

Was ist etabliert, was noch experimentell?

# Neue Ansätze in der Therapie des metastasierten Bronchialkarzinoms

F. Gamarra, R.M. Huber

Medizinische Klinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. D. Schlöndorff)

*Das metastasierte Bronchialkarzinom wird heutzutage vorwiegend chemotherapeutisch behandelt. Zwar besteht Konsens darüber, dass eine Kombination aus Cis- oder Carboplatin und einer „neuen“ Substanz das Überleben und die Lebensqualität von Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom verbessern und als Standard gelten kann. Überlegene Chemotherapie-Schemata konnten jedoch nicht identifiziert werden. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist bei der „First-line“-Therapie meist chemotherapieempfindlich, es kommt aber fast immer zum frühen Rezidiv. Derzeit werden neue, biologisch aktive Substanzen, die nicht wie die klassischen Chemotherapeutika wirken, bezüglich ihres Effekts auf das fortgeschrittene Bronchialkarzinom untersucht. Hierzu gehören zum Beispiel Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren, Cox-2-Inhibitoren oder Inhibitoren des „epithelial growth factor receptors“ (EGFR). Auch gentherapeutische Ansätze werden geprüft. Die Ergebnisse der bisherigen Phase-II- und Phase-III-Studien sind zum Teil ermutigend. Der EGFR-Inhibitor ZD1839 (Iressa™) wurde bereits in Japan für die Anwendung an Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom zugelassen.*

**D**as Bronchialkarzinom ist in den letzten Jahrzehnten immer häufiger geworden. Schätzungsweise erkrankten allein im Jahr 1997 in Deutschland 28 200 Männer und 8 900 Frauen an einem Bronchialkarzinom (13). Somit ist diese Tumorentität der häufigste zum Tode führende Tumor bei Männern und der vierthäufigste bei der Frau. In etwa 80% der Fälle handelt es sich um nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC), bei 20% um kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC). Bei Letzteren ist die Chirurgie die einzige etablierte kurative Therapieoption. Das NSCLC wird histologisch in drei Gruppen unterteilt:

- Plattenepithelkarzinome
- Adenokarzinome
- großzellige Karzinome.

Aufgrund seiner frühen systemischen Ausbreitung wird das kleinzellige Bronchialkarzinom nur im Ausnahmefall oder im Rahmen von Studien operiert. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom dagegen werden ungefähr 30% der Fälle in noch operablen Stadien diagnostiziert. Für etwa 70% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bleiben damit nur überwiegend palliative Therapieoptionen. Während in lokal fortgeschrittenen Stadien primär eine

Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie zum Einsatz kommt, wird im metastasierten Stadium in der Regel die primäre Chemotherapie empfohlen.

## ■ Aktuelle Therapie des NSCLC

Die Chemotherapie des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms wurde vor kurzem auf Initiative des „American College of Chest Physicians“ von einer Expertengruppe rezensiert (11). Verschiedene aktuelle Fragen zur Chemotherapie dieser Patientengruppe wurden so anhand der Literatur erörtert.

Demnach sind die Vorteile einer Chemotherapie gegenüber „best supportive care“ unumstritten. Derzeit ist eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cis- oder Carboplatin und einer der neuen Substanzen (Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Irinotecan) der Behandlungsstandard beim metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Im Vergleich zu den älteren Schemata (Tab. 1) haben die neuen Kombinationen eine kleine, aber signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht. Wir verweisen an dieser Stelle auch auf die Internetseite des Tumorzentrums München: (<http://tzm.web.uni-muen->

chen.de) oder auf die entsprechende Buchausgabe (Zuckschwerdt-Verlag 2003).

Das Manual „Tumoren der Lunge und des Mediastinums“ führt auch einige Chemotherapieschemata mit Cisplatin und den neuen Substanzen auf. In der Monotherapie sind sie jedoch nach der aktuellen Datenlage wegen der geringeren Effektivität – mit Ausnahme des alten Patienten und möglicherweise des Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand – nicht zu empfehlen.

Bei der „First-line“-Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms empfiehlt die Expertengruppe eine Therapiedauer von drei bis vier Chemotherapiezyklen. Wird unter der Behandlung eine Progression festgestellt, sollte diese früher abgebrochen werden. Den Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Tumorprogression nach der Erstlinien-Therapie sollte eine „Second-line“-Chemotherapie angeboten werden. Die besten Daten hierfür liegen derzeit für eine Monotherapie mit Docetaxel vor.

