

# Bronchialkarzinom

In den vergangenen Jahren ist es zu klinisch relevanten Fortschritten bei der Tumor-Klassifikation und durch molekular-basierte Therapien von nicht-kleinzelligen Karzinomen gekommen. Da in einer Screening-Studie mittels jährlicher CT-Kontrollen von Hochrisikopatienten die Lungenkrebsmortalität um 20 Prozent gesenkt werden konnte, wird die „Low Dose“-CT in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen. **Von Robert Pirker\***

## Aktuelle Entwicklungen

Das Bronchialkarzinom zählt zu den häufigsten und in seiner Inzidenz weltweit noch weiter steigenden Krebserkrankungen. Laut Statistik Austria erkranken in Österreich derzeit jährlich rund 1.600 Frauen und 2.700 Männer daran. Für das Jahr 2030 wird prognostiziert, dass rund 3.200 Frauen und 2.960 Männer daran erkranken. Bei 85 Prozent der Patienten ist das Bronchialkarzinom auf das Tabakrauchen zurückzuführen. Die Fünfjahresüberlebensrate aller Patienten mit Bronchialkarzinom beträgt derzeit etwa 15 Prozent.

In den vergangenen Jahren ist es zu klinisch relevanten Fortschritten bei der Tumor-Klassifikation und der Therapie nicht-kleinzelliger Karzinome gekommen. Seit mehr als zehn Jahren ist die postoperative adjuvante Chemotherapie nach kompletter Tumorresektion eines nicht-kleinzelligen Karzinoms etabliert. Im metastasierten Stadium des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms kommt es zunehmend zu molekular-basierten Therapien, wobei die Hemmung der Tumorangiogenese und des EGF-Rezeptors im Vordergrund stehen. Bevacizumab ist in Kombination mit palliativer Chemotherapie für selektionierte Patienten mit nicht-squamösen Karzinomen zugelassen. EGFR-gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren sind für Patienten mit im Tumor nachgewiesenen EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie zugelassen. Schließlich ist Crizotinib bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren in der Zweitlinientherapie als Standard etabliert. EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der dritten Generation, ALK-Inhibitoren der zweiten Generation und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

werden demnächst zum therapeutischen Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen kommen.

Die Früherkennung mittels regelmäßiger CT von Risikopatienten ist derzeit hoch aktuell. In der US-amerikanischen Screening-Studie konnten mittels jährlicher CT-Kontrollen bei Hochrisikopatienten die Lungenkrebsmortalität um 20 Prozent und die Gesamtmortalität um 6,9 Prozent signifikant gesenkt werden. Die Früherkennung mittels „Low Dose“-CT wird deshalb in Zukunft vermehrt zum Einsatz kommen.

Trotz diagnostischer und therapeutischer Fortschritte müssen die in „WHO Framework Convention on Tobacco Control“ festgelegten Präventionsmaßnahmen stärker als bisher implementiert werden. Zu ihrer verstärkten Umsetzung und zu der gleichzeitigen Etablierung der Früherkennung mittels CT-Kontrollen wäre die Einrichtung von Abteilungen für Prävention und Früherkennung in Schwerpunktkrankenhäusern und im niedergelassenen Bereich durchaus sinnvoll.

## Krankheitsbilder

Beim Bronchialkarzinom unterscheidet man das kleinzellige vom nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Beide Karzinomtypen sind auf das Tabakrauchen zurückzuführen. Zusätzlich kommt es weltweit - vor allem aber in Südostasien - zum Auftreten von Adenokarzinomen bei Menschen, die nie geraucht haben. Hier sind meist bestimmte genetische Veränderungen wie zum Beispiel Mutationen im EGFR-Gen verantwortlich.

Bevorzugte Lokalisationen von Fernmetastasen sind kontralaterale Lunge,

Knochen, Nebennieren, Leber und Gehirn. Prinzipiell kann aber jedes Organ befallen werden.

## Wichtige Symptome

Im Anfangsstadium verläuft die Krankheit häufig asymptomatisch. Typische Symptome sind Husten, Thoraxschmerzen, Hämoptoe, Heiserkeit und Atemnot. Weiters können auch durch Metastasen hervorgerufene Symptome zur Diagnose führen. Dazu zählen Knochen-schmerzen, zervikale und supraklavikuläre Lymphknotenschwellungen und durch Hirnmetastasen hervorgerufene Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel und epileptische Anfälle. Eine Gewichtsabnahme von mehr als fünf Prozent des Körpergewichtes kommt häufig vor und ist mit schlechter Prognose der Erkrankung assoziiert.

