Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie

Das Lungenkarzinom stellt eine der häufigsten Tumorerkrankungen in den westlichen Industrienationen dar. In Deutschland erkranken jährlich etwa 45.000 Menschen, wobei zunehmend auch Frauen betroffen sind. Die Erkrankungen werden vorzugsweise zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr klinisch apparent. Bei insgesamt ungünstigen Behandlungsergebnissen und kurzen Überlebenszeiten ist das Lungenkarzinom weiterhin die häufigste zum Tode führende Tumorerkrankung. Behandlung und Prognose werden entscheidend von dem feingeweblichen Tumortyp und der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung bestimmt. Aufgrund unterschiedlicher klinischer Verläufe und therapeutischer Konzepte kommt heute die größte Bedeutung einer histologischen Unterteilung in kleinzellige (SCLC – etwa 20%) und nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC – gut 80%) zu, wobei nach neueren Untersuchungen deren Subklassifikation in Plattenepithel-, Adeno- und großzellige Karzinome für verschiedene Therapiemaßnahmen von Bedeutung zu sein scheint. So finden inzwischen bei Adenokarzinomen mit nachweisbaren definierten molekularen Veränderungen schon häufig Substanzen, die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder das transformierende EML4-ALK-Fusionsprotein gerichtet sind, in der Klinik Anwendung. Auch bei Plattenepithelkarzinomen wurden inzwischen Amplifikationen des Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-Typ-1- (FGFR-1-)

Gens als mögliche therapeutische Zielstrukturen identifiziert. Der Beitrag von *Heukamp et al.* vermittelt einen umfassenden Überblick über die zur Therapie-stratifizierung des NSCLC wichtige Molekular Diagnostik sowie zugrunde liegende Pathomechanismen.

Zur Vermeidung einer Über-, aber auch Untertherapie sind definierte Untersuchungen zur Tumorausbreitung, entsprechend dem in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie festgelegten Staging, notwendig. *Heigener et al.* stellen in ihrem Beitrag neben der Basisdiagnostik – wobei eine gewissenhafte klinische und serologische Befunderhebung das weitere Vorgehen schon entscheidend bestimmen kann – die weiterführenden bildgebenden und endoskopischen Verfahren dar.

➤ Behandlung und Prognose werden von Tumortyp und Tumorausbreitung bei Diagnosestellung bestimmt

Dabei ist das PET-CT die zentrale bildgebende Untersuchung zum Ausschluss einer Fernmetastasierung. Bei Notwendigkeit einer sicheren Beurteilung der mediastinalen Situation muss es durch die unterschiedlichen endoskopischen Untersuchungstechniken mit Möglichkeit zur Gewebeentnahme ergänzt werden.

In den frühen Stadien (vornehmlich I und II) des NSCLC gilt, wie von *Schuhman und Dienemann* dargestellt, die Operation als Therapie der Wahl, sofern keine allgemeinen oder funktionellen Kon-

traindikationen vorliegen und die Tumorausdehnung die Operation erfolgreich erscheinen lässt. Das kalendarische Alter des Patienten sollte bei der Entscheidung nur eine untergeordnete Rolle spielen. Das Ziel jeder Operation in kurativer Absicht muss eine komplette Tumoresektion (Ro) einschließlich systematischer Lymphknotendissektion sein. Nach Möglichkeit sollten Lobektomien oder Bilobektomien (Letalität unter 2%) durchgeführt werden. Durch Kombination mit parenchymerhaltenden broncho- und/oder angioplastischen Techniken lassen sich bei vielen Patienten Pneumonektomien (Letalität 3–10%) vermeiden. Insgesamt hängt das Langzeitüberleben nach Resektion eines NSCLC im Wesentlichen vom Tumorstadium und der Radikalität des Eingriffs ab. Allerdings sind auch bei günstigen operativen Voraussetzungen und langjährigen thoraxchirurgischen Erfahrungen die Rezidivraten hoch. Deswegen wird heute in definierten Stadien eine platinbasierte adjuvante Kombinationschemotherapie empfohlen.

Das lokoregional fortgeschrittene Stadium III A/B ist durch eine außerordentlich heterogene Krankheitssituation gekennzeichnet. Neben der möglichst genauen Stadieneinteilung kommt einer Vielzahl von Faktoren entscheidende prognostische und therapeutische Bedeutung zu. In diesem prognostisch sehr heterogenen Stadium gilt nach *Eberhardt et al.* nur der kleine Teil der Patienten ohne präoperativ nachweisbarem Lymphknotenbefall (inzidenzielles Stadium IIIA₁₋₂) noch als

primär kurativ operabel – auch bei ihnen sollte eine adjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Bei dagegen schon präoperativ fassbarem mediastinalem Lymphknotenbefall (Stadien IIIA₃₊₄, IIIB) ist eine Kombination aus Systemtherapie sowie definitiver Radiatio indiziert. In Abhängigkeit vom Ansprechen ist nur bei wenigen Patienten auch eine zusätzliche Operation möglich. Gerade bei den Patienten im Stadium III mit multimodalen Behandlungsmaßnahmen kommt einer kompetenten interdisziplinären Entscheidung und Betreuung möglichst im Rahmen etablierter Behandlungsgruppen eine erhebliche Bedeutung zu.