Die Auswahl der Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, die eine Chemotherapie erhalten sollen, sollte sich nach dem Allgemeinzustand bei der Erstdiagnose orientieren. Dieser kann anhand von Objektivierungsskalen wie der „Eastern-Cooperative-Oncology-Group“(ECOG)-Skala beurteilt werden (Tab. 2). Patienten in der Stufe 0 oder 1 der ECOG-Skala sollten chemotherapeutisch behandelt werden, in den Stufen 3 oder 4 sollten die Patienten dagegen keine Chemotherapie erhalten. Unsicher ist die Datenlage bei den Patienten, die der Stufe 2 zuzuordnen sind. Dies wird damit begründet, dass insbesondere Patienten in gutem Allgemeinzustand von der systemischen Chemotherapie profitieren.

Vor allem die Ergebnisse ECOG-Studie (Nummer 1594) prägten die aktuellen Chemotherapie-Empfehlungen für das metastasierte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (9). Die Untersuchung verglich vier platinhaltige Kombinationsbehandlungen (Paclitaxel/Cisplatin, Docetaxel/Cisplatin, Gemcitabin/Cisplatin, Paclitaxel/Carboplatin). Bezüglich

des Ansprechens auf die Therapie und des mittleren Überlebens fanden sich keine Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Auch die Unterschiede anderer Parameter – wie zum Beispiel die Zeit bis zur Progression oder Nebenwirkungen – waren nicht groß genug, um einem der oben genannten Schemata den Vorzug zu geben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die SWOG-9509, eine Phase-III-Studie, welche die Kombination Cisplatin/Vinorelbin mit der Kombination Paclitaxel/Carboplatin einander gegenüberstellte (8).

Das Interesse vieler Arbeitsgruppen ist derzeit die Chemotherapie von älteren Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom. Beispielsweise ist laut der MILES<sup>1</sup>-Studie (5) eine Monotherapie mit Vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 und 8, Wiederholung alle drei Wochen) oder Gemcitabin (1 200 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1 und 8, Wiederholung alle drei Wochen) ebenso effektiv wie die Kombination beider Mittel (Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> plus Gemcitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8, Wiederholung

alle drei Wochen). Die aktuelle Datenlage erlaubt jedoch noch nicht, die Monotherapie für ältere Patienten generell zu empfehlen.

■ **Aktuelle Therapie des SCLC**

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird bei der Diagnosestellung entsprechend der Ausbreitung in zwei unterschiedliche Kategorien eingeteilt. So zählen metastasierte Karzinome zu den so genannten „extensive-stage-disease“ – im Unterschied zu der „limited-stage-disease“, also nichtmetastasierten Tumoren. Die erste Behandlung des metastasierten SCLC sollte eine platinhaltige Chemotherapie sein (10), wie mehrere Metaanalysen bestätigen. Dazu eignen sich alternativ Cisplatin/Etoposid wie auch Carboplatin/Etoposid. Ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand sollten genauso behandelt werden. Für ältere Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit Komorbidität reicht die Datenlage bislang nicht aus.

Patienten, die eine komplette Remission erreichen, sollten eine prophylaktische Schädelbestrahlung

**Tab. 1 Aktuelle Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Substanzen	Dosierung	Wiederholungszyklus	
Cisplatin	75–80 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup> /24 Stunden	Tag 1	
	oder		
	175 mg/m <sup>2</sup> /3 Stunden	Tag 1	alle 21 Tage
Carboplatin	AUC 6	Tag 1	
Paclitaxel	225 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	alle 21 Tage
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup>	wöchentlich	alle 28 Tage
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup>	wöchentlich	alle 28 Tage
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1	alle 21 Tage

nach (11)

**Tab. 2 Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten (ECOG<sup>1</sup>-Skala)**

Zustand	Gradeinteilung
normal	0
Ermüdung ohne signifikante Abnahme der täglichen Betätigung	1
Ermüdung mit signifikanter Einschränkung der täglichen Betätigung oder bettlägerig für weniger als 50% der Wachzeit	2
Bettlägerigkeit für mehr als 50% der Wachzeit	3
die ganze Zeit bettlägerig oder nicht in der Lage, für sich selbst zu sorgen	4

<sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group

erhalten. Initial spricht das kleinzellige Bronchialkarzinom gut auf eine Chemotherapie an, das progressionsfreie Intervall ist jedoch meist kurz. In der Regel sollten progrediente Patienten eine „Second-line“-Chemotherapie bekommen. Dabei hängt die Wahl des Therapeutikums zum einen vom Ansprechen auf die erste Chemotherapie und zum anderen von der Dauer bis zur erneuten Progression (Rezidiv innerhalb von drei Monaten oder primär refraktär versus Rezidiv nach mehr als drei Monaten) ab.