## Diagnose

Die Diagnose wird entweder zufällig im Rahmen eines Thorax-Röntgens oder aufgrund von Tumorsymptomen gestellt. In Zukunft dürfte die Diagnose auch vermehrt im Rahmen eines Screenings von Risikopatienten erfolgen.

Die Diagnose erfordert eine histologische (oder zumindest zytologische) Verifizierung des Karzinoms und eine auf dem TNM-System basierende Bestimmung des Tumorstadiums, welches die Prognose und die Therapie beeinflusst.

Die derzeitige TNM-Klassifikation und Tumorstadien-Einteilung sind in den Tabellen 1a und 1b zusammengefasst. Dabei basieren die klinischen Tumorstadien auf klinischen, insbesondere radiologischen, Untersuchungen, während die pathologischen Stadien auf einer Opera-

tion mit pathologischen Untersuchungen, insbesondere von mediastinalen Lymphknoten, beruhen.

Bei den radiologischen Untersuchungen sind CT oder PET-CT des Thorax plus Oberbauch unumgänglich. Bei Patienten, bei denen eine Operation oder eine Chemo-Strahlentherapie geplant sind, sollte vor Therapiebeginn noch eine CT oder ein MR zum Ausschluss von Hirnmetastasen durchgeführt werden. Weitere radiologische oder szintigraphische Untersuchungen sind bei Symptomen und/oder einer durch diese weiteren Untersuchungen zu erwartenden Änderung im Tumorstadium indiziert. Falls bereits ein Stadium IV diagnostiziert worden ist, sind weitere Untersuchungen nur zur Abklärung von entsprechenden Symptomen indiziert. Bei der Abklärung von Hirnmetastasen ist die MR-Untersuchung der Computertomographie überlegen. Eine Knochenszintigraphie ist indiziert bei Knochenschmerzen, falls nicht schon ein PET oder eine PET-CT durchgeführt worden sind. Eine Lungenfunktionsanalyse erfolgt bei symptomatischen Patienten und allen Patienten vor invasiver Diagnostik, Operation oder thorakaler Radiotherapie.

Die Gewinnung von Tumormaterial für die pathologische und molekulare Diagnose erfolgt mittels Bronchoskopie, CT-gezielter Punktion, EBUS, Mediastinoskopie oder Operation. Die pathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms erfolgt nach histologischen und immunhistologischen Kriterien. Die derzeitige Klassifikation ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Für die klinische Routine genügt vorerst noch die Einteilung in kleinzellige Karzinome und nicht-kleinzellige Karzinome, wobei letztere noch in squamöse und nicht-squamöse Karzinome unterteilt werden. ►►

## » Tumorstadien I-IV

T/M	Subgruppe	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>					
	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
<b>T2</b>					
	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
<b>T3</b>		IIb	IIIa	IIIa	IIIb
<b>T4</b>		IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
<b>M1</b>					
	M1a	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tab. 1a

Für die Differenzierung zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen kann die Immunhistochemie von Bedeutung sein. Adenokarzinome sind positiv für TTF1, während Plattenepithelkarzinome positiv für p63 sind. Adenokarzinome werden weiters noch unterteilt in nichtinvasive Karzinome (früher bronchioloalveoläres Karzinom), minimal invasive Adenokarzinome, nichtmuzinöse Adenokarzinome, muzinöse Adenokarzinome, Adenokarzinome vom Fetaltyp und Adenokarzinome vom enterischen Typ.

Zunehmend werden auch molekulare Analysen für die Einteilung der Karzinome herangezogen. In diesem Zusammenhang liegt der Fokus auf der Charakterisierung von Driver-Mutationen, die für das Tumorwachstum von Relevanz sind. So zählt derzeit die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus und des ALK-Status bereits zum diagnostischen Standard für Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen. In Zukunft ist mit weiteren molekularen Analysen von am Tumorwachstum beteiligten Genen oder von Genen therapeutischer Targets in der klinischen Routine zu rechnen.

