005 in Frankfurt waren:

Bamberg, Prof. Dr. Michael, Tübingen
 Branscheid, Priv.-Doz. Dr. Detlef, Großhansdorf
 Deppermann, Dr. Karl-Matthias, Neuruppin
 Dienemann, Prof. Dr. Hendrik, Heidelberg
 Dickgreber, Dr. Nicolas, Hannover
 Eberhardt, Dr. Wilfried, Essen
 Flentje, Prof. Dr. Michael, Würzburg
 Gatzemeier, Dr. Ulrich, Großhansdorf
 Gütz, Dr. Sylvia, Leipzig
 Griesinger, Prof. Dr. Frank, Göttingen
 Huber, Prof. Dr. Rudolf-Maria, München,
 Krbek, Dr., Essen
 Laack, Priv.-Doz. Dr. Heinz-Eckart, Hamburg
 Lüftner, Priv.-Doz. Dr. Diana, Berlin
 Niederle, Prof. Dr. Norbert, Leverkusen
 Reck, Dr. Martin, Großhansdorf
 Passlick, Prof. Dr. Bernward, Freiburg
 Rube, Prof. Dr. Christian, Homburg
 Serke, Dr. Monika, Berlin
 Schmidberger, Prof. Dr. Heinz, Mainz
 Stuschke, Prof. Dr. Martin, Essen
 Thomas, Prof. Dr. Michael, Heidelberg,
 Ukena, Prof. Dr. Dieter, Bremen.

Konsensus

1. Indikation für eine adjuvante Chemotherapie

Nach den Ergebnissen der randomisierten Studien IALT (Stadium I-III), NCIC JBR.10 (Stadium IB-II) und ANITA (Stadium IB-IIIa) kann bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien IB bis IIIA (inzidentell) das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben durch eine adjuvante Cisplatinhaltige Chemotherapie signifikant und klinisch relevant verlängert werden.

Aufgrund begrenzter und zum Teil widersprüchlicher Daten hinsichtlich des Benefits

Zur adjuvanten Chemotherapie nach kompletter Tumorresektion in den frühen Stadien des NSCLC wurden seit 2003 sieben randomisierte Studien publiziert, von denen drei einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil durch eine platinhaltige Zweierkombination belegen konnten. In einem interdisziplinären, von der Deutschen Krebsgesellschaft organisierten Expertenmeeting wurden die aktuellen Daten analysiert und der Stellenwert der adjuvanten Therapie bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien IB–IIIA (inzidentell) definiert. Dem interdisziplinären Expertenkreis aus Onkologen, Pneumologen, Strahlentherapeuten und Thoraxchirurgen ist es wichtig, herauszustellen, welche Patienten gemäß dieser Datenlage einer adjuvanten Chemotherapie bedürfen. Ziel des vorliegenden Papiers ist es, eine „Grundlinie“ der Behandlungsindikation und -durchführung im interdisziplinären Konsensus deutlich zu machen. Zugleich kann es Grundlage für eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie des NSCLC in den vorgenannten Stadien sein.

für Patienten im Stadium IB wird außerhalb von klinischen Studien in dieser Gruppe eine kritische und zurückhaltende Indikationsstellung für die adjuvante Chemotherapie empfohlen (strenge Berücksichtigung von Komorbiditäten; dezidierte Nutzen-Risiko-Abwägung mit Information und Einbindung des Patienten). Künftig wünschenswert in diesem Stadium ist die Etablierung tumorseitiger Risikoparameter, die eine eindeutiger Indikationsstellung ermöglichen. Die Subgruppenanalyse für das Stadium IB zeigt in den Studien NCIC JBR.10 (76 Prozent versus 69 Prozent) und ANITA (62 Prozent versus 64 Prozent) einen begrenzten bzw. keinen Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie. Die mit Carboplatin durchgeführte Studie der CALGB rekrutierte ausschließlich im Stadium IB und zeigte keinen Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie, allerdings wurde eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens offensichtlich (Hazard Ratio 0,74; $p = 0,027$).

