

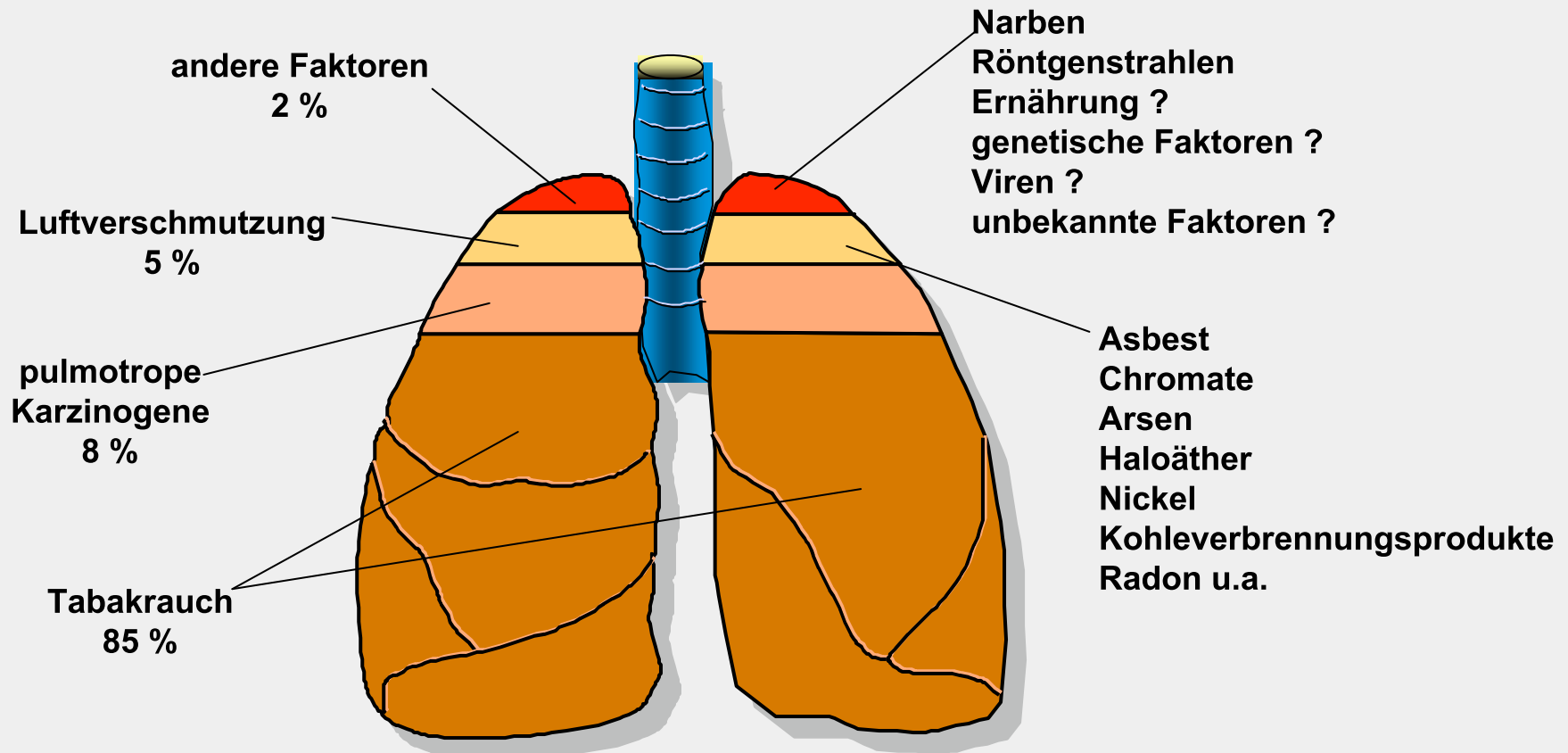
Bronchialkarzinom



Joachim Bargon
St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt am Main
Katharina Kasper Kliniken