Das Screening mittels Low Dose-CT eröffnet in Zukunft neue Möglichkeiten zur Früherkennung. Die USA-nationale Studie (NLST) ergab für jährliche CT-Kontrollen eine Reduktion der Lungenkrebsmortalität um 20 Prozent und der Gesamtmortalität um 6,9 Prozent im Vergleich zu jährlichen

Lungenröntgen. In diese Studie wurden Raucher oder Ex-Raucher (Rauchstopp innerhalb der letzten 15 Jahre) im Alter von 55 bis 74 Jahren und mit mindestens 30 „Pack Years“ eingeschlossen. Ein Problem stellt allerdings die hohe Rate falsch-positiver Befunde dar.

Die Österreichische Gesellschaft für Radiologie und die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie haben in ihrer Stellungnahme die Hochrisikopatienten und die Screening-Intervalle (jährlich durch drei Jahre) gemäß der NLST-Studie definiert. Darin wird die Notwendigkeit betont, die zu untersuchenden Personen hinsichtlich der Vor- und Nachteile des Screenings zu informieren. Insbesondere soll auf die hohe Rate falsch-positiver Befunde und die damit verbundenen weiteren, teils auch invasiven, Untersuchungen hingewiesen werden. Auch müssen die Personen informiert werden, dass sie trotz Screening an einem Bronchial-

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Zytostatika der 3. Generation

- Vinorelbin
- Gemcitabine
- Paclitaxel
- Docetaxel
- Pemetrexed (bei nicht-squamöser Histologie)
- nab-Paclitaxel

Tab. 3

karzinom erkranken und sterben können. Schließlich sollte das Screening möglichst in Kombination mit Raucherentwöhnungsmaßnahmen erfolgen.

Die derzeitigen Forschungen konzentrieren sich deshalb einerseits auf eine bessere Definition der Risikogruppe und andererseits auf eine verbesserte Differenzierung maligner Tumoren von benignen Veränderungen.

## Differentialdiagnose

Als Differentialdiagnose sind die Lungenmetastasen anderer maligner Erkrankungen und vor allem auch die benignen Lungenerkrankungen anzuführen. Aufgrund der Anamnese, des Risikos (Raucher versus Nichtraucher), radiologischer Zeichen (unscharf begrenzte Verschattung mit radiären Ausläufern) und Lokalisation zusätzlicher Metastasen kann meist ohne große Probleme ein primäres Lungenkarzinom von Lungenmetastasen differenziert werden. Die Diagnose kann aber aufgrund von zentraler Lokalisation des Tumors, Atelektasen und Entzündungen erschwert sein.

Auch die Differentialdiagnose zwischen kleinen Karzinomen und benignen Veränderungen wie zum Beispiel Granulomen kann eine Herausforderung darstellen und häufig nur durch eine histologische Abklärung erfolgen. Im Rahmen des Screenings mittels „Low Dose“-CT sind kleine Rundherde ein Problem, da sie häufig entdeckt werden, aber in circa 95 Prozent der Fälle benignen Natur sind. Weitere Forschungen zur besseren Differentialdiagnose sind deshalb von großer klinischer Relevanz.

## Therapie

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von Tumorhistologie und Tumorstadium unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patienten und anderer Faktoren. Sie ►►



» umfasst Operation, Strahlentherapie, systemische Chemotherapie, zielgerichtete Therapien, interventionelle Maßnahmen und supportive Therapien.

### Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom erhalten vier bis sechs Zyklen Chemotherapie. Cisplatin plus Etoposid gilt als Standard für Patienten mit gutem Allgemeinzustand und adäquater Nierenfunktion und wird insbesondere bei limitierter Erkrankung eingesetzt - nicht zuletzt auch wegen seiner guten Kombinierbarkeit mit der thorakalen Strahlentherapie. Die Chemotherapie bewirkt eine deutliche Linderung tumorbedingter Beschwerden, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine vier- bis fünffache Verlängerung der medianen Überlebenszeit. Ältere Patienten erhalten bei adäquatem Allgemeinzustand ebenfalls eine Chemotherapie, wobei aber auf Dosisreduktionen, verstärkte supportive Therapien und häufigere Kontrollen zu achten ist.

