

## Redaktion

H.-P. Tony, Würzburg



A. Rubbert-Roth<sup>1</sup> · T. Zander<sup>1</sup> · C. Kneitz<sup>2</sup> · C. Baerwald<sup>3</sup> · H. Wirtz<sup>4</sup> · C. Witt<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln, Köln, Deutschland

<sup>2</sup> Südstadtklinikum Rostock, Rostock, Deutschland

<sup>3</sup> Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>4</sup> Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>5</sup> Arbeitsbereich Pneumologische Onkologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

# Lungenkarzinom und rheumatoide Arthritis

## Eine interdisziplinäre Herausforderung

### Lungenkarzinom

#### Epidemiologie und Pathologie

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Tumoren des Erwachsenen mit ca. 50.000 Neuerkrankungen/Jahr. Aufgrund der schlechten Prognose und der frühen Metastasierung ist das Lungenkarzinom mit 40.000 Todesfällen/Jahr auch die häufigste Krebstodesursache [2]. Als entscheidender Risikofaktor wird das Rauchen angesehen. Bei Frauen ist die Inzidenz aktuell noch ansteigend, während sie bei Männern schon den höchsten Punkt überschritten hat [21]. Histologisch werden das kleinzellige und das nichtkleinzellige Karzinom unterschieden, das Letztere wird weiter unterteilt in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome und großzellige Karzinome. Während die Subklassifikation über viele Jahre keine klinische Bedeutung hatte, spielt sie heute bei den vielen neuen Therapeutika eine immer wichtigere Rolle für die maßgeschneiderte Therapie [34]. Neben der rein histomorphologischen Einteilung des Lungenkarzinoms ist die molekulare Charakterisierung in den letzten Jahren zunehmend wichtiger geworden und das Lungenkarzinom in eine Vielzahl molekularer Subtypen unterteilt worden [18]. Sogenannte Treibermutationen, also onkogene genetische Veränderungen, wurden identifiziert wie die EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Mutationen oder die EML4-ALK (Fusi-

onsprotein, kodiert aus dem *EML4*-Gen und dem *ALK* [„anaplastic lymphoma kinase“-Gen]- oder die ROS1 (ROS-Protoonkogen 1)-Translokationen, die eine unmittelbare Bedeutung für die Prognose haben und v. a. eine spezialisierte und damit personalisierte Therapie ermöglichen. Hierdurch hat sich auch die klinische Entwicklung von einer empirischen Forschung hin zu einer gezielten Medikamentenentwicklung verändert [6].

#### » Das Lungenkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache

Heute stellen die molekular gut charakterisierten Subentitäten zwar einen noch relativ kleinen Anteil der Lungenkarzinome dar, deren klinischer Verlauf ist jedoch durch eine gezielte Behandlung günstiger. Durch die aktuelle Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren spielt in Zukunft auch die Expression von PDL1 („programmed death ligand“) und PD1 („programmed cell death protein 1 receptor“) auf Tumorzellen und Zellen des Mikromilieus eine Rolle.

Über das Rauchen hinaus sind strahleninduzierte oder durch Umweltbelastungen induzierte Lungenkarzinome von besonderem Interesse. Die Herabsetzung der Immunsurveillance durch Immunsuppressiva und verwandte Medikamente, z. B. nach Organtransplantation oder einer antirheumatischen Therapie im Rahmen einer Autoimmunerkrankung,

ist möglicherweise ein weiterer das Lungenkarzinom begünstigender Faktor. Derartige Risikomodelle stecken noch in den Kinderschuhen, haben jedoch Zukunftspotenzial. Begünstigende Faktoren sind bestehende chronische Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder die Lungenfibrose, bei denen ein Lungenkarzinom häufiger auftritt [12]. Diskutiert werden auch ein begünstigender Effekt durch Luftverschmutzung draußen (Feinstaub) und drinnen (z. B. Druckerstäube) und ein möglicher Einfluss durch den Klimawandel.

Die Frage nach der Bedeutung einer Immunsuppression bei antirheumatischer Behandlung und deren Einfluss auf die Karzinogenese eines Lungenkarzinoms ist nur ansatzweise zu beantworten, da entsprechende Daten bislang fehlen.