Lungenkarzinom

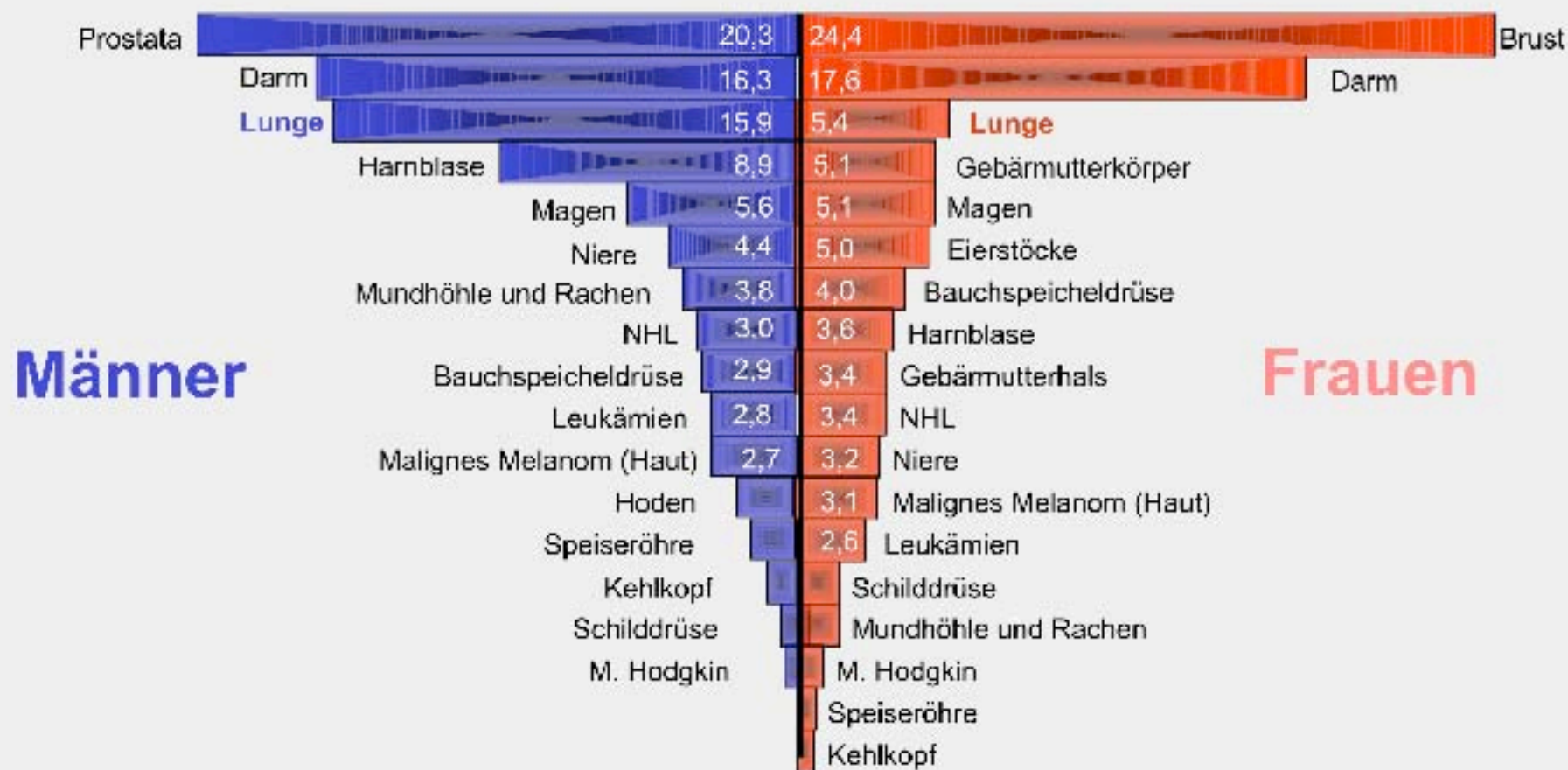
Ätiologie



Lungenkarzinom



Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000

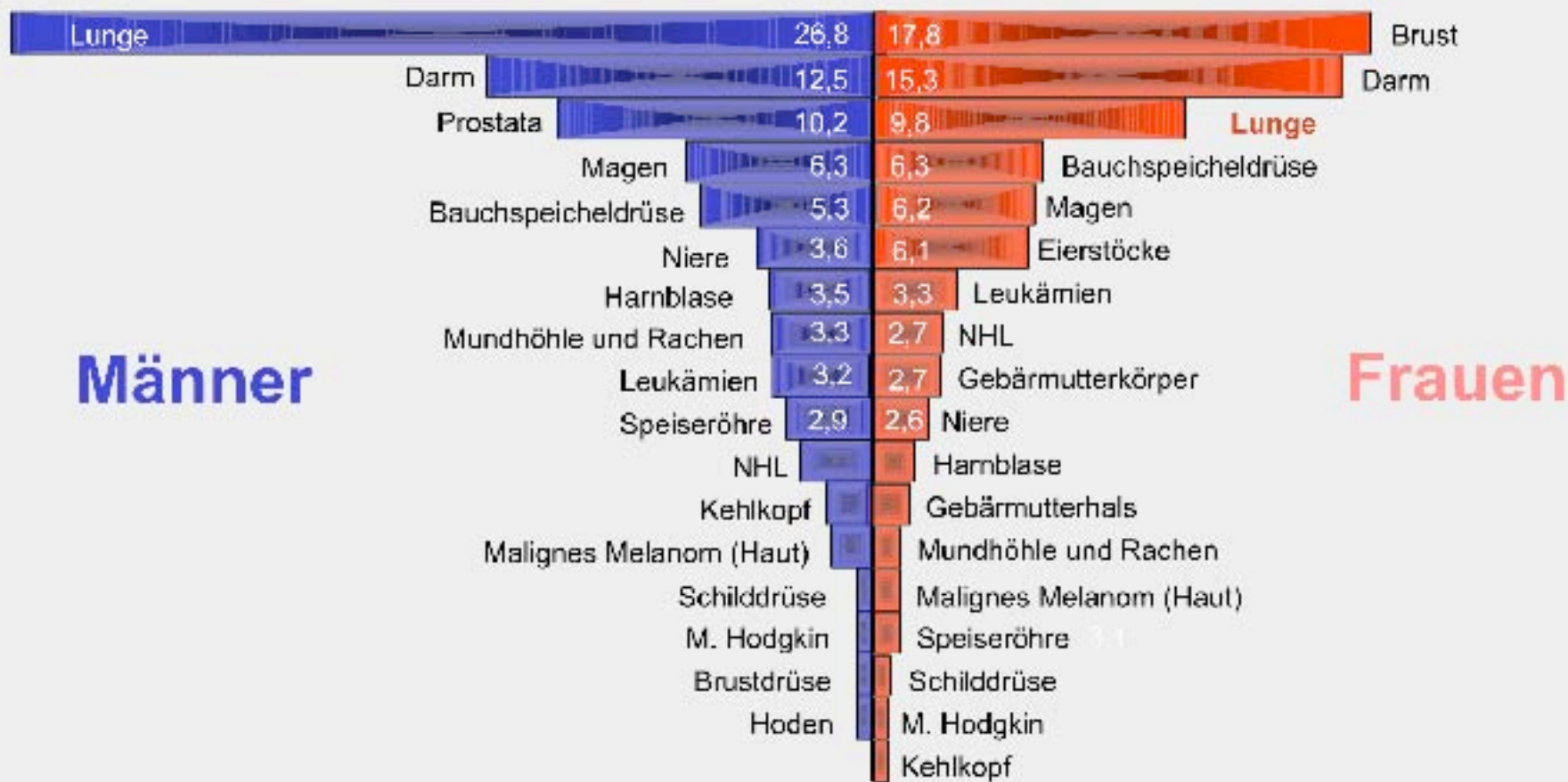


Männer

Frauen

Lungenkarzinom

Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebstodesfälle in Deutschland 2000



Männer

Frauen

- 32.000 Neuerkrankungen pro Jahr
- 13.000 (40%) haben bei Diagnosestellung Fernmetastasen
- Mit den derzeitigen etablierten Chemotherapien haben wir ein Plateau erreicht mit einer medianen Überlebenszeit von 10 Monaten und einer Einjahresüberlebensrate von 30%.

Lungenkarzinom

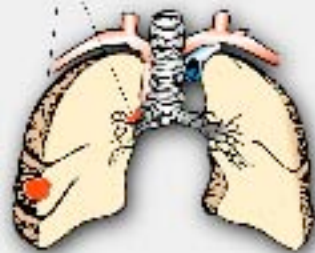
Stadium IA

T1, N0, M0



Stadium IB

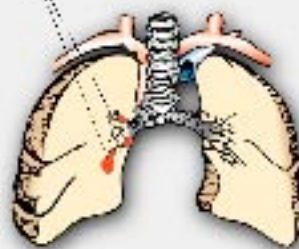
T2, N0, M0



Lungenkarzinom

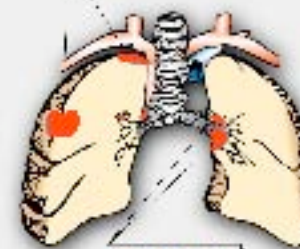
Stadium IIA

T1, N1, M0



Stadium IIB

T3, N0, M0

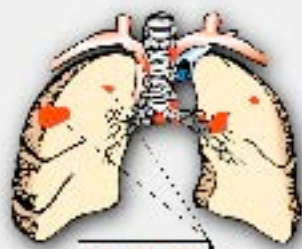


T2, N1, M0

Lungenkarzinom

Stadium IIIA

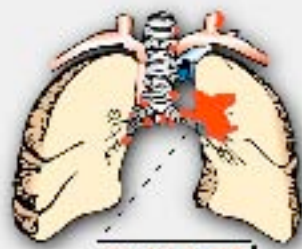
T1-3, N2, M0



T3, N1, M0

Stadium IIIB

T1-4, N3, M0



T4, N1-3, M0

TNM Klassifikation

<p>T1 Rundherd < 3 cm N0 M0</p> <p>Stadium Ia</p>	<p>T2 Tumor > 3 cm lateral des Hauptbronchus > 2 cm distal der Hauptkarina! Pleura-Viszeral-Brustwand-Resektion N0 M0</p> <p>Stadium Ib</p>
<p>T1 N1 ipsilateral peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten M0</p> <p>Stadium IIa</p>	<p>T3 Infiltration von Brustwand (verschieden: Subus superior/oberer Mediastinal- Pleural/parietales Pericardialteil des Hauptbronchus < 2 cm distal der Hauptkarina) N0 M0</p> <p>Stadium IIb</p> <p>T2 N1 M0</p>
<p>T1-3 N2 ipsilaterale mediastinale und/oder subcarinale Lymphknoten M0</p> <p>Stadium IIIa</p> <p>T3 N1 M0</p>	<p>T1-4 N3 kontralateral mediastinale, kontralateral hiläre, ipsi- oder kontralaterale Subcarinal- oder suprahiläre Lymphknoten M0</p> <p>Stadium IIIb</p> <p>T4 Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Karina oder Wirbelkörper N1-3 M0</p>

- Artifizielle Trennung
 - Grösse der Tumors prognoserelevant (3cm)
 - grosse Inhomogenität der Stadieneinteilung bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren
 - Lymphknotenmetastasen ipsi/kontralateral und einzelne Stationen haben prognostische Bedeutung

TNM Klassifikation

<p>T1 Rundherd < 3 cm N0 M0</p> <p>Stadium Ia</p>	<p>T2 Tumor > 3 cm lateral des Hauptbronchus > 2 cm distal der Hauptarterie/ Fluss-venöse-Verzweigung N0 M0</p> <p>Stadium Ib</p>
<p>T1 N1 ipsilateral peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten M0</p> <p>Stadium</p>	<p>T3 Infiltration von Brustwand (verschiedene Stufen superior/ventral/mediastinale Pleural/parietale Pericardialteil des Hauptbronchus < 2 cm distal der Hauptkarina) N0 M0</p> <p>Stadium</p>
<p>T1-3 N2 ipsilateral mediastinale und/oder subcarinale Lymphknoten M0</p> <p>Stadium</p>	<p>T4 Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Karina oder Wirbel- körper N1-3 M0</p> <p>Stadium IIIb</p>
<p>T3 N1 M0</p> <p>Stadium IIIa</p>	

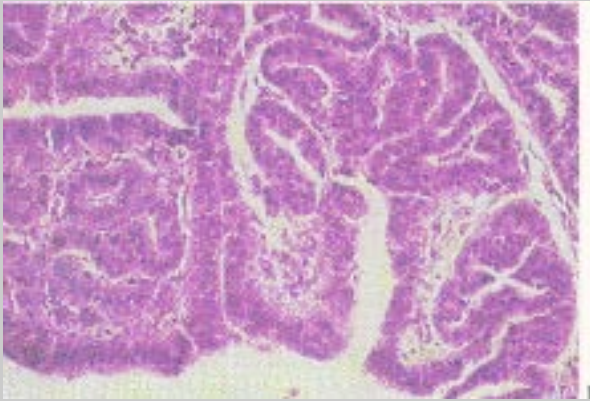
Besser biologische Einteilung der Tumore?