Patienten mit limitierter Erkrankung erhalten zusätzlich zur Chemotherapie eine thorakale Radiotherapie, welche die Drei-Jahresüberlebensrate um absolut

## Pathologische Klassifikation des Bronchialkarzinoms

- Plattenepithelkarzinome
- Kleinzellige Karzinome
- Adenokarzinome
- Großzellige Karzinome
  - a. Varianten der großzelligen Karzinome
    1. Großzelliges neuroendokrines Karzinom
    2. Hellzelliges Karzinom
    3. Großzelliges Karzinom vom rhabdoiden Typ
    4. Lymphoepitheliomartiges Karzinom
    5. Basaloides Karzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Sarkomatoide Karzinome
  - a. Spindelzelliges Karzinom
  - b. Riesenzelliges Karzinom
  - c. Pleomorphes Karzinom
  - d. Pulmonales Blastom
  - e. Karzinosarkom
- Karzinoide
  - a. Typisches Karzinoid
  - b. Atypisches Karzinoid
- Karzinome vom Bronchialdrüsentyp
  - a. Mukoepidermoidkarzinom, niedrig und hoch maligne
  - b. Adenoid-zystisches Karzinom
  - c. Azinuszellkarzinom
  - d. Myoepitheliales Karzinom, niedrig und hoch maligne

Tab. 2

fünf Prozent steigert. Die thorakale Radiotherapie kann auch bei selektionierten Patienten mit extensiver Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Patienten mit Ansprechen auf die Therapie erhalten abschließend eine prophylaktische

Ganzhirnbestrahlung, welche die Drei-Jahresüberlebensrate um absolut fünf Prozent steigert. Die primäre Operation ist in den Anfangsstadien durchaus indiziert. Postoperativ erfolgen eine adjuvante Chemotherapie und bei Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall zusätzlich auch noch eine adjuvante Strahlentherapie. Bei Progression der Erkrankung erfolgt eine Zweitlinienchemotherapie. Topotecan ist als Standard etabliert; doch in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie und dem therapiefreien Intervall können auch andere Protokolle zum Einsatz kommen.

## Therapieansprechen auf EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

bei einem Adenokarzinom mit Deletion im Exon 19 des EGF-Rezeptor-Gens

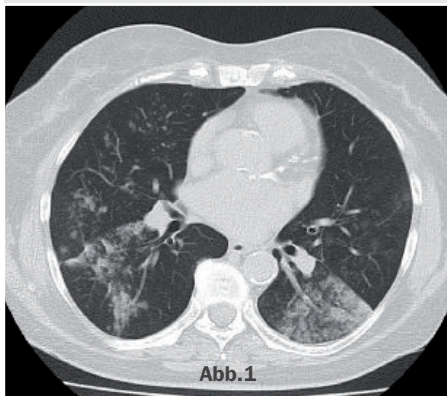


Abb. 1

A) Vor Therapiebeginn  
(Juli 2013)

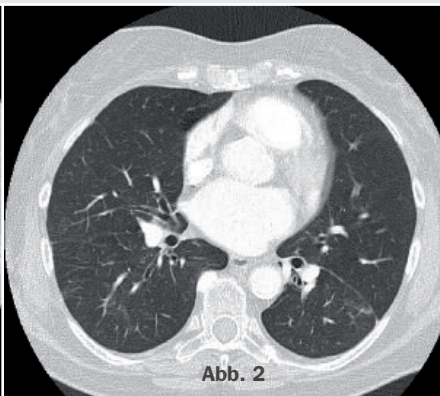


Abb. 2

B) Unter Tyrosinkinase-Inhibitor  
(Feber 2015)

### Operables Karzinom

In den klinischen Stadien I-II erfolgt die primäre Operation mit kurativer Intention. Postoperativ erhalten die Patienten nach kompletter Tumorresektion in den pathologischen Stadien II und III innerhalb von acht Wochen nach erfolgter Operation eine adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen einer cisplatinhaltigen Zweierkombination. Als Therapieprotokoll wird bevorzugt Cisplatin plus Vinorelbin eingesetzt, da dieses Schema in zwei positiven Studien (JBR-10, ANITA) ausschließlich und in einer weiteren positiven Studie (IALT) bei 27 Prozent der Patienten zum Einsatz gekommen war. In diesen Studien konnte durch die Chemotherapie eine Steigerung der Fünf-Jahresüberlebensrate um vier bis 15 Prozent erzielt werden. Weitere Verbesserungen der Therapieergebnisse könnten durch die Kombination der Chemotherapie mit Bevacizumab erzielt werden. Die Ergebnisse einer diesbezüglichen klinischen Studie (ECOG 1505) werden demnächst erwartet.