Im Stadium II war der Überlebensvorteil in den randomisierten Studien dagegen so deutlich, dass die Indikation für die adjuvante

Chemotherapie eindeutig gegeben ist und daher auch das Auftreten von Toxizitäten unter der Behandlung nicht direkt zum Therapieabbruch führen sollte. Auch Patienten mit einem NSCLC im Stadium III hatten einen signifikanten Überlebensvorteil durch die adjuvante Chemotherapie. Daher wird diese Behandlung auch im inzidentellen Stadium IIIa empfohlen. (Das inzidentelle Stadium IIIa ist definiert durch einen postoperativ bestätigten N2-Status bei primärer Negativität der histologischen/zytologischen Exploration des Mediastinums bzw. nicht vergrößerten/nicht suspekten mediastinalen Lymphknoten in der Primärdiagnostik; Stadium IIIa1 / IIIa2)

Eine weiter gefasste Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie über das inzidentelle Stadium IIIa hinaus ist durch die vorliegenden Studien nicht belegt. Patienten mit suspekten mediastinalen Lymphknoten in der Primärdiagnostik und insbesondere solche mit bereits prätherapeutisch (histologisch/zytologisch) gesichertem N2-Status profitieren möglicherweise eher von einer präoperativen Behandlung.

Demgemäß sollte die adjuvante Chemotherapie nach kompletter Tumoresektion (R0-Resektion) und systematischer Lymphknotendissektion allen Patienten in den Stadien II und IIIA-inzidentell (IIIA1/IIIA2) angeboten werden, wenn die Patienten sich nach einer Operation schnell (möglichst 6 Wochen, maximal 60 Tage nach der Operation) erholt haben, postoperativ einen guten Allgemeinzustand zeigen (ECOG 0/1) und keine Kontraindikationen für eine platinhaltige (Cisplatin) Chemotherapie vorliegen. Im Stadium IB wird außerhalb klinischer Studien eine kritische und zurückhaltende Indikationsstellung empfohlen.

Immer ist für die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie eine exakte Festlegung des Tumorstadiums und daher eine Resektion gemäß den thoraxchirurgisch-onkologischen Standards unerlässlich. Dies beinhaltet die komplette Tumoresektion (R0-Resektion) und systematische mediastinale Lymphknotendissektion (vgl. Kasten rechts oben) sowie die standardisierte pathologische Aufarbeitung von Resektat und dissezierten Lymphknoten.

Grundsätzlich schließt die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie nach kurativer Resektion in den frühen Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms neben der Bewertung des Allgemeinzustandes und der postoperativen Erholung auch die Einschätzung von Komorbiditäten mit ein. Hierzu bedarf es, gerade angesichts des stattgefundenen lungenchirurgischen Eingriffs und der Häufigkeit pneumologischer Begleiterkrankungen bei diesen Patienten, einer entsprechenden klinischen Erfahrung. Diese ist vorzugsweise in pneumologisch-thoraxchirurgischen-thoraxonkologischen Zentren gegeben. Daher ist es notwendig, dass die Indikation für diese Behandlung in diesen Zentren gestellt und deren Durchführung von diesen Zentren begleitet wird. Bei Risikopatienten (Pneumonektomie, signifikante Komorbidität) sollte die Behandlung vorzugsweise direkt in interdisziplinär organisierten Zentren (Pneumologie, Thoraxchirurgie, Strahlentherapie, Onkologie) erfolgen, da diese in der Regel bereits über längere Erfahrungen in der multimodalen Therapie des NSCLC verfügen.

Systematische mediastinale Lymphknotendissektion

Die hiläre und mediastinale Lymphknotendissektion wird unabhängig von der Art des Resektionsverfahrens (Lobektomie, Pneumonektomie, Manschettenresektion) und der Lokalisation des Primärtumors möglichst en bloc durchgeführt. Bei einer rechtsseitigen Thorakotomie sollten die hoch (Level 2) und tief (Level 4) paratrachealen Lymphknotenkompartimente, das subkarinale (Level 7) Lymphknotenkompartiment sowie die tief mediastinalen (Level 8 und 9) Lymphknoten disseziert werden. Bei einer linksseitigen Thorakotomie sollte die Lymphadenektomie die Stationen tief paratracheal (Level 4), subaortal (Level 5), paraaortal (Level 6), sowie subkarinal (Level 7) und tief mediastinal (Level 8 und 9) beinhalten. (Bezeichnung der Lymphknotenstationen nach Mountain und Dresler)

2. Beginn der adjuvanten Chemotherapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage soll die Therapie innerhalb der ersten 6 Wochen (nur bei Problemen innerhalb von maximal 60 Tagen) nach der Operation begonnen werden. Voraussetzung für die Verabreichung einer platinhaltigen (Cisplatin) Chemotherapie ist die generelle Erholung des Patienten (postoperativer ECOG 0/1) und die abgeschlossene Wundheilung.

Dies gilt auch insbesondere für pneumonektomierte Patienten, die durch Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen potenziell besonders gefährdet sind und in der Studie NCIC JBR.10 die adjuvante Chemotherapie toxisitätsbedingt besonders häufig abbrechen.