- Artifizielle Trennung
 - Grösse der Tumors prognoserelevant (3cm)
 - ...
- Lymphknotenmetastasen ipsi/kontralateral und einzelne Stationen haben prognostische Bedeutung

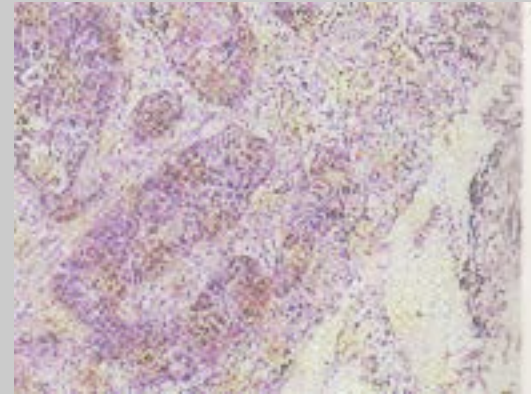
Molekulare Veränderungen / Prognose

	Abnormalität	Häufigkeit	Prognose-Einfluss
Onkogene			
K-RAS	Punktmutation	30 %	Ungünstig (Adenokarzinom)
Her2/NEU	Überexpression	30 %	Ungünstig (Adenokarzinom)
Bcl-2	Expression	20 %	Günstig (Plattenepithelkarzinom)
Myc	Überexpression	5-10 %	Unbekannt
Suppressorgene			
p53	Überexpression Punktmutation Deletion	50 - 70 %	Nicht gesichert
3p-	Deletion	50 %	Nicht gesichert
Rb	Deletion	10 %	Nicht gesichert
p16^{inc4a}	Expression	60 %	Nicht gesichert

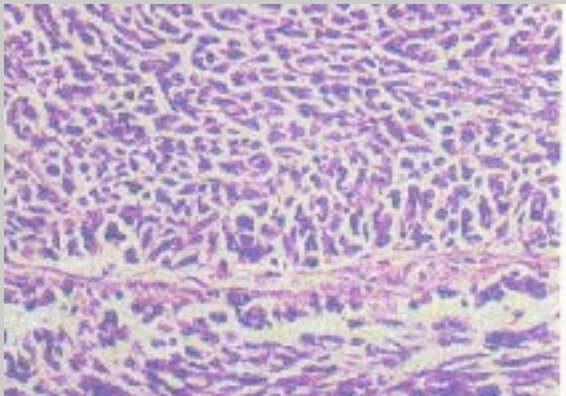
Pathologische Diagnose des



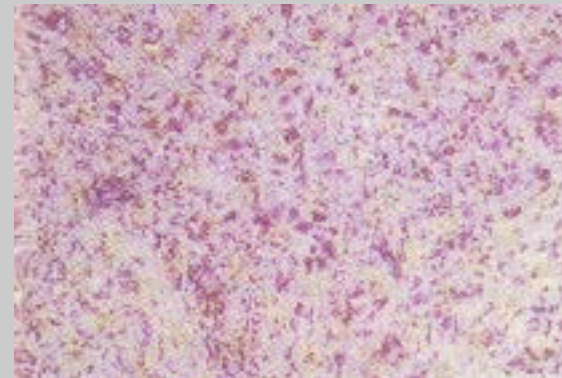
Adenokarzinom 20%



Plattenepithelkarzinom 40%



Kleinzelliges Karzinom 25%



großzelliges Karzinom 15%

Die Prognose des

Prognoserelevante Faktoren

- Histologie
- Tumorstadium
- Biologie

Nicht-Kleinzeller

Überlebenswahrscheinlichkeit

Stadium	Mediane ÜLZ (Monate)	5-Jahres-Überlebensrate (%)
Stadium Ia	-	75 - 80
Stadium Ib	-	55 - 60
Stadium IIa	-	55 - 60
Stadium IIb	36	35 - 40
Stadium IIIa (T3 N1 M0)	36	35 - 40
Stadium IIIa (T1-3 N2 M0)	16	15
Stadium IIIb	10 - 12	5
Stadium IV	6	2

Prognose in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

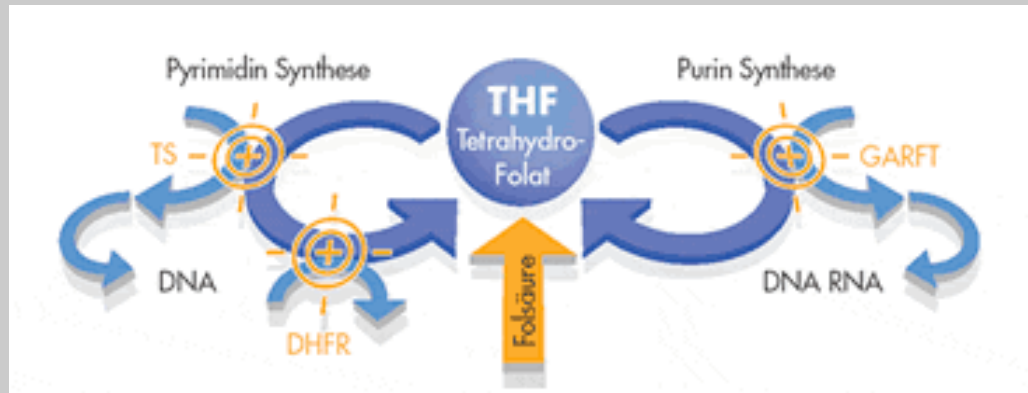


Stadienadaptierte Therapie: Stadium IIIA: nicht resektable Erkrankung (bulky-N2)

(bulky = LK-Quer-Durchmesser > 2 cm im CT, Befall mehrerer Stationen)

- **Bei gutem Allgemeinzustand: 1st-Line Therapie mit Platin-haltigem Schema + Radiotherapie**
- **Optimale Sequenz von Chemo- und Radiotherapie bisher nicht definiert (s. IIIB)**

Alimta[®] (Pemetrexed)

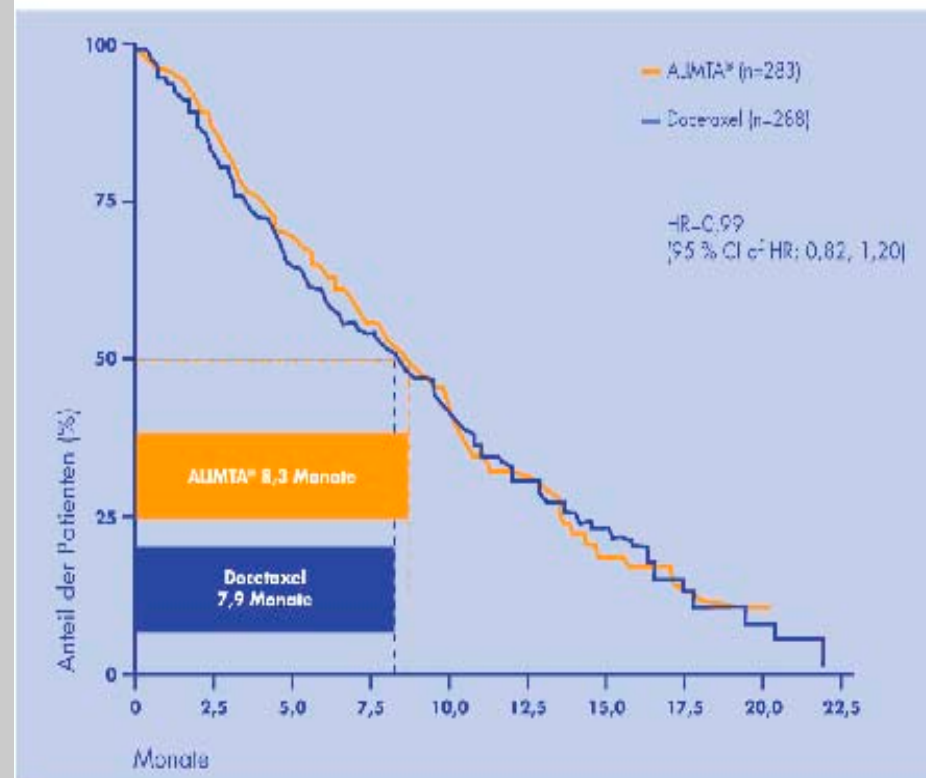


Als Multi-Target-Enzym-Inhibitor hemmt Alimta die drei Schlüssel-Enzyme der DNA- und RNA-Nucleotid-Synthese.

Alimta

- Zugelassen zur second-line Chemotherapie beim NSCLC, geplante Zulassung als first-line
- Therapie 3-wöchentliche Gabe
- Zugabe von B12, Folsäure und Corticosteroid

Überleben



▲ ALIMTA®: 8,3 Monate medianes Überleben bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten.

Nichthämatologische Toxizität

Toxizitäten Grad III/IV	ALIMTA® (n=265)	Dacetasel (n=276)
Alopezie alle Grade	6,4 %*	37,7 %
Erhöhter Serum-ALT-Spiegel	1,9 %*	0,0 %
Fatigue	5,3 %	5,4 %
Übelkeit	2,6 %	1,8 %
Erbrechen	1,5 %	1,1 %
Pulmonale Toxizität	0,0 %	1,4 %
Neurosensorische Toxizität	0,0 %	1,1 %
Stomatitis	1,1 %	1,1 %
Diarrhoe	0,4 %	2,5 %
Hautausschlag	0,8 %	0,7 %
Gewichtsverlust	0,0 %	0,0 %
Ödeme	0,0 %	0,0 %

* Statistisch signifikant

▲ Geringe subjektive Nebenwirkungen –
geringe Belastung des Patienten.