Eine adjuvante Strahlentherapie ist nach kompletter Tumorresektion in den pathologischen Tumorstadien I-II derzeit nicht indiziert.

### Lokal fortgeschrittenes Karzinom (Stadium III)

Das klinische Tumorstadium III erfordert eine Lokalthherapie und eine systemische Chemotherapie. Das therapeutische Vorgehen ist heterogen und hängt u.a. vom behandelnden Arzt, dem Schwerpunkt des Tumorzentrums und dem jeweiligen Land ab. Übereinstimmung besteht aber darin, dass das Therapiekonzept in einer multidisziplinären Kooperation festgelegt werden soll.

Patienten, bei denen erst intra- oder postoperativ ein pathologisches Stadium III diagnostiziert worden ist, erhalten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie und im Anschluss daran eventuell auch noch eine adjuvante Strahlen-

## TNM-Klassifikation und Tumorstadien

### T – Primärtumor

- T0: Kein Nachweis eines Primärtumors  
 Tis: Carcinoma in situ  
 T1: Von Lungenparenchym oder viszeraler Pleura umgebener Tumor mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm  
 T1a: maximal 2 cm im Durchmesser  
 T1b: Durchmesser zwischen >2 cm und 3 cm. Bronchoskopisch kein Nachweis einer Invasion des Hauptbronchus  
 T2: Maximaler Durchmesser des Tumors zwischen > 3 und 7 cm (T2a: >3 cm und 5 cm, T2b: > 5 cm und 7 cm) oder ein Tumor mit einem der folgenden Merkmale:
- Infiltration des Hauptbronchus bis maximal 2 cm distal der Carina
  - Infiltration der viszeralen Pleura
  - Atelektase oder poststenotische Pneumonie, welche nicht die gesamte Lunge betrifft;
- T3: Maximaler Durchmesser des Tumors von mehr als 7 cm oder ein Tumor jeglicher Größe, der zumindest eines der folgenden Merkmale erfüllt:
- Infiltration der Thoraxwand, des Diaphragmas, des N. phrenicus, der mediastinalen Pleura, des parietalen Pericards oder ein Tumor, der weniger als 2 cm an die Carina heranreicht, diese aber nicht infiltriert;
  - Atelektase oder poststenotische Pneumonie der gesamten Lunge;
  - Lungenmetastase im selben Lappen wie der Primärtumor
- T4: Tumor jeglicher Größe, der zumindest eines der folgenden Merkmale erfüllt:
- Infiltration des Mediastinums, des Herzens, der großen Gefäße, der Trachea, des N. laryngeus recurrens, des Ösophagus oder der Carina;
  - Lungenmetastase in einem anderen ipsilateralen Lappen als der Primärtumor.

### N – Regionale Lymphknotenmetastasen

- N0: Keine ipsilateralen Lymphknoten  
 N1: Ipsilaterale peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten und/oder intrapulmonale Lymphknoten  
 N2: Ipsilaterale mediastinale oder infracarinale Lymphknoten  
 N3: Kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknoten

### M – Fernmetastasen

- M0: Keine Fernmetastasen  
 M1a: Maligner Pleuraerguss, maligner Pericarderguss, Lungenmetastase in der kontralateralen Lunge  
 M1b: Fernmetastasen

Tab. 1b

therapie. Die adjuvante Strahlentherapie senkt die Lokalrezidivrate; eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit konnte bisher in Studien nicht bewiesen werden.

Für die meisten Patienten gilt die Chemoradiotherapie als Standard. Die simultane Chemoradiotherapie ist im Vergleich zur sequentiellen Chemoradiotherapie wirksamer, aber auch toxischer und somit nur für Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand geeignet. Die Operation kommt vor allem bei Patienten im Stadium IIIA, insbesondere auch bei Patienten mit T4N0 Tumoren, zum Einsatz. Die Ope-

ration kann dabei primär oder häufiger im Anschluss an eine Induktions-Chemotherapie oder Induktions-Chemoradiotherapie erfolgen. Mediastinales Downstaging und komplette Tumorresektion im Rahmen eines bi- oder trimodalen Vorgehens haben eine gute Prognose.