**■ Neue Substanzen**

Die zytostatische Chemotherapie hat das Überleben für Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom zwar signifikant – aber nur gering – verbessern können. Auch von weiteren neuen Chemotherapeutika ist kein entscheidender Durchbruch mehr zu erwarten. Die Forschung konzentriert sich deswegen auf Substanzen mit anderen Wirkprinzipien wie beispielsweise Inhibitoren des „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) oder der Matrix-Metalloproteinase (Tab. 3).

**Epithelial-growth-factor-Inhibitoren**

Eine wichtige Rolle beim Wachstum und Überleben verschiedener solider Tumoren spielt der so genannte „epithelial growth factor receptor“ (EGFR). EGFR gehört zu der Familie der erbB-Rezeptoren (EGFR oder HER1 oder erbB1, erbB2, erbB3 und erbB4) und wird in 85% der Plattenepithelkarzinome und in 65% der Adenokarzinome und großzelligen Karzinome der Lunge überexprimiert (4). Aktiviert wird der EGF-Rezeptor, wenn ein Ligand (z.B. EGF) an seine extrazelluläre Domäne bindet. Dies wiederum führt zur Aktivierung einer intrinsischen Tyrosinkinase und löst über mehrere Zwischenschritte mitogener Signale andere zelluläre Prozesse aus. Dies verstärkt beispielsweise die Zellproliferation, die Angiogenese, die Invasion, die Metastasierung und die Inhibition der Apoptose (2).

Zahlreiche Untersuchungen belegen heute die Rolle von EGFR in der Tumorbiologie. Inzwischen gibt es verschiedene Strategien, welche die Funktion von EGFR beeinträchtigen und auf diese Weise das Tumor-

wachstum beeinflussen können. Beispielsweise wurden monoklonale Antikörper gegen die Bindungsstelle des EGFR entwickelt, die eine Aktivierung des Rezeptors verhindern oder eine Immunreaktion gegen die EGFR präsentierenden Zellen vermitteln. Eine weitere Strategie ist die Inhibierung der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne des EGFR durch kleine Moleküle wie ZD1839 (Iressa™) oder OSI-774.

Am bekanntesten ist die Substanz ZD1839. Ihre Vorteile sind die orale Verabreichungsform und das geringe Nebenwirkungspotenzial (Exanthem, Pruritus, Diarrhö, keine Myelosuppression). Den Effekt des Wirkstoffs auf das metastasierte NSCLC in der Rezidivsituation haben zwei große klinische multizentrische internationale Phase-II-Studien untersucht (IDEAL<sup>2</sup> 1 und 2). In beiden Studien wurden Patienten behandelt, die bereits mindestens zwei Chemotherapien erhalten hatten – mindestens

<sup>1</sup> multicenter italian lung cancer in the elderly study

<sup>2</sup> Iressa dose evaluation in advanced lung cancer

**Tab. 3 Neue Substanzen in klinischen Studien**

Substanz	Wirkung	Status	Plan	Ergebnis
ZD1839	EGFR <sup>1</sup> -Inhibitor (= TK <sup>2</sup> -Inhibitor)	Phase II (IDEAL 1+2)	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC; mindestens zwei Chemotherapien (mindestens eine platinhaltige Kombination); 250 versus 500 mg ZD1839/Tag	siehe Tabelle 4
ZD1839	EGFR <sup>1</sup> -Inhibitor (= TK <sup>2</sup> -Inhibitor)	Phase III (INTACT 1+2)	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC; Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin, INTACT 1, oder Paclitaxel/Carboplatin, INTACT 2) + 250 versus 500 mg ZD1839/Tag versus Plazebo	endgültige Ergebnisse stehen aus
Marimastat	MMP <sup>3</sup> -Inhibitor	Phase III	Marimastat versus Plazebo in SCLC-Patienten mit residuellem Tumor nach Chemotherapie ± Strahlentherapie	kein Effekt, mehr Nebenwirkungen
Primomastat	MMP <sup>3</sup> -Inhibitor	Phase III	Gemcitabin/Cisplatin bzw. Carboplatin/Paclitaxel ± Primomastat (z.T. verschiedene Dosen) beim fortgeschrittenen NSCLC	kein Effekt
SCH 66336	FT <sup>4</sup> -Inhibitor	Phase II	SCH 66336 + Chemotherapie	stehen aus
Thalidomid	TNF <sup>5</sup> -Antagonist	Phase III	Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von Strahlentherapie ± Thalidomid in NSCLC Stadium III	stehen aus
ISIS3521/LY900003	Antisense-Oligonukleotid	Phase I-II	fortgeschrittenes NSCLC	Ansprechrate = 42%
BEC2	Immunisierung mit einem antiGD3-idiotype Antikörper	Phase III (SILVA)	SCLC, limited disease; Vakzinierung mit adjuvant BEC2 und BCG	stehen aus