Tumorwachstum und Metastasierung

Mutationen bei

- HER-Familie
- VEGF
- MMPs
- ras
- p53
- COX-2

Tumoreffekte

- Metastasierung
- Proliferation
- Verlust der Apoptose
- infinite Replikation
- Angiogenese
- Invasion

Primärtumor

Metastase

HER1/EGFR als therapeutisches “Target”

Fehlregulation von HER1/ EGFR

Tumoren mit Fehlregulierung von HER1/EGFR

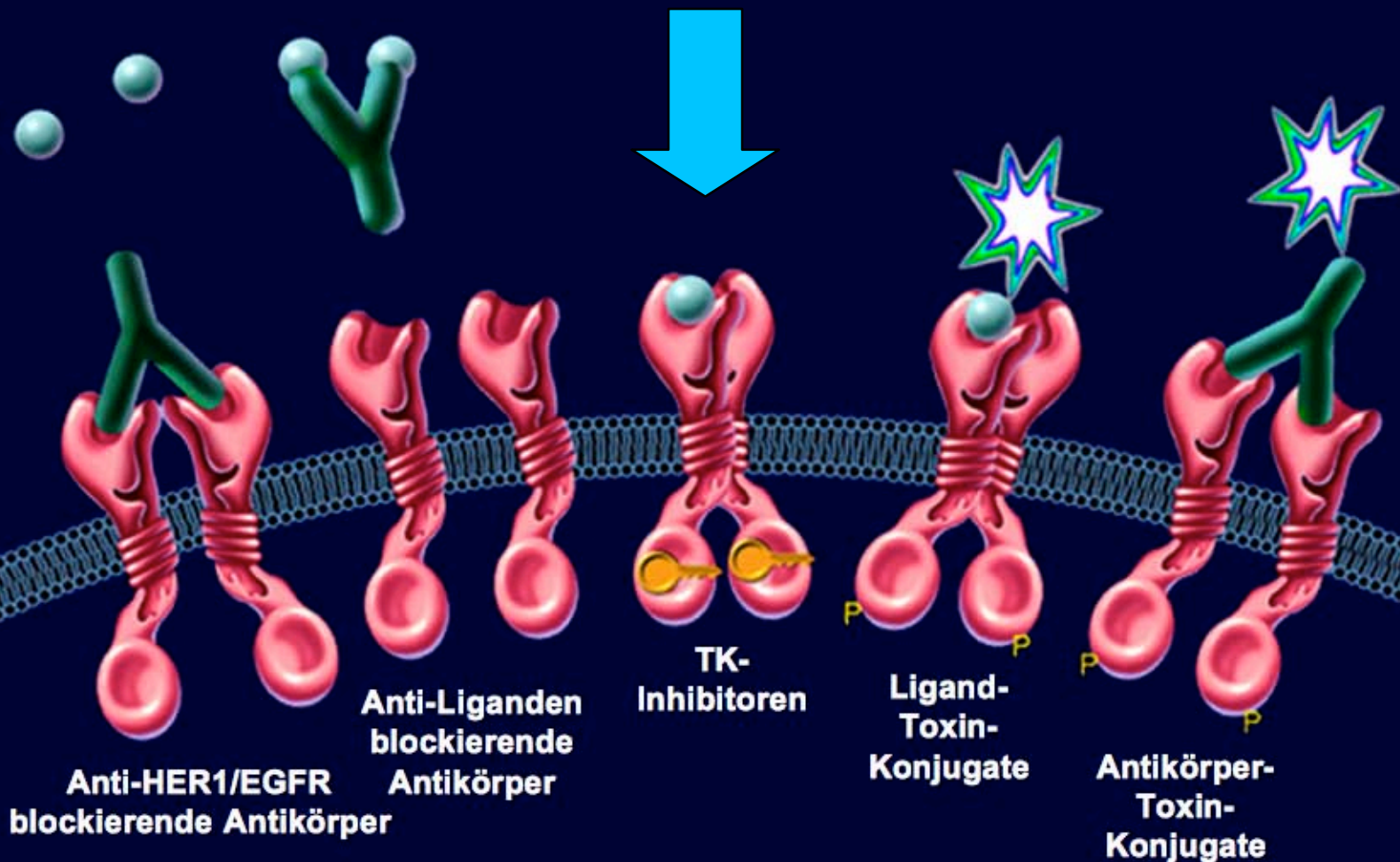


Woodburn JR. Pharmacol Ther 1999; 82:241-50

Klinische Folgen einer HER1/EGFR-Fehlsteuerung bei Krebspatienten

- **Metastasierung**
 - wegen stärkerer Motilität und Adhäsion der Tumorzellen
- **Resistenz gegen Chemotherapie**
- **Resistenz gegen Hormontherapie**
- **Schlechte Prognose**
- **Kürzere Überlebenszeit**


Therapieansätze mit HER1/EGFR als Zielstruktur



Tyrosinkinase-Inhibitoren

- Erlotinib (Tarceva[®])
- Gefitinib (Iressa[®])

Firstline-Therapie-Studien:

- Erlotinib: TALENT, TRIBUTE
 - Gefitinib: INTACT, INTACT2
 - Fazit der 4 Studien (>4000 Patienten):
- 

Tyrosinkinase-Inhibitoren

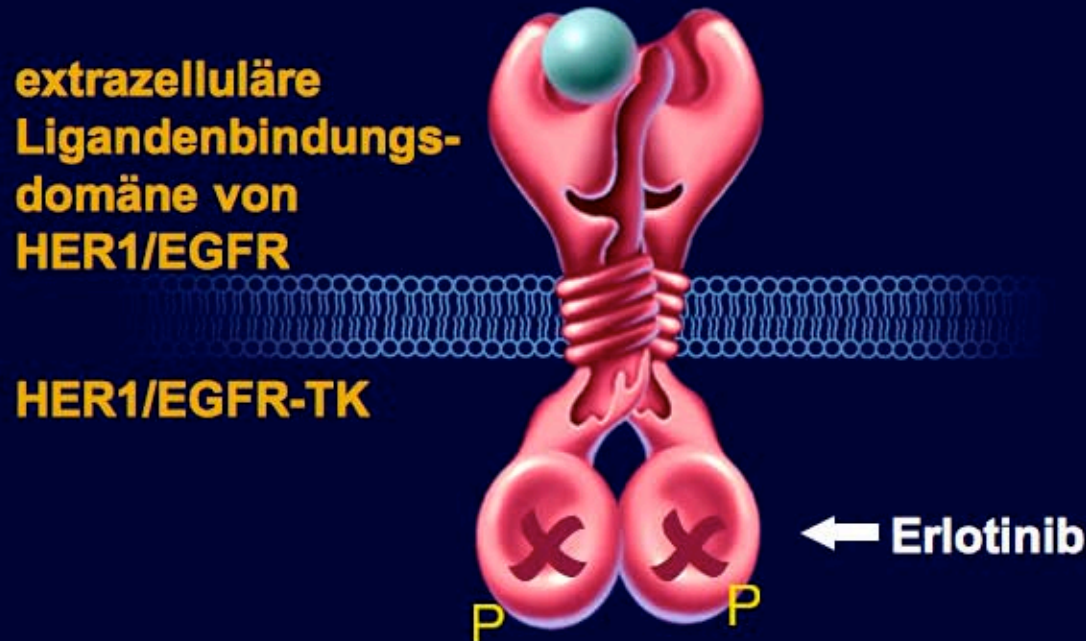
- Erlotinib (Tarceva[®])
- Gefitinib (Iressa[®])

Firstline-Therapie-Studien:

- Erlotinib: TALENT, TRIBUTE
- Gefitinib: INTACT, INTACT2
- Fazit der 4 Studien (>4000 Patienten):

die simultane Applikation beider Medikamente mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie führt nicht zu einem klinischen Benefit

Erlotinib-HCl (Tarceva™) (Forts.)



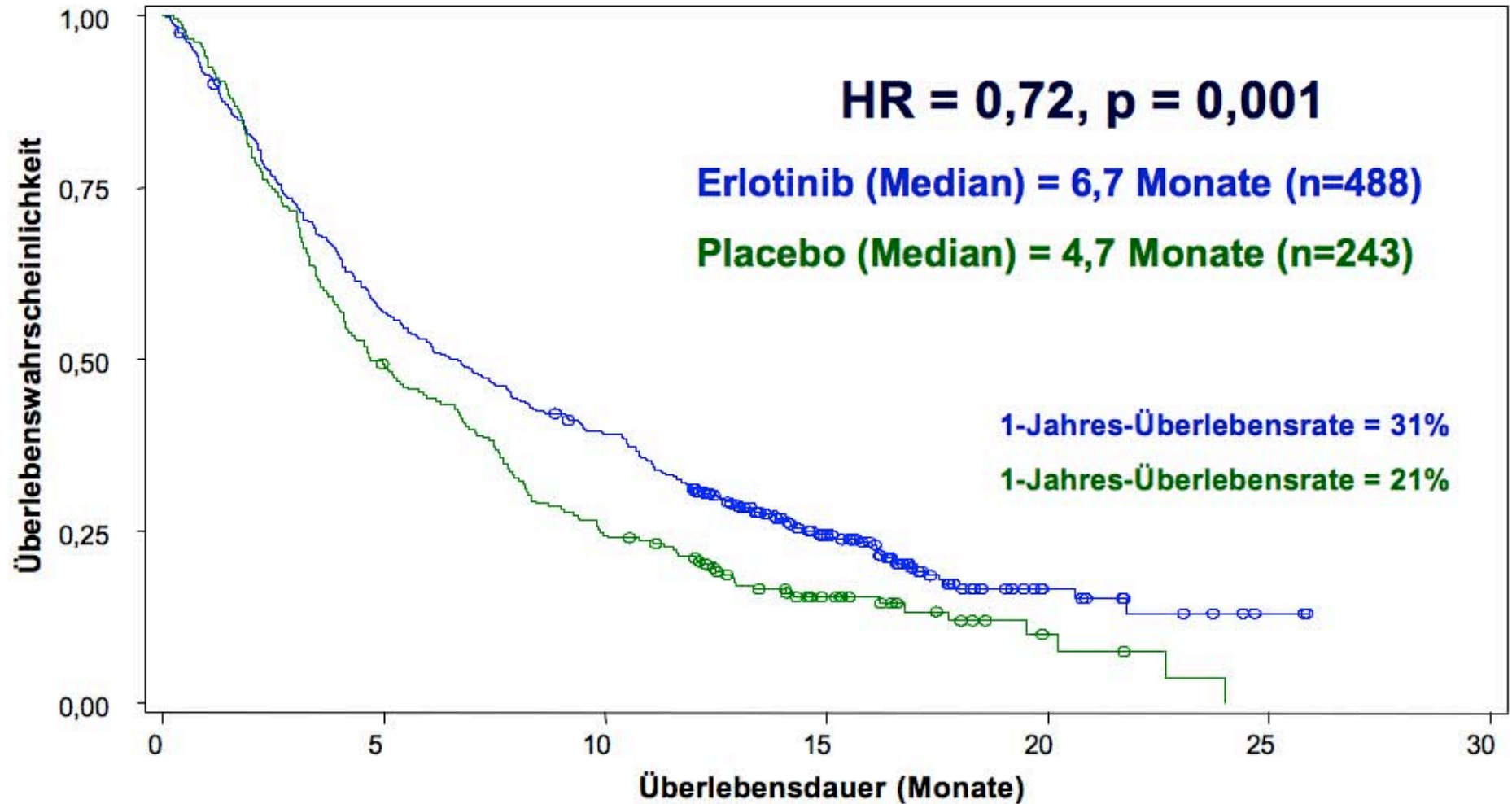
- **Niedermolekularer Inhibitor der HER1/EGFR-TK**
- **Chemische Klasse: Chinazolin**
- **Früher als CP-385,774 und OSI-774 bezeichnet**
- **Gemeinsames globales Entwicklungsprogramm von Roche, OSI Pharmaceuticals Inc. und Genentech Inc.**