### Metastasiertes Karzinom

Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom erhalten eine palliative Erstlinientherapie in Abhängigkeit von Tumorhistologie, EGFR-Mutationsstatus und in Zukunft auch ALK-Status des Tumors (Tab. 4). Im Anschluss an die Erstlinientherapie erfolgt bei selekt-

tionierten Patienten eine Erhaltungstherapie. Zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung erhalten die Patienten eine Zweitlinientherapie.

### Palliative Erstlinienchemotherapie

Patienten ohne im Tumor nachweisbare Driver-Mutation, das heißt Patienten mit EGFR-Mutations-negativen und ALK-negativen Tumoren, erhalten bei gutem Allgemeinzustand und adäquater Organfunktionen eine platinhaltige Zweierkombination. Als Platin werden Cisplatin oder Carboplatin eingesetzt und mit einem Zytostatikum der dritten Generation (Tab. 3) kombiniert. Cisplatinhaltige Protokolle sind etwas wirksamer als carboplatinhaltige Protokolle und eignen sich vor allem für Patienten mit gutem Allgemeinzustand und adäquater Nierenfunktion. Die Cisplatinosis beträgt 60-80 mg/m<sup>2</sup> intravenös alle drei Wochen; die Carboplatinosis liegt im Bereich von AUC 4-6 alle drei Wochen. Bei nicht-squamöser Histologie ist Pemetrexed wirksamer als Gemcitabine; bei Plattenepithelkarzinomen ist Gemcitabine wirksamer als Pemetrexed. Die Patienten erhalten vier bis sechs Chemotherapiezyklen in Abständen von drei bis vier Wochen.

Bei Patienten mit lediglich stabiler Erkrankung unter Chemotherapie wird die Zahl der Zyklen auf vier beschränkt. Die Überwachung der Chemotherapie erfolgt durch Evaluierung tumorbedingter Symptome, radiologische Kontrollen und Beobachtung hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen. Die palliative Chemotherapie führt zu einer Linderung tumorbedingter Symptome bei circa 50 bis 60 Prozent der

## Palliative Erstlinien-Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Patienten	Therapieprotokolle	Therapieziele
Patienten mit gutem Allgemeinzustand	Platinhaltige Zweierkombination ± Bevacizumab	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängerte Überlebenszeit
Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand	Monotherapie	
Ältere Patienten	Monotherapie oder gut verträgliche Zweierkombination	
Patienten mit EGFR-Mutations-positiven Karzinomen	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib	Symptomlinderung Verbesserte Lebensqualität Verlängertes progressions-freies Intervall Verlängerte Überlebenszeit*
Patienten mit ALK-positiven Karzinomen	Crizotinib**	

\* Afatinib bei Exon 19 Deletion

\*\* derzeit in der EU nur für Zweitlinientherapie zugelassen

Tab. 4

symptomatischen Patienten und zu einer Steigerung der Ein-Jahresüberlebensrate um etwa zehn Prozent.

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und ältere Patienten profitieren ebenfalls von einer palliativen Chemotherapie, wobei aber nur eine Monotherapie oder gut verträgliche Zweierkombinationen eingesetzt werden sollten.

Weitere Verbesserungen sind durch die Kombination der Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen zu erwarten. Im Vordergrund stehen dabei die Angiogenese-Inhibitoren, die EGF-Rezeptor-Inhibitoren und die Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

### Palliative Erstlinienchemotherapie plus Bevacizumab

Bevacizumab, ein gegen den VEGF-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper, verbesserte in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie die Therapieergebnisse im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit nicht-squamöser Histologie. Bevacizumab wurde nach Ende der Chemotherapie als Monotherapie fortgesetzt bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität. In der ECOG-Studie führte Bevacizumab (15 mg/kg Körper-

gewicht intravenös alle drei Wochen) in Kombination mit Carboplatin plus Paclitaxel zu einer Verbesserung des Überlebens (median zwölf versus zehn Monate) und des progressionsfreien Überlebens. In der AVAIL-Studie war das progressionsfreie Überleben durch die Kombination von Bevacizumab (7,5 oder 15 mg/kg alle drei Wochen) mit Cisplatin plus Gemcitabine im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verlängert. Diese Daten führten zur Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit nicht-squamöser Histologie eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, wobei auf eventuell bestehende Kontraindikationen (Blutungs- oder Thromboseneigung, Gefäßinvasion, Nahebeziehung des Tumors zu großen Gefäßen) zu achten ist.