<sup>1</sup> epithelial growth factor receptor, <sup>2</sup> Tyrosinkinase, <sup>3</sup> Matrix-Metalloproteinase, <sup>4</sup> Farnesyl-Transferase, <sup>5</sup> Tumor-Nekrose-Faktor α

eine dieser Kombinationen war platinhaltig. Beide Studien verglichen zwei Dosen von ZD1839 (250 und 500 mg/Tag). Sowohl IDEAL 1 als auch IDEAL 2 objektivierten eine Wachstumshemmung oder Tumorreduktion. Die geringere Dosis wurde dabei besser toleriert (Tab. 3).

Zwei doppelblinde plazebokontrollierte Phase-III-Studien (INTACT<sup>3</sup> 1 und 2) prüften die Auswirkungen einer Kombination aus Chemotherapie (Cisplatin/Gemcitabin bzw. Carboplatin/Paclitaxel) und ZD1839 (Plazebo versus 250 mg/Tag versus 500 mg/Tag). Diese Studien werden momentan ausgewertet. Vorläufige Ergebnisse zeigen jedoch in der „First-line“-Behandlung kein verlängertes Überleben durch die zusätzliche Gabe von ZD1839 zu einer Standard-Chemotherapie.

#### Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren

Die Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sind eine Familie von zink-abhängigen Proteinasen. Sie spielen unter anderem eine wichtige Rolle bei der Wundheilung. In der Tumorbiologie bauen sie die extrazelluläre Matrix ab und bereiten somit die Tumordinvasion in das Normalgewebe vor. Daher sind MMP-Inhibitoren ebenfalls ein interessanter Ansatz der Tumorthherapie. In klinischen Studien wurden 5-MMP-Inhibitoren evaluiert (3). So wurde Marimastat bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom in einer Phase-III-Studie mit Plazebo verglichen. Das Präparat konnte das Überleben nicht verlängern und verursachte mehr Nebenwirkungen.

Ähnlich verlief eine Studie mit Prinomastat bei NSCLC-Patienten. Limitierend waren hier die Nebenwirkungen (Gelenksbeschwerden), die zur Dosisreduktion oder zum Abbruch von Studien führten. Die Rolle von MMP-Inhibitoren bei einer zukünftigen Therapie des Bronchialkarzinoms muss deswegen erneut überdacht werden.

#### Farnesyltransferase-Inhibitoren

Ras-Proteine sind an der Kontrolle des normalen Wachstums beteiligt. Mutationen im Ras-Gen führen zur Bildung mutierter Pro-

**Tab. 4 Antitumoröse Aktivität von ZD1839 (Iressa™)**

	IDEAL 1	IDEAL 2
Ansprechen des Tumors	18,4%	11,8%
Kontrolle der Tumorerkrankung (d.h. Ansprechen und „stable disease“)	54,4%	42,2%
	<i>nach (7)</i>	

teine, was in eine unkontrollierte Proliferation münden kann. Farnesyltransferase-Inhibitoren (FTI) sollen hier eingreifen, indem sie die wachstumsstimulierenden und regulierenden Effekte der Ras-Proteine blockieren. Aber auch die Wirksamkeit von Paclitaxel auf zunächst paclitaxelresistente Zellen können Farnesyltransferase-Inhibitoren verbessern. Nach viel versprechenden Ergebnissen in Phase-I-Studien (1) wird momentan die Substanz SCH 66336 in der Phase II getestet.