BR.21-Studie – Design

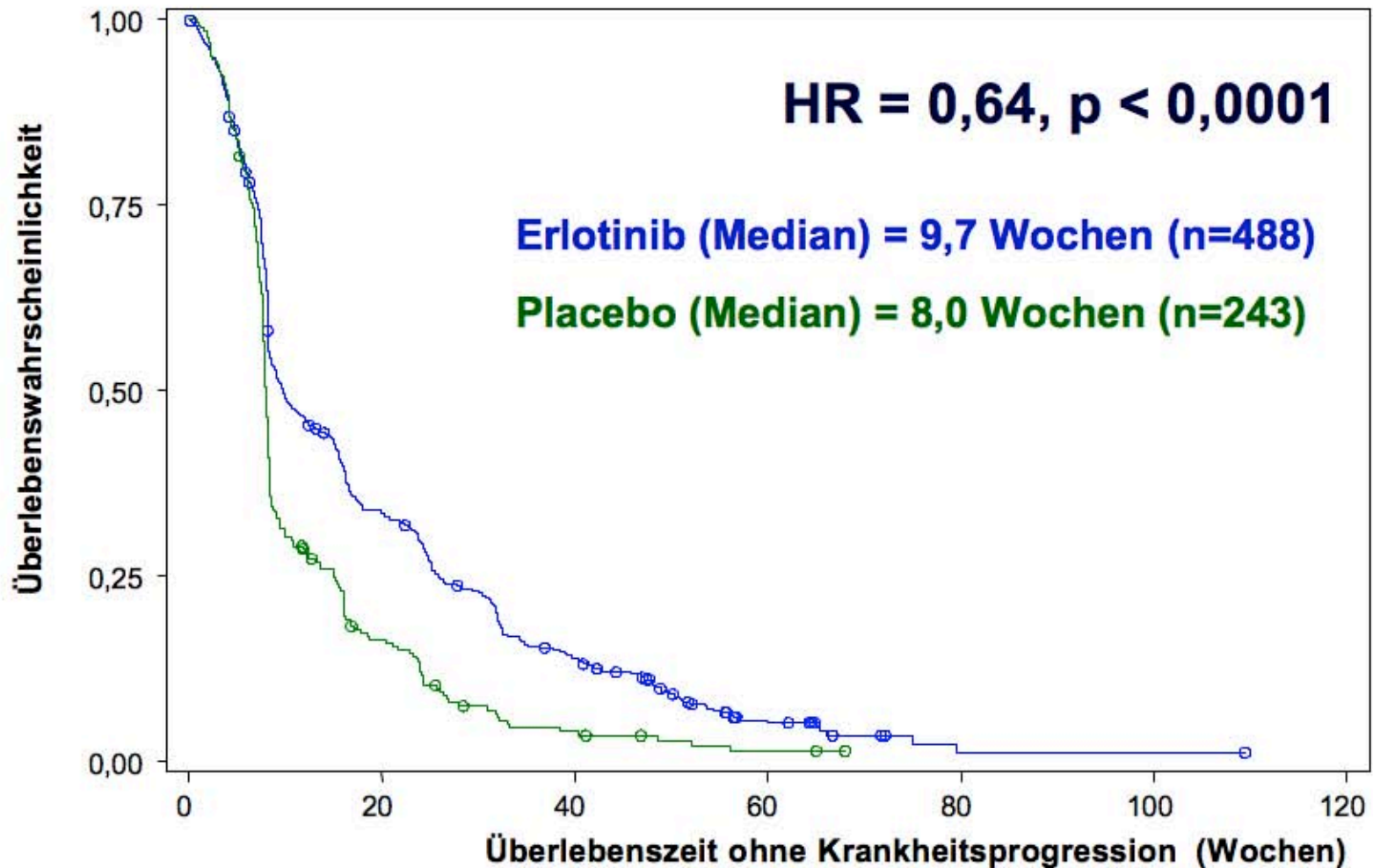
- **Prospektive, randomisierte Phase-III-Studie**
- **Doppelblind, Placebo-kontrolliert**
- **Unter der Leitung der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group**
- **Co-Sponsor: OSI Pharmaceuticals**
- **Mit der Teilnahme von 82 Institutionen aus 17 Ländern**

Gesamtüberlebenszeit

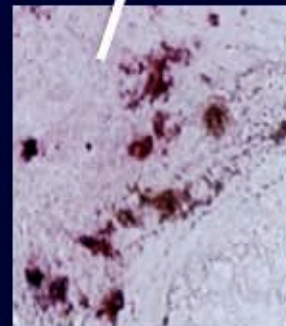
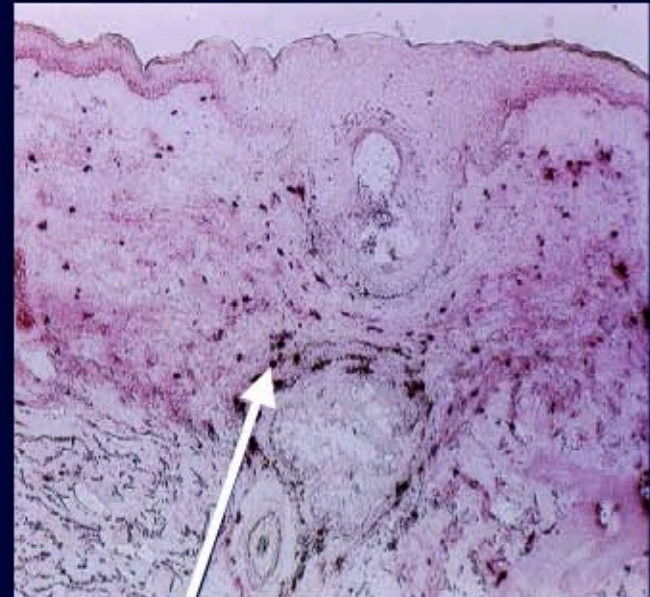
Alle Patienten



Progressionsfreie Überlebenszeit



Exanthem unter Erlotinib



Hautveränderungen unter Tarceva

Entzündung des
Nagelwalls (Paronychie)



Makulo-papulöse oder
papulo-pustulöse Hautver-
änderungen am Stamm
und an den Extremitäten



Papulo-pustulöse Hautver-
änderungen im Gesicht



Hautauschlag ein Marker für Ansprechen der Therapie??