Bei dieser Patientengruppe ist daher unter adjuvanter Therapie eine engmaschige Kontrolle der Nutzen-Risiko-Konstellation (Hydratierung bei Cisplatin; Infektion der verbleibenden Restlung) durchzuführen. Bestehen Zweifel im Hinblick auf die zumutbare Volumenbelastung (Hydratierung), sollte bei Patienten mit Pneumonektomie oder anderen komplexen Resektionsverfahren ein günstiges Cisplatin-Applikationsschema wie in der NCIC-Studie (50 mg/m², d1 + 8), eingesetzt werden.

3. Schemata

Für die adjuvante Chemotherapie des frühen NSCLC sollen Substanzen eingesetzt werden, deren Nutzen in der adjuvanten Situation durch Phase III Studien mit hinreichender Nachbeobachtung belegt ist.

In den drei positiven randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie wurde eine Cispla-

tin-basierte Kombinations-Chemotherapie durchgeführt (IALT; ANITA; NCIC JBR.10). 65 Prozent der in diesen drei Studien adjuvant behandelten Patienten haben Vinorelbine als Kombinationspartner zum Cisplatin erhalten. Zugleich ist zu konstatieren, dass in diesen Studien die mediane Dosisintensität für Cisplatin bei 80 Prozent (geplant 100 mg/m²) und für Vinorelbine bei 50–60 Prozent (geplant 30 mg/m² bzw. 25 mg/m² wöchentlich) lag.

4. Kontrolle

Während der Dauer der adjuvanten Chemotherapie muss ein enger Kontakt zwischen Patient und Zentrum (gegebenenfalls unter Einbeziehung des Hausarztes) sichergestellt sein. Anzustreben ist eine wöchentliche klinische Untersuchung. Besonders wichtig ist dies bei pneumonektomierten Patienten, da diese ein erhöhtes Risiko für postoperative und chemotherapiebedingte Komplikationen haben. Wenn möglich, sollten diese Patienten zumindest einmal wöchentlich von einem Facharzt mit Expertise auf dem Feld der pneumologischen Onkologie oder einem Arzt aus einem entsprechenden interdisziplinären Behandlungsteam gesehen werden.

5. Supportivmaßnahmen

Die prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird nicht empfohlen.

In Anbetracht des hohen emetogenen Potenzials des Cisplatin-haltigen Regimes sollten die Patienten bereits im ersten Therapiezyklus eine effektive Antiemese mit einem HT3-Antagonisten/Dexamethason, gegebenenfalls in Kombination mit einem Neurokinin-1-Antagonisten, erhalten (Therapieempfehlungen der ASCO und MASCC).

6. Adjuvante Strahlentherapie

In der IALT- bzw. ANITA-Studie wurden 21 Prozent bzw. 22 Prozent aller eingeschlossenen Patienten postoperativ bestrahlt, d. h., die günstigen Daten wurden in beiden Studien mit diesem Vorgehen generiert. Die weitere Analyse der in der ANITA-Studie im Stadium IIIA N2 adjuvant chemotherapierten Patienten zeigt zudem, dass in diesem Stadium eine zusätzliche Radiotherapie nach Abschluss der Chemotherapie zu einem größeren Überlebensvorteil führt als eine alleinige Chemotherapie. Trotz fehlender randomisierter Studien herrscht aufgrund

klinischer Erfahrungen Konsens darüber, dass Patienten mit einem erhöhten Lokalrezidiv-Risiko, besonders im inzidentellen Stadium IIIA-N2, im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie eine Bestrahlung (50 bis 56 Gy, konventionell fraktioniert) erhalten können. Mit der Strahlentherapie sollte frühestens zwei Wochen nach dem Leukozytennadir begonnen werden.

Hinweis:

Der vorliegende Text ist eine gekürzte Version. Den Volltext des Konsensus-Statements finden Sie auf der Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft unter www.krebsgesellschaft.de

Interessenkonflikt: Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht, da weder finanzielle noch persönliche Beziehungen bestehen, die geeignet sind, die Inhalte des Manuskripts zu beeinflussen!

Kontakt über:

Univ.-Prof. Dr. Michael Thomas

Internistische Onkologie der Thoraxtumoren
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Amalienstraße 5 • 69126 Heidelberg

Tel: 06221 396-1300 / 396-1301

Fax: 06221 396-1302

E-Mail:

michael.thomas@thoraxklinik-heidelberg.de

www.thoraxklinik-heidelberg.de