► Histologisch ähnliche Tumoren sind genetisch häufig sehr heterogen

Im schon primär hämatogen disseminierten Krankheitsstadium IV gilt eine in der Regel platinbasierte zytostatische Zweierkombination als Basis der systemischen Behandlung. Zahlreiche molekulopathologische Untersuchungen der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass histologisch ähnliche Tumoren genetisch häufig sehr heterogen sind und unterschiedliche molekulare Zielstrukturen aufweisen. Diese Erkenntnisse bieten, wie *Köhler und Schuler* eindrücklich darstellen, über die ungezielt applizierte Chemotherapie hinausgehende Ansatzpunkte zu einer „individualisierten/personalisierten“ medikamentösen Therapie. So profitieren Patienten mit Adenokarzinomen und aktivierenden EGFR-Mutationen von Tyrosinkinasehemmern wie Erlotinib und Gefitinib, Patienten mit dem transformierenden EML4-ALK-Fusionsprotein dagegen von Crizotinib. Ähnliche Entwicklungen sind für Plattenepithelkarzinome erkennbar. Selbst die Wirkung klassischer Zytostatika (z. B. Pemetrexed, Gemcitabin, Cisplatin) scheint sich durch histologische und molekulopathologische Parameter sowie Stoffwechselveränderungen besser vorhersehen zu lassen.

Die primäre Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC kann, auch bei gutem Ansprechen, einen nur palliativen Ansatz aufweisen. Deswegen wurden in den letzten Jahren, wie von *Serke* dargestellt, zahlreiche Studien zur „Erhaltungs-

therapie“ nach Induktionsbehandlung durchgeführt. Dabei hat sich gezeigt, dass besonders Patienten mit NC-Status nach Erstlinientherapie, also mit großem Progressionsrisiko, von einer Fortsetzung der Therapie über eine definierte Induktionsphase hinaus profitieren. Eine günstige Wirkung auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben dürfte dabei dem „Switch“ auf eine vorgezogene Zweitlinientherapie als der Fortsetzung einer Erstlinienbehandlung zukommen. Für eine individuelle Entscheidung müssen Therapieansprechen, Allgemeinzustand, Verträglichkeit der bisherigen Therapie und Patientenwunsch berücksichtigt werden. Auf jeden Fall ist es aber wichtig, selbst wenn keine Erhaltungstherapie durchgeführt wird, dass der Patient in kurzfristiger Nachsorge verbleibt, da eine Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem Progress und damit eingeschränktem Allgemeinzustand nur noch wenig erfolgversprechend ist.

Beim frühen NSCLC werden klinisches Bild und Prognose durch das lokale Tumorwachstum geprägt. Sollten allgemeine oder funktionelle Kontraindikationen gegen eine Operation bestehen, bedarf es weiterer effizienter lokal ablativer Therapiemaßnahmen. Im Gegensatz zu der noch bis vor wenigen Jahren als Standard angesehenen konventionellen Strahlentherapie können heute nach *Guckenberger und Flentje* durch die viel präzisere und deswegen höher dosierbare (biologisch äquivalente Bestrahlungsdosis >100 Gy, wenige Bestrahlungsfractionen) körperstereotaktische Bestrahlung (SBRT) eine bessere lokale Tumorkontrolle und somit eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden. Dabei werden Lungenfunktion und Lebensqualität durch die SBRT nicht negativ beeinflusst. Eine mögliche Alternative stellt die Radiofrequenzablation (RFA) dar, wobei die Therapieergebnisse allerdings weniger günstig sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms heute, wie in den sehr übersichtlichen Beiträgen dieses Hefts eindrücklich gezeigt, ein interdisziplinäres und stadienadaptiertes Therapievorgehen die Regel ist. Durch die Weiterentwicklung multimodaler interdiszi-

plinärer Therapieverfahren und die Integration neuer lokaler und systemischer Behandlungsmaßnahmen sollte dann eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei dieser weltweit weiterhin bedrohlichsten Tumorentität möglich sein.

Norbert Niederle

Für die Herausgeber des Schwerpunkthefts

Michael Bamberg

Für die Herausgeber

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. N. Niederle

Med. Klinik 3 (Onkologie, Hämatologie, Palliativmedizin, Spezielle Schmerztherapie),
Klinikum Leverkusen gGmbH
Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen
norbert.niederle@klinikum-lev.de

Hier steht eine Anzeige.