#### Angiogenese-Inhibitoren

Das Wachstum solider Tumoren hängt von der Angiogenese ab: Bereits ein Tumor mit einem Volumen von mehr als 1 mm<sup>3</sup> braucht ein Gefäßsystem. Je höher die Dichte an Mikrogefäßen im Tumor ist, desto schlechter ist die Prognose (6). Bei der Regulation der Angiogenese ist unter anderem die Interaktion des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und seines Rezeptors (VEGFR) von Bedeutung. Deswegen wurde zum Beispiel versucht, VEGF oder den entsprechenden Rezeptor mit Antikörpern zu blockieren.

Problematisch beim Einsatz von Angiogenese-Inhibitoren sind unter anderem eine relativ lange Latenz bis zum Eintritt des antitumorösen Effektes, aber auch die unterschiedliche Regulation der Angiogenese in verschiedenen Organen. Letzteres könnte bedeuten, dass verschiedene Wirkstoffe für die unterschiedlichen Organe zu entwickeln wären. Nachdem Angiogenese-Inhibitoren keine zytostatischen, sondern höchstens wachstumshemmende Effekte aufweisen, ist es vermutlich notwendig, zusätzlich noch Chemotherapeutika einzusetzen.

Auch Thalidomid gehört zur Substanzklasse der Angiogenese-Inhibitoren. Momentan untersucht eine Phase-III-Studie der ECOG eine

neoadjuvante Chemotherapie und die anschließende Bestrahlung mit oder ohne Thalidomid bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (4).

#### Gen- und immunologische Therapien

Eine Strategie zur genetischen Therapie beim Bronchialkarzinom ist der Ersatz von mutiertem oder deletiertem p53-Gen durch den Wildtyp. Eine wesentliche Hürde dabei ist die Transduktion der gewünschten Gene in die Tumorzellen. Zum Beispiel wurde ein adenoviraler Vektor (Ad-p53) in den Tumor injiziert. In einer anderen Studie beim bronchoalveolären Karzinom wurde der Vektor bronchoskopisch mittels bronchoalveolärer Lavagen an die Tumorzellen gebracht. Es gibt aber auch Ansätze, die Ad-p53 mit einer Radio- oder Chemotherapie kombinieren. Obwohl über einzelne Erfolge an Bronchialkarzinompatienten berichtet wird, ist hier sicherlich noch viel Entwicklungsarbeit notwendig, bevor die Genterapie in Phase-II- bzw. Phase-III-Studien adäquat überprüft werden kann (12).

Antisense-Oligonukleotide sind DNA-Einzelstränge. Sie blockieren die Transkription und Translation spezifischer Onkogene durch die Hybridisierung mit den entsprechenden RNA-Molekülen. Erfolgreich getestet wurde das Antisense-Oligonukleotid ISIS3521/LY900003 in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in einer Phase-I/II-Studie. Derzeit wird eine Phase-III-Studie durchgeführt (4).

Aber auch Therapieansätze, welche die körpereigene Immunantwort gegen Tumoren verstärken sollen

<sup>3</sup> Iressa NSCLC trial assessing combination therapy

<sup>4</sup> survival in an international phase III prospective randomized LD small cell lung cancer vaccination

(z.B. mittels Impfungen, direkter Zytokin-Stimulation), werden momentan erforscht. Tumorzellen exprimieren verschiedene Antigene, die in normalen Zellen fehlen. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom finden sich relativ spezifische Tumorantigene. Deshalb untersucht beispielsweise die SILVA<sup>4</sup>-Studie die Wirkung einer Vakzine auf SCLC-Patienten mit kompletter oder partieller Remission nach Chemotherapie und Bestrahlung des Mediastinums (12).

#### Cox-2-Inhibitoren

Vor allem Adenokarzinome – eine Subgruppe der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome – exprimieren Zyklooxygenase 2 (Cox 2). Daher könnten Cox-2-Inhibitoren die Proliferation von Tumorzellen hemmen und Apoptose induzieren. Erste klinische Studien mit Cox-2-Inhibitoren werden derzeit durchgeführt (4).