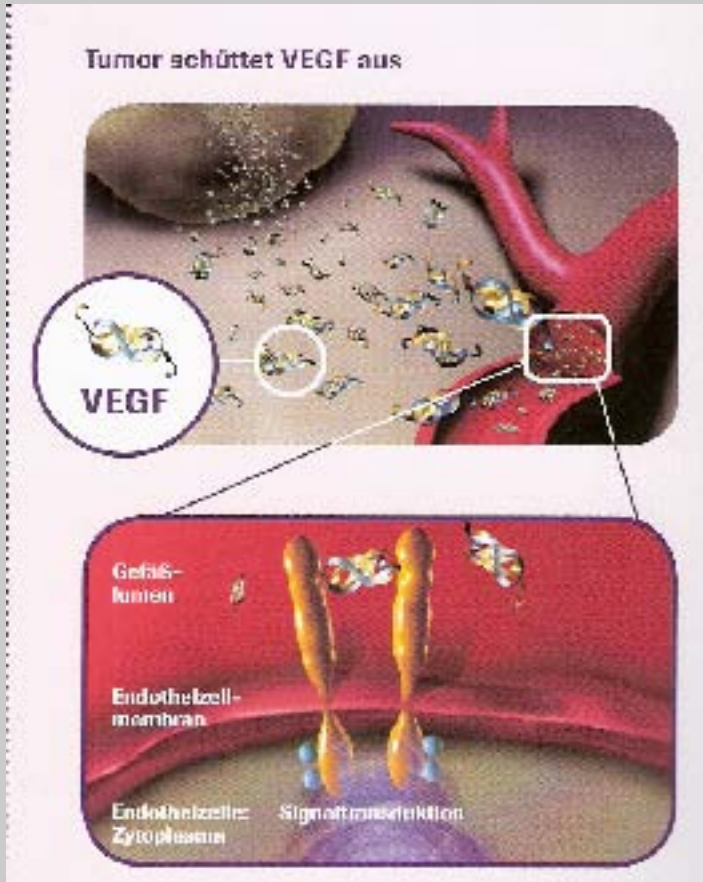
Zusammenfassung

- **Die Behandlung mit Erlotinib führt zu:**
 - Verlängerung der Überlebensdauer
 - Verlangsamung der Krankheitsprogression
 - Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome
- **Erlotinib wird gut vertragen**
- **Die NCI-Canada-BR.21-Studie ist die *erste* Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die das Wirkprinzip der EGFR-Inhibition überzeugend belegt**

Welche Patienten profitieren am meisten von TK-Inhibitoren und wie kann man sie erkennen?

- EGFR-Protein Expression: nein (Methode?)
- EGFR-aktivierende Mutationen: ja
- Hohe EGFR Gen Kopie: ja
- KRAS Mutationen: schlechte Response, negativer Effekt von Erlotinib

VEGF im Tumor

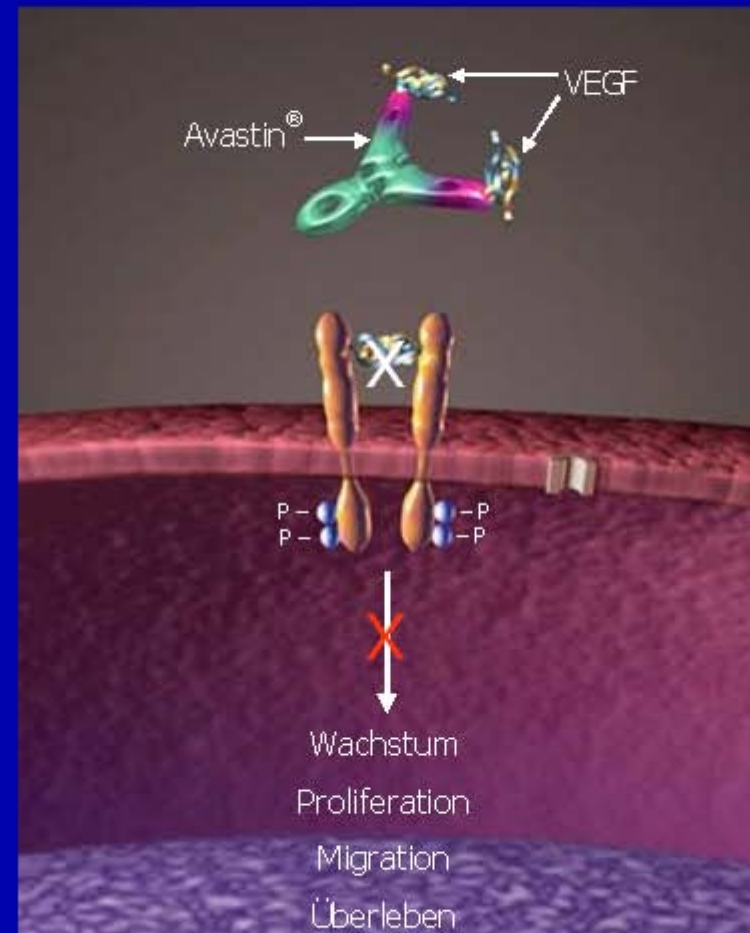


- Tumor braucht zum wachsen Gefäße, schüttet VEGF aus. VEGF dringt in Blutgefäße ein, vermittelt Wachstumssignale und stimuliert Aussprossung von Gefäßen in Richtung Tumor

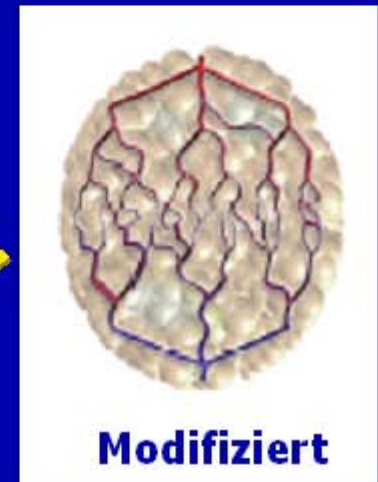
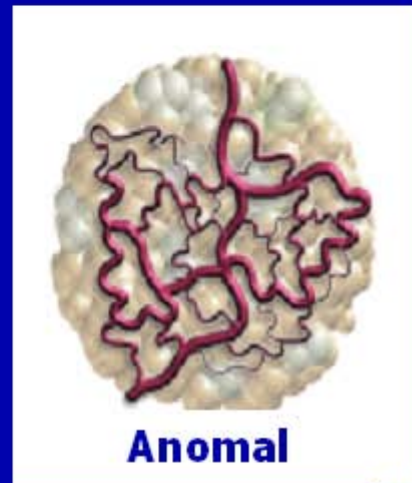
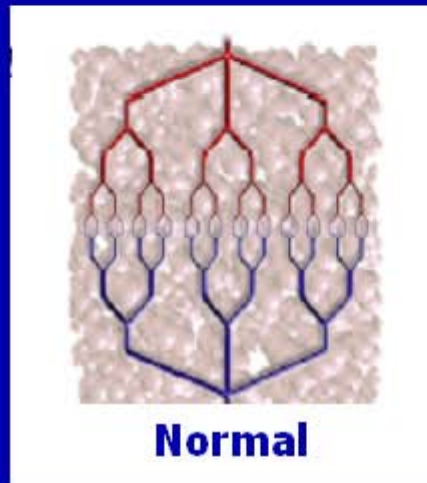
Der Anti-VEGF-Antikörper Avastin® verhindert die Wechselwirkungen zwischen VEGF und seinen Rezeptoren

Avastin® bindet an VEGF, was dessen Wechselwirkungen mit seinen Rezeptoren und die Aktivierung nachgeschalteter Signalübertragungsmechanismen verhindert.

Dies führt schließlich zu einer Rückbildung des Tumorgefäßsystems und einem Übergang des Tumors in einen Ruhezustand.



Die Avastin®-Therapie: Auswirkungen auf das Gefäßsystem menschlicher Tumore



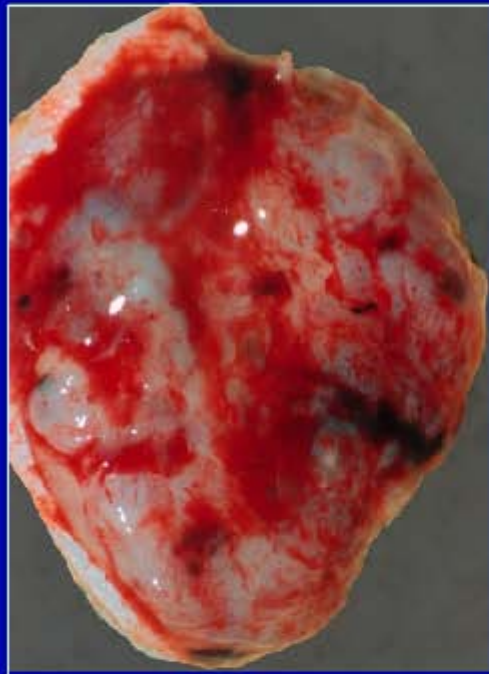
**Verringert
Interstitiellen Druck,
Gefäßdichte**

**Erhöht
Transport von Zytostatika
zum Wirkort**

Adapted from Jain RK. Nat Med 2001; 7: 987-9
Willett CG et al. Nat Med 2004; 10: 145-7
Tong R et al. Cancer Res 2004; 64: 3731-6