#### Früherkennung und Screening

Da über 50 % der Lungenkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose schon in einem nicht mehr operablen und daher palliativen Stadium sind, sind Früherkennung und Prävention von hoher Bedeutung. Bei Menschen mit hohem Risiko, insbesondere hoher Rauchbelastung, wurden Screeningmaßnahmen schon früher in großen Studien untersucht. Thoraxröntgen oder wiederholte Untersuchungen von Sputumproben auf zytologische Veränderungen – meist in jährlichen Intervallen – haben bisher nicht zu einer nach-

weisbaren Senkung der lungenkrebsbedingten Sterblichkeit geführt. Vor einigen Jahren wurde jedoch in definierten Hochrisikogruppen eine Studie begonnen, die das Screening mit dem Low-dose-CT des Thorax durchführte. Die so erreichten frühen Diagnosen führten tatsächlich in der selektierten Population zu einer Senkung der Mortalität von ca. 20 %. Diese NLST-Studie (National Lung Screening Trial) konnte ebenso wie eine weitere große Studie zum Low-dose-CT-Screening (PLCO: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) den Nutzen des Screenings beim Lungenkarzinom belegen [1, 15, 32]. Die Patienten der NLST-Studie wurden hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index, Familienanamnese eines Lungenkarzinoms, Raucheranamnese, Jahre seit Rauchstopp und Lungemphysemen analysiert, und es wurde eine Gruppierung in Quintilen vorgenommen. Die Worst-Case-Quintile hatte ein 5-Jahres-Risiko über 2 % für Tod durch Lungenkrebs, die Best-Case-Quintile dagegen ein Risiko von 0,15–0,55 %. Die Studienautoren empfehlen, nur die 3 am meisten gefährdeten Quintilen einem Lungenkrebscreening zuzuführen. Würde man das Screening auf jene 60 % der Personen mit dem höchsten Risiko begrenzen, würden 88 % derjenigen erfasst, die innerhalb von 5 Jahren an Lungenkrebs sterben würden.

In angloamerikanischen Ländern ist dieses CT-Screening bereits teilweise eine Kassenleistung, während in Deutschland noch die Bedenken bezüglich der falsch positiven Ergebnisse und der breiten Anwendbarkeit überwiegen.

## Behandlung

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms ist die Unterscheidung zwischen primär operablen Patienten und Patienten ohne kurative operative Therapie zunächst entscheidend. Patienten bis zum Stadium IIIA können operiert werden, vorausgesetzt, der Allgemeinzustand und die Lungenfunktion lassen dies zu [10]. Außer bei kleinen Tumoren (Stadium IA und evtl. IB) kann durch eine adjuvante Chemotherapie ein Überlebensvorteil erreicht werden [3]. In der adjuvanten Therapie haben neuere Medikamente wie

EGFR-Inhibitoren bisher keinen Vorteil gezeigt, wobei noch nicht alle Studien abgeschlossen sind [9].

Gut drei Viertel der Patienten zeigen jedoch ein Stadium IIIB oder IV mit Lymphknoten auf der Gegenseite im Mediastinum oder Fernmetastasen, sodass eine kurative Operation nicht mehr infrage kommt. Systemische Therapien verlängern die Überlebenszeit, können aber nur in sehr wenigen Fällen ein Langzeitüberleben oder eine Heilung erreichen. Die konventionelle Chemotherapie führt zu einer signifikanten Lebensverlängerung, jedoch liegt hiermit das mediane Überleben nur knapp über einem Jahr – selbst in der Kombination mit Angiogenese-Inhibitoren [24] oder neueren Chemotherapeutika [19]. Die Identifikation der EGFR-Mutationen und weiterer onkogener Veränderungen in Lungenkarzinomen wie der EML4-ALK-Translokation oder Translokation der Protoonkogen Tyrosin-Protein-Kinase (ROS1) hat die Behandlung des Lungenkarzinoms bei Patienten mit solchen Treibermutationen grundlegend geändert. Durch die zielgerichtete Behandlung EGFR-mutierter Lungenkarzinome mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, kommt es zu einer länger anhaltenden Remission und einer deutlichen Verlängerung des Überlebens [14, 22]. Ähnlich führt auch die spezifische Inhibition der ALK-Kinase in EML4-ALK-translozierten Lungenkarzinomen zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [30].

## » Die zielgerichtete Behandlung verlängert das Überleben bei Patienten mit Treibermutationen

Seit 2015 ist Nivolumab, ein Anti-PDL1-Antikörper, für die Therapie des Lungenkarzinoms (Plattenepithelkarzinom) zugelassen. Die Inhibition dieses Immuncheckpoints führt zu einer Ansprechrates von ca. 20 % und bei einigen Patienten auch zu anhaltenden Remissionen weit über 1 Jahr hinaus. Bisher wurde kein eindeutiger Marker gefunden, der hier den Therapieerfolg voraussagt [5].