### Palliative Erstlinienchemotherapie plus EGFR-gerichtete monoklonale Antikörper

Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom spielt der EGF-Rezeptor eine wichtige Rolle. Die Aktivierung des EGF-Rezeptors führt zu Tumorpheriferation, Metastasierung und auch Therapieresistenz. Eine Blockade des EGF-Rezeptors durch monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitoren sollte deshalb zu einer Verbesserung der Prognose führen. Cetu- ►►



» ximab in Kombination mit Cisplatin plus Vinorelbin verbesserte das Überleben von Patienten mit EGFR-positiven Karzinomen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie, wobei dieser Vorteil auf Patienten mit hoher EGFR-Expression beschränkt war. Ebenso führte Necitumumab in Kombination mit Cisplatin plus Gemcitabine zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen.

#### **Erstlinientherapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen im Tumor**

Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigten eine besonders gute Wirkung bei Frauen, Patienten mit Adenokarzinomen, Personen, die nie geraucht haben, sowie asiatischen Patienten. Im Jahr 2004 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit gutem Therapieansprechen aktivierende Mutationen im EGF-Rezeptor aufweisen. Zu diesen Mutationen zählen vor allem Deletionen im Exon 19 und die L851R Punktmutation im Exon 21.

Bei Patienten mit EGFR-Mutationspositiven Karzinomen führten EGFR-gerichtete Tyrosinkinase-Inhibitoren (Afatinib, Gefitinib, Erlotinib), welche bis zur Krankheitsprogression gegeben wurden, im Vergleich zu einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und zur Verbesserung der Lebensqualität. Inzwischen konnte für

Afatinib auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Deletionen im Exon 19 gezeigt werden. Aufgrund dieser Daten sind alle drei Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-Mutationen im Tumor zugelassen worden.

Derzeit wird eine Reihe neuer Tyrosinkinase-Inhibitoren in klinischen Studien untersucht. Diese Substanzen richten sich bevorzugt gegen die Mutationen und auch gegen die Resistenzmutation T790M, aber nicht gegen den EGFR-Wildtyp. Aufgrund dieser Eigenschaften haben diese Substanzen eine bessere therapeutische Breite; insbesondere ist der Hautausschlag deutlich geringer ausgeprägt.

#### **Erhaltungstherapie**

Im Anschluss an die Erstlinienchemotherapie erhalten selektionierte Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (Patienten mit nicht-squamösem Karzinom) oder Erlotinib. Die Erhaltungstherapie führte in Phase-III-Studien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten.

#### **Therapie bei bereits vorbehandelten Patienten**

Die Zweitlinientherapie zum Zeitpunkt der Progression erfolgt mit Docetaxel, Pemetrexed (Patienten mit nicht-squamöser Histologie) oder Erlotinib. Inzwischen konnten weitere Verbesserungen im Über-

leben durch die Kombination von Docetaxel mit entweder Nintedanib bei Patienten mit Adenokarzinomen oder Ramucirumab erzielt werden. Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen erhalten einen EGFR-gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor, sofern sie diesen noch nicht erhalten haben. Patienten mit ALK-positiven Karzinomen erhalten Crizotinib, welches bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) verlängerte. Patienten mit relativ gutem Allgemeinzustand eignen sich auch für eine Drittlinientherapie mit den angeführten Substanzen. ◀◀

*\*) Univ. Prof. Dr. Robert Pirker, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel.: 01/ 40 400/49530; E-Mail: robert.pirker@meduniwien.ac.at*

#### **Lecture Board**

*A. Prof. Dr. Gerald Prager, Klinische Abteilung für Onkologie/Universitätsklinik für Innere Medizin I, AKH Wien*  
*Ao. Univ. Prof. Dr. Sabine Zöchbauer-Müller, Klinische Abteilung für Onkologie/Universitätsklinik für Innere Medizin I, AKH Wien*

*Ärztlicher Fortbildungsanbieter  
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, AKH Wien*

# ärztezeitung.at

Mehr Wissen.