Der Anti-VEGF-Antikörper verhindert das Wachstum neuer Tumorblutgefäße

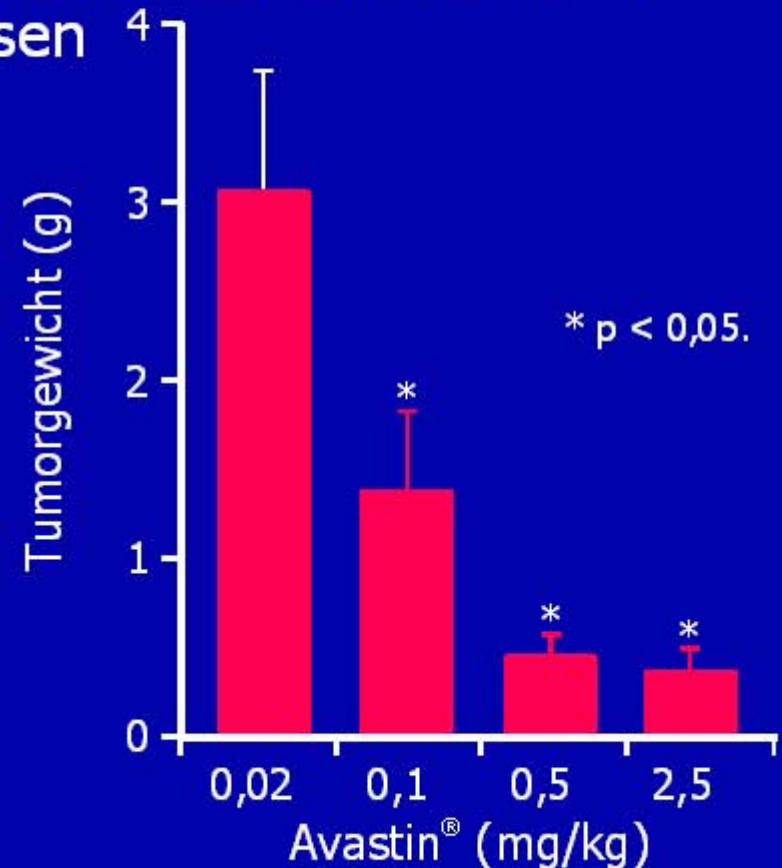
Anti-VEGF-Antikörper verhindert das Wachstum neuer Blutgefäße und das Wachstum von Primärtumor und Metastasen



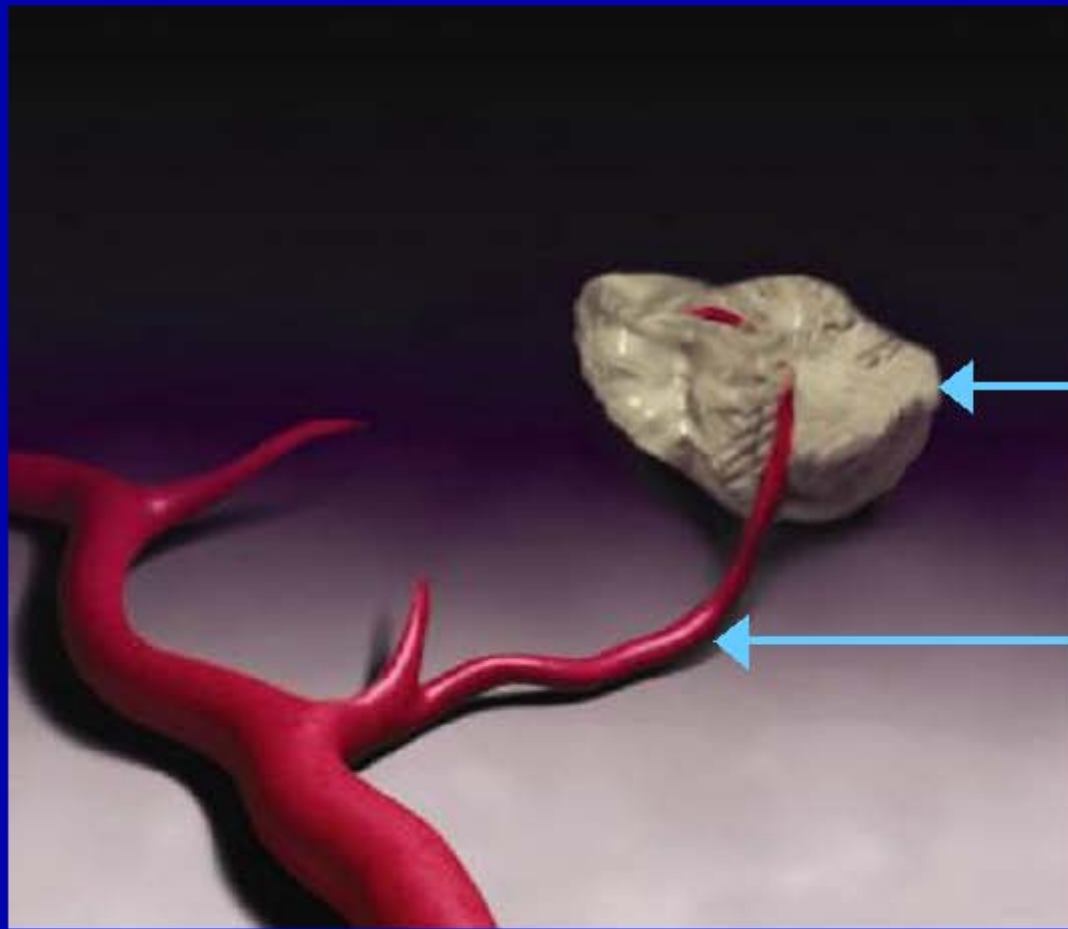
Kontrolle



Avastin[®]



Die Blockierung von VEGF könnte eine Rückbildung vorhandener Blutgefäße bzw. eine Schrumpfung des Tumors bewirken



Schrumpfender Tumor

Rückbildung der Gefäße

RhuMAb VEGF (Avastin®/Bevacizumab)

Rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper, entwickelt aus dem Maus-Anti-VEGF MAb A4.6.1¹

- 93 % human, 7 % murin
- Erkennt alle wesentlichen Isoformen von humanem VEGF, $K_d = 8 \times 10^{-10}$ M. Ähnliche Affinität wie der Mausantikörper
- Die Bindung von RhuMAb an VEGF ist auf menschliches VEGF und VEGF nichtmenschlicher Primaten und Kaninchen beschränkt
- Terminale Halbwertszeit: 20 Tage



¹Presta LG et al. Cancer Res 1997; 57: 4593–9

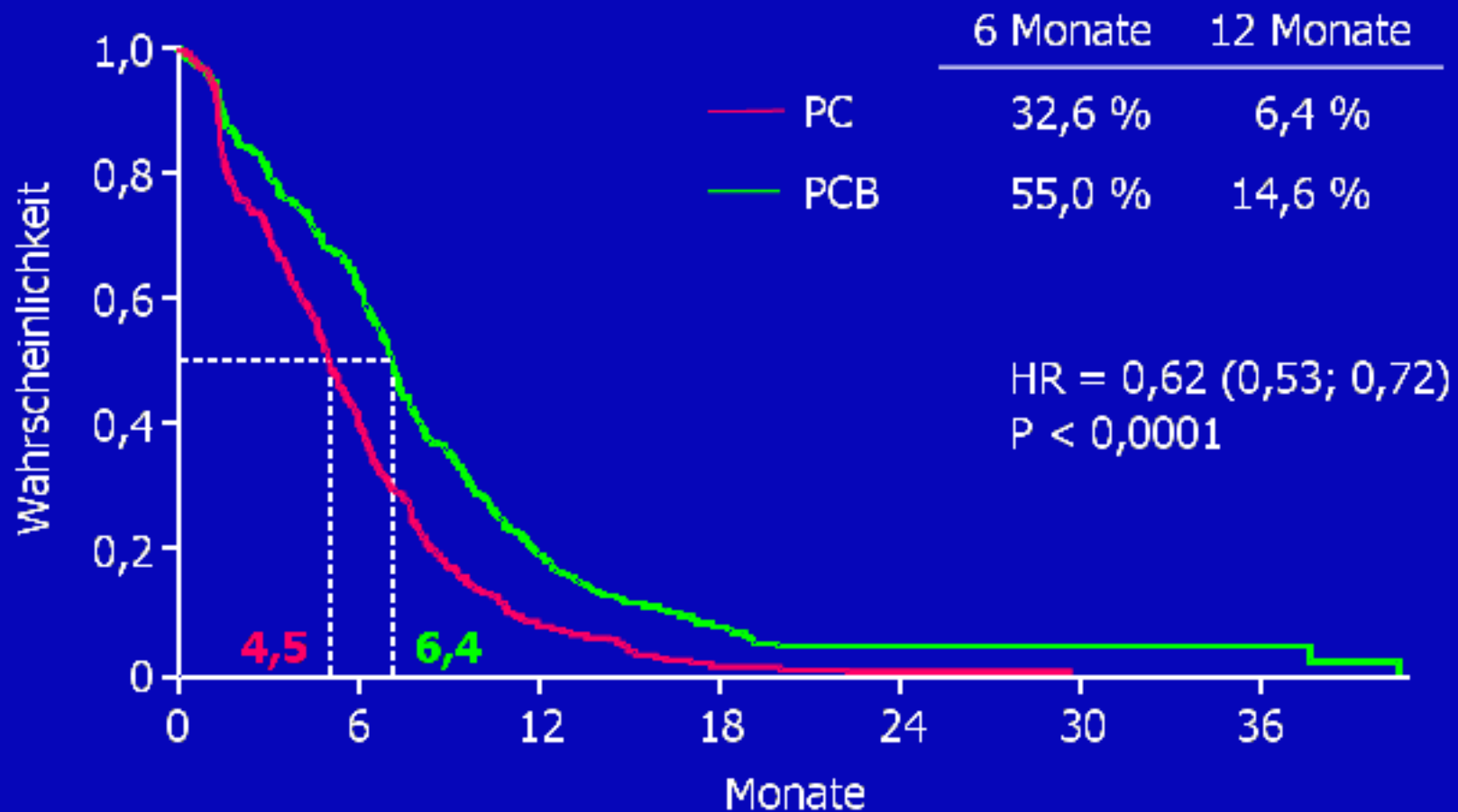
Randomisierte Phase III-Studie zur Wirksamkeit
von Paclitaxel plus Carboplatin mit oder ohne
Bevacizumab an Patienten mit fortgeschrittenem
Nicht-Plattenepithelkarzinom, nicht-kleinzelligem
Lungenkrebs: eine Studie der Eastern Cooperative
Oncology Group – E4599

Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH,
Perry MC, and Johnson DH

Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Dana-Farber Cancer Center,
Johns Hopkins University, Case-Western Reserve University
Hospitals, University of Wisconsin, University of Missouri-Ellis
Fischel Cancer Center

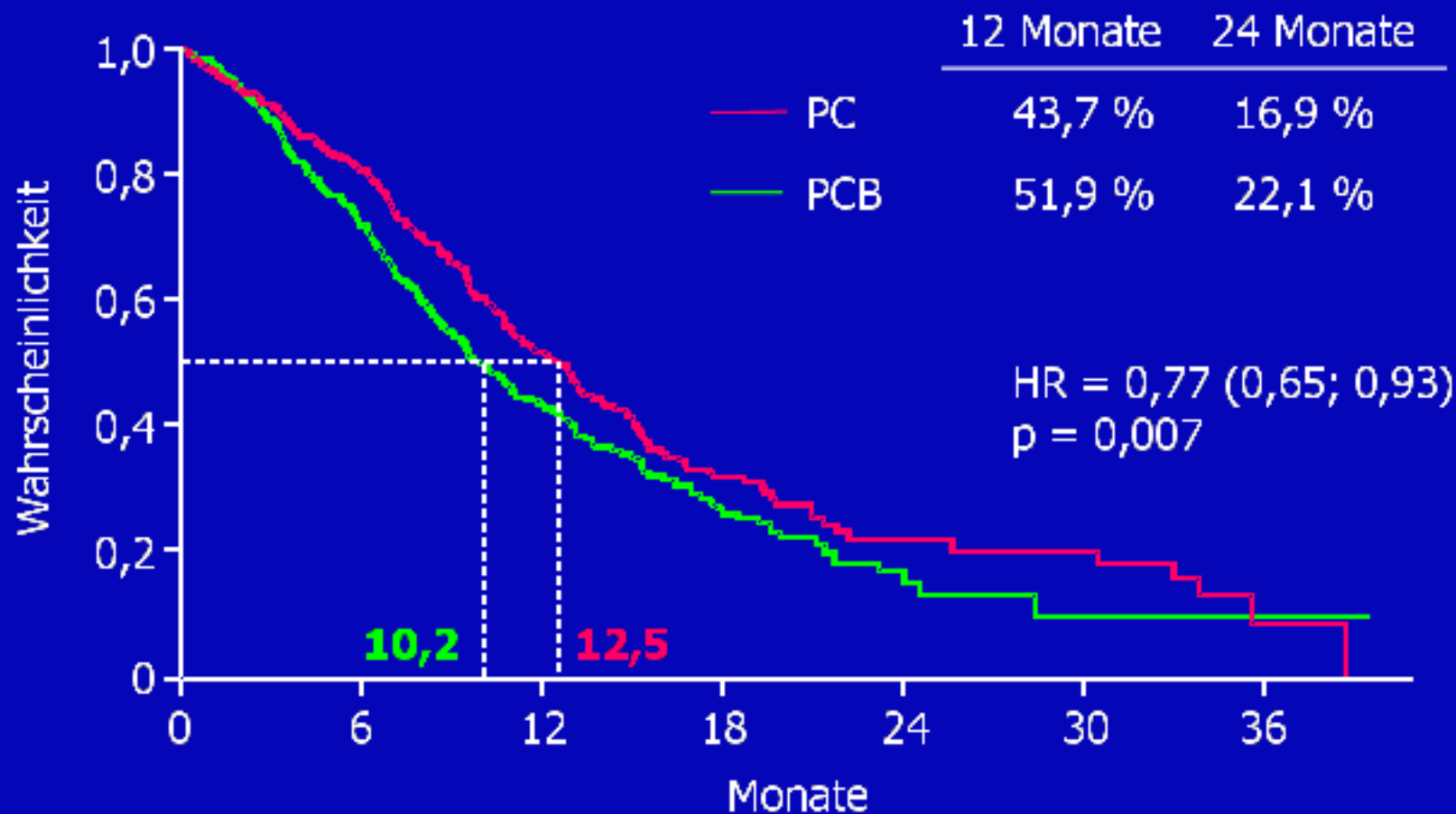


Progressionsfreies Überleben nach Behandlungsarm



HR = Hazard Ratio

Gesamtüberleben nach Behandlungsarm



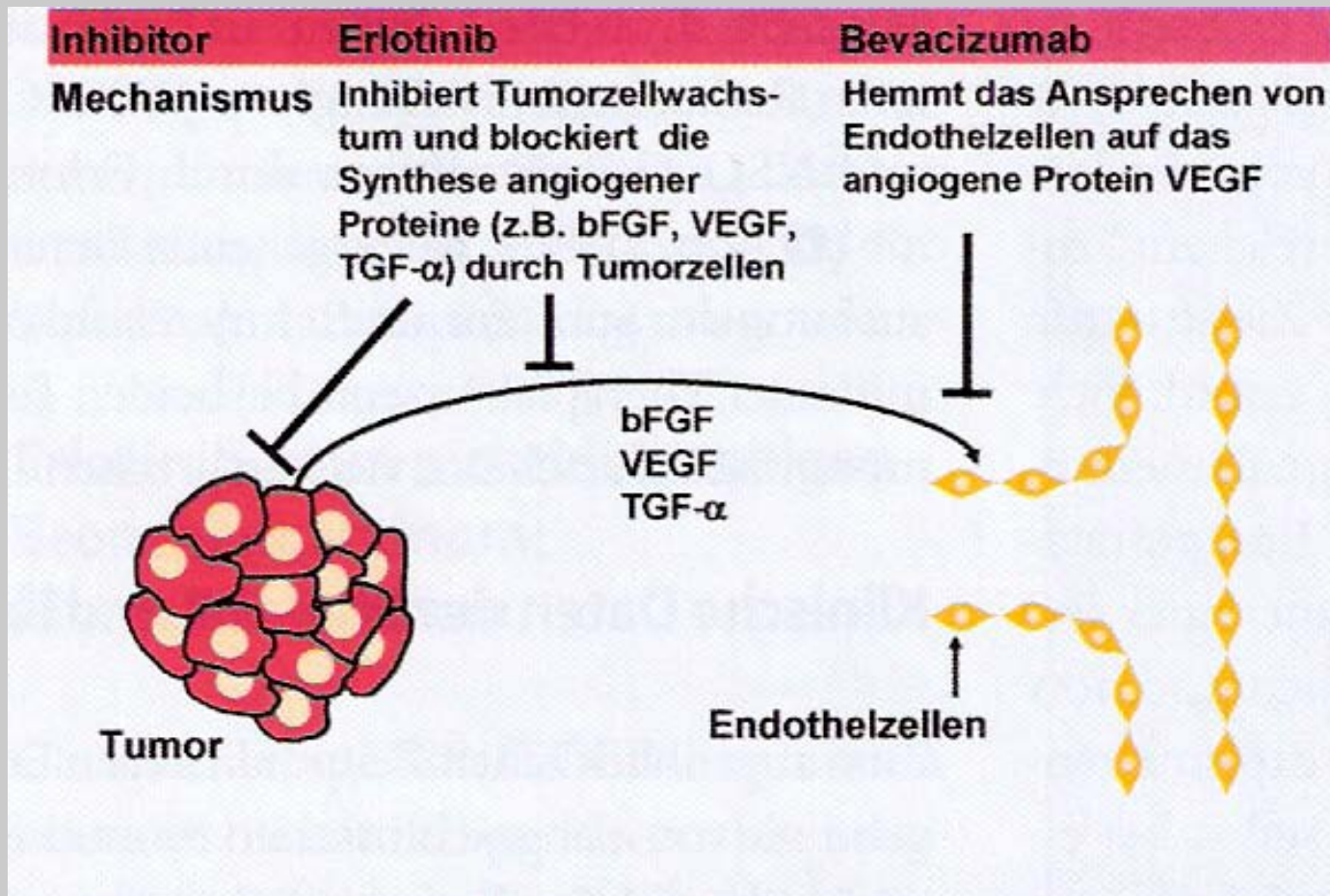
Schlussfolgerungen I

Zusätzlich zur PC Chemotherapie eingesetztes Bevacizumab verlängert die Überlebensdauer bei Patienten mit Nicht-Plattenepithel NSCLC

Bevacizumab verbessert ebenso die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben

Bevacizumab erhöht geringfügig das Risiko ernsthafter Blutungen, einschließlich Hämoptysis

Rationale für das „dual agent targeting“ des EGF-Rezeptors



Zukunft

- Selektiver und rational begründeter Einsatz der neuen Substanzen in der first- und in der second-line Therapie
- Hierfür sind klinisch klare Leitlinien und eindeutige Selektionsfaktoren nötig!