Insgesamt hat sich die Therapie des Lungenkarzinoms in den letzten Jahren verändert. Das Überleben von einigen Patienten konnte relevant verlängert werden, sodass jetzt auch andere „Begleiterkrankungen“ eine wichtige Rolle spielen. Zudem haben die neuen Medikamente wie Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren auch neue Nebenwirkungen, die sich von denen der klassischen Chemotherapie unterscheiden und deren Kenntnis für alle Behandler wichtig ist.

Das Nebenwirkungspotenzial von Tyrosinkinase-Inhibitoren hängt von den eingesetzten Medikamenten ab. So hat jede Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren eigene Nebenwirkungen, teilweise sind Nebenwirkungen auch ähnlich. Bei der Behandlung des Lungenkarzinoms werden insbesondere Tyrosinkinase-Inhibitoren eingesetzt, die den EGF („epidermal growth factor“-)Rezeptor beeinflussen. Als Nebenwirkungen sind zunächst gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö und Stomatitis zu nennen, daneben akneiforme Hautreaktionen. Bei einem geringen Prozentsatz kommt es zu einer interstitiellen Lungenerkrankung, bei der es dann schwierig sein kann, die durch das Medikament induzierte Lungenerkrankung von einer evtl. im Rahmen einer rheumatischen Grunderkrankung auftretenden Lungenteilnahme zu unterscheiden. In Metaanalysen beobachtete man eine Inzidenz der interstitiellen Lungenerkrankung von 1,2 bzw. 1,6 %, wobei die Mortalitätsrate zwischen 13 und 22 % lag [7, 26]. Klinisch beginnt die interstitielle Lungenerkrankung mit den typischen Symptomen trockener Husten und Dyspnoe, während man radiologisch unterschiedliche Merkmale wie milchglasartige Trübungen, aber auch retikuläre Verdichtungen, teils Konsolidierungen und gelegentlich Bronchiektasen erkennen kann.

Die Checkpoint-Inhibitoren haben ein eigenes Nebenwirkungsprofil, bei dem ebenfalls eine Lungentoxizität beobachtet werden konnte. Neben Husten und Luftnot kam es bei 4 % der Patienten auch zu einer Pneumonitis, und es wurden einige wenige Todesfälle beschrieben [25, 33]. Auch wurden unter den Checkpoint-Inhibitoren Myalgien

und Arthralgien berichtet, ohne dass der genaue pathophysiologische Zusammenhang bekannt ist. Hier ist es von besonderem Interesse, dass der PD-1/PDL1-Signalweg bei autoimmunen Prozessen eine Rolle spielt und dieser Signalweg auch ein Ziel bei der Entwicklung neuer Therapien von Autoimmunerkrankungen darstellt. Von daher müssen weitere Studien abgewartet werden, um auf evtl. auftretende neue Nebenwirkungen und neue Therapieoptionen adäquat reagieren zu können. Bei der Therapie von schweren Nebenwirkungen unter Immuncheckpoint-Inhibitoren wie einer Pneumonitis wird die Therapie ausgesetzt, und hoch dosierte Steroide werden eingesetzt.

## Epidemiologie

### Lungenkrebs und rheumatoide Arthritis

In der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA) werden neben genetischen Faktoren insbesondere Umweltfaktoren diskutiert [13]. Dabei kann eine inflammatorische Reaktion der Atemwege – z. B. bei Nikotinabusus – als gemeinsamer Risikofaktor für die Entwicklung einer RA einerseits, aber auch für ein Malignom der Atemwege andererseits diskutiert werden. Die RA als entzündliche Systemerkrankung kann sich nicht nur an den Gelenken, sondern auch an der Lunge manifestieren. Ob die pulmonale Beteiligung bei der RA („interstitial lung disease“, ILD) ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms ist, ist derzeit ungeklärt. Studien an Nicht-RA-Patienten weisen außerdem darauf hin, dass nicht nur die lokale, sondern auch die systemische Inflammation als Risikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms angesehen werden muss. An mehr als 7000 Patienten der Rotterdam-Studie zeigte sich, dass ein erhöhtes CRP (> 3 mg/l) mit einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert war (im Vergleich zu Personen mit niedrigem CRP < 1 mg/l; HR 1,4, 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,1–1,7). Diese Assoziation war am stärksten für das Lungenkarzinom (HR 2,8; 95 % KI 1,6–4,9) [27].

