Frühes NSCLC: Pemetrexed oder Vinorelbin als Kombinationspartner für Cisplatin?

Bei der Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ist Pemetrexed etabliert. Wie verträglich ist der Antimetabolit gegenüber Vinorelbin in Kombination mit Cisplatin in der adjuvanten Therapie früher Stadien.

An der Phase-II-Studie nahmen 132 Patienten mit NSCLC in den Stadien IB, IIA, IIB und T3N1 teil. Bei den Patienten war eine komplette Resektion des Tumors erfolgt. Vier bis sechs Wochen nach der Operation erhielten die Studienteilnehmer randomisiert eine von zwei verschiedenen adjuvanten Therapien: In der ersten Gruppe erfolgten vier dreiwöchige Zyklen mit Cisplatin (75 mg/m²) plus Pemetrexed (500 mg/m²) jeweils an Tag 1. Patienten der zweiten Gruppe erhielten vier 28-Tage-Zyklen mit Cisplatin

(50 mg/m² an Tag 1 + 8) plus Vinorelbin (25 mg/m² an Tag 1, 8, 15 und 22).

Primäres Zielkriterium war der Anteil der durchgeführten Zyklen an der geplanten Gesamtzahl der Zyklen ohne folgende Ereignisse:

- krankheits- oder therapiebedingter Tod,
- Ablehnung der Behandlung durch den Patienten,
- dosislimitierende Toxizität – definiert als Neutropenie/Thrombopenie (Grad 4), febrile Neutropenie (Grad 3/4), nicht hämatologische Toxizität (Grad 3/4, ausgenommen Nausea und Alopecie).

Diese Rate wurde als Durchführbarkeitsrate (Feasibility Rate) bezeichnet.

Die Raten erreichten unter der Kombination Cisplatin/Pemetrexed 95,5 % – verglichen mit nur 75,4 % unter Cisplatin/Vinorelbin ($p = 0,001$). Die Raten hämatologischer Grad-3- und -4-Reaktionen

unterschieden sich mit 10 % gegenüber 74 % ebenfalls hochsignifikant. Nicht hämatologische Ereignisse waren mit 33 vs. 31 % (Grad 3 und 4) vergleichbar.

Insgesamt wurden im Cisplatin/Pemetrexed-Schema 90 % der geplanten Dosis verabreicht, in der Cisplatin/Vinorelbin-Gruppe nur 66 % der Cisplatin- und 64 % der Vinorelbin-Dosierung. Im Median erfolgten vier Zyklen unter Cisplatin plus Pemetrexed, während beim Cisplatin/Vinorelbin-Schema nur drei Zyklen verabreicht wurden.

Fazit: Die adjuvante Therapie mit Cisplatin plus Pemetrexed wies in dieser Studie ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als die bekannte Cisplatin/Vinorelbin-Kombination. Welche klinischen Ergebnisse die neue Kombination erzielen kann, werden weitere Studien zeigen.

Andreas Fischer

Kreuter M et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbin: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013;24(4):986-92.

CD99 – neuer Stroma-Marker mit prognostischem Wert beim NSCLC

Antigene von Tumorzellen sind im Hinblick auf ihre klinische Relevanz vielfach untersucht. Für Proteine des umgebenden Stromagewebes liegen dagegen kaum Daten vor. Erste Daten liegen nun zu CD99 vor.

Das Forscherteam um Karolina Edlund isolierte RNA aus Tumorgewebe von fünf Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und verglich diese mit RNA aus separaten Tumorzellen, die es mit einem Mikrolaser aus dem Gewebe ausschnitt. Von den RNA-Transkripten, die nicht den Tumorzellen, sondern den Stromazellen zuzuordnen waren, kamen 203 Gene in die engere Auswahl.

In einem weiteren Schritt glichen die Kollegen die Proteinexpression dieser 203 Gene mit den Daten des Human Protein Atlas ab. In diesem Projekt stehen derzeit 11.200 bekannte Proteine zur Verfügung, die mit entsprechenden Antikörpern in Mikroarrays immunhistochemisch nachgewiesen werden können.

12 Proteine aus dem Genexpressionsmuster des NSCLC-Stromagewebes, die auch im Human Protein Atlas gelistet waren, eigneten sich schließlich für die weitere Analyse.

Im nächsten Schritt bestimmten die Forscher diese Proteine in Proben von 190 NSCLC-Patienten, von denen klinische Daten bekannt waren. Keines der untersuchten 12 Proteine aus den Gewebeproben zeigte eine Korrelation mit dem Tumorstadium oder dem Performance-Status der Patienten. Eine höhere Expression des Markers CD99 auf Fibroblasten und Lymphozyten des Tumorgewebes jedoch war signifikant mit dem Langzeitüberleben der Patienten assoziiert (Odds Ratio 2,0; unterteilt wurde dabei in Überlebenszeiten von

0–20 vs. 58–172 Monaten). Die multivariate Analyse zeigte, dass die bessere Prognose unabhängig von Alter, Tumorstadium, Histologie, Raucheranamnese oder Performance-Status war. In einer Serie von 240 NSCLC-Patienten konnten die Autoren die prognostische Signifikanz des Markers für die Überlebenskurven der Patienten mit $p = 0,008$ bestätigen.

Eine Expression von CD99 war auch auf der Zellmembran von isolierten Tumorzellen nachweisbar; diese zeigte jedoch keine Assoziation mit der stromalen Expression oder der Überlebenszeit.

Fazit: Die höhere Expression von CD99 auf Stromazellen erwies sich in dieser Studie als signifikanter und unabhängiger Marker für eine günstige Prognose. Wie relevant und praktikabel die Bestimmung des Markers ist, wird sich in weiteren Studien zeigen.

Andreas Fischer

Edlund K et al. CD99 is a novel prognostic stromal marker in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2264-73.