#### ■ Ausblick

Noch einige andere Moleküle und neue Strategien befinden sich derzeit in der Entwicklung und werden in präklinischen Studien oder in Phase-I- und Phase-II-Studien mit Bronchialkarzinompatienten getestet. Sie versuchen alle, anders als beim Prinzip der zytostatischen Chemotherapie, spezifische Eigenschaften des Tumors anzugreifen. Sie sind das Ergebnis einer Forschung, die versucht, die molekularbiologischen Mechanismen von Tumorzellproliferation und Tumorwachstum aufzuschlüsseln. Manche dieser Ansätze sind viel versprechend und werden bereits in Phase-III-Studien untersucht. Die Zukunft wird zeigen, welchen Einfluss diese Strategien auf Lebensqualität und Überleben von Patienten mit Bronchialkarzinom erreichen können. Auf der anderen Seite ist abzuwarten, welche Nachteile (Nebenwirkungen) aus der längerfristigen Verwendung dieser neuen Therapien entstehen werden.

#### Established and Experimental Therapies – New Therapeutic Strategies in Metastatic Lung Cancer

*Patients with metastatic lung cancer are nowadays treated by chemotherapy. Combined therapy with cisplatin or carboplatin and one of the*

*new agents prolongs survival and the quality of life of NSCLC patients and should be considered the standard of care. Not one regime has been demonstrated to be superior. The response rate of small cell lung cancer to first-line chemotherapy is high. Most patients however relapse soon after discontinuation. New biological active drugs, for example matrix metalloproteinase-inhibitors, inhibitors of angiogenesis, Cox-2-inhibitors or epithelial growth factor receptor-(EGFR-)inhibitors are currently being tested for therapy of advanced lung cancer. Gene therapy is another approach. First clinical phase II and III studies have promising results. The EGFR-inhibitor ZD1839 (Iressa™) has been approved for therapy of NSCLC patients in Japan.*

#### Key Words

*metastatic lung cancer – carboplatin – cisplatin – matrix metalloproteinase-inhibitors – inhibitors of angiogenesis – EGFR-inhibitors*

#### Literatur

1. Arteaga CL, Khuri F, Krystal G, Sebt S. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 4): 15–26
2. Baselga J. *Oncologist* 2002; 7 (suppl 4): 2–8
3. Bonomi P. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 4): 78–86
4. Broker LE, Giaccone G. *Eur J Cancer* 2002; 38 (18): 2347–2361
5. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (5): 362–372
6. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 4): 66–77
7. Herbst RS, Kies MS. *Oncologist* 2002; 7 (suppl 4): 9–15
8. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3210–3218
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–98
10. Simon GR, Wagner H. *Chest* 2003; 123 (1 suppl): 259–271
11. Socinski MA, Morris DE, Masters GA et al. *Chest* 2003; 123 (1 suppl): 226–243
12. Swisher SG, Roth JA, Carbone DP. *Semin Oncol* 2002; 29 (1 suppl 4): 95–101
13. Weissflog D, Matthys H, Hasse J, Virchow Jr JC. *Pneumologie* 2001; 55 (7): 333–338

#### Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. R.M. Huber  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ziemssenstr. 1  
80336 München

2003

06.–12.07.2003

#### MEDCONGRESS

Ort: Baden-Baden

Information: MEDICA Deutsche Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen Diagnostik e.V., Postfach 70 01 49, 70571 Stuttgart, Tel.: 07 11/ 76 34 43, Fax: 07 11/76 69 92, eMail: bn@medicacongress.de

17.07.2003

#### 1. Kölner Anwender-Forum für Krankenhaus-Software

Ort: Köln

Topic: Leistungsabrechnung und Kostenrechnung im DRG-Zeitalter, Qualitätssicherung in der Praxis, Kosteneinsparung durch Prozessoptimierung

Information: PRO-KLINIK Krankenhausberatung GmbH & Co. KG, Frau Marion Logen, Gronauer Waldweg 58, 51469 Bergisch Gladbach, Tel.: 0 22 02/10 87 75, Fax: 0 22 02/10 87 76, eMail: marion.logen@pro-klinik.de, Internet: <http://www.pro-klinik.de/???>

03.–06.09.2003

#### 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Tissue Engineering Society

Ort: Genf

Information: OIC Srl, Viale G. Matteotti, 7, 50121 Florenz, Italien, Tel.: +39/(0)55/5 03 51, Fax: +39/(0)55/500-19 12 und +39/(0)55/57 02 27, eMail: etes2003@oic.it

04.–06.09.2003

#### 37. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Mykologischen Gesellschaft

Ort: Heidelberg

Information: Conress Organisation C. Schäfer, Franz-Joseph-Str. 38, 80801 München, Tel.: 0 89/3 07 10 11, Fax: 0 89/3 07 10 21, eMail: sandra.heussner@cocs.de, Internet: <http://www.dmykg.de>