Z Rheumatol 2016 · 75:47–53 DOI 10.1007/s00393-016-0043-0  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

A. Rubbert-Roth · T. Zander · C. Kneitz · C. Baerwald · H. Wirtz · C. Witt

### Lungenkarzinom und rheumatoide Arthritis. Eine interdisziplinäre Herausforderung

#### Zusammenfassung

Lungenkrebs ist eine häufige Erkrankung, die v. a. im höheren Alter auftritt. Die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung dieser Tumoren haben sich in den letzten 10 Jahren deutlich erweitert. Für bestimmte molekulare Subgruppen kann heute eine gezielte Therapie das Überleben der Patienten relevant verbessern. Aktuell finden Immuntherapeutika wie PDL1 („programmed death ligand“)/PD1 („programmed cell death protein 1 receptor“)-Antikörper Eingang in die Klinik, die bei einer Subgruppe von Patienten zu einem deutlich verlängerten Überleben führen können. Aufgrund der hohen Inzidenz des Lungenkarzinoms einerseits und von rheumatischen Erkrankungen andererseits treten diese Erkrankungen immer wieder auch gemeinsam auf und erfordern ein interdisziplinäres Management. Die Erfolge der verbesserten Therapie des Lungenkarzinoms führen dazu, dass auch die Behandlung von begleitenden Erkrankungen

wieder mehr in den Fokus rückt. Andererseits kann der Eingriff in das Immunsystem durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren zu neuen Herausforderungen bei gleichzeitig bestehenden Autoimmunerkrankungen führen. Die Möglichkeit eines effektiven Lungenkarzinomscreenings in der Zukunft stellt ebenfalls eine Verbesserung der Mortalität in Aussicht. Daher ergibt sich auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Frage nach einer optimalen Überwachung unter immunsuppressiver Therapie. Ziel dieses Reviews ist es, die Interaktion der beiden Erkrankungen Lungenkarzinom und rheumatoide Arthritis im Hinblick auf die aktuelle Datenlage zu diskutieren.

#### Schlüsselwörter

Biologika · Immuntherapeutika · Interdisziplinäres Management · Autoimmunerkrankung · Immunsuppression

### Lung cancer and rheumatoid arthritis. An interdisciplinary challenge

#### Abstract

Lung cancer is a frequently occurring disease, particularly in the elderly; however, within the last 10 years the pharmaceutical treatment of lung cancer has been significantly improved. Due to a better understanding of the pathophysiological events and the identification of molecular subgroups of lung tumors, new therapeutic drugs have been developed that significantly prolong survival of patients with the respective molecular pattern. In particular immunotherapeutic agents, such as programmed death-ligand 1 (PD-L1) and programmed death 1 (PD1) antibodies have shown promising clinical results in a subgroup of lung cancer patients. Due to the high incidence of both lung cancer and rheumatic diseases they often occur together, which necessitates an interdisciplinary management. The success of improved therapy of lung cancer has led to a greater

focus on the treatment of comorbidities; however, interventions into the immune system by immune checkpoint inhibitors can lead to new challenges when an autoimmune disease is simultaneously present. The possibility of an effective screening for lung cancer in the future also presents the prospect of an improvement in mortality, which raises the question of the optimal monitoring of patients with rheumatoid arthritis (RA) under immunosuppressive therapy. The aim of this review is to discuss the interaction between lung cancer and RA with respect to the currently available data.

#### Keywords

Biologics · Immunotherapy · Interdisciplinary management · Autoimmune disease · Immunosuppression

Es ist naheliegend anzunehmen, dass eine Immunsuppression das Auftreten von Malignomen – z. B. auch des Lungenkarzinoms – erhöhen kann. Ob dies eine unmittelbare Auswirkung einer beeinträchtigten Immunsurveillance ist oder indirekt bedingt ist durch die oft vermehrten respiratorischen Infekte unter Immunsuppression, muss aktuell offen bleiben.

Aus verschiedenen Registern liegen Inzidenzraten zur Häufigkeit von Lungenkarzinomen bei der RA vor, diese variieren von 0,09/100 Patientenjahre (95 % KI 0,04–0,18) im NOAR (Norfolk Arthritis-Register) bis zu 0,26/100 Patientenjahre (95 % KI 0,17–0,39) in der BC-Kohorte (British Columbia RA Cohort) [28]. Eine Metaanalyse identifizierte 12 Publikationen, die das Risiko für Lungenkarzinome bei RA-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung analysierten. Dabei zeigte sich, dass die standardisierte Inzidenzrate (SIR) für Lungenkarzinome mit 1,63 (95 % KI 1,43–1,87) signifikant erhöht war [29].

Aktuelle Daten aus dem schwedischen Register zeigen (basierend auf 3547 RA-Patienten und 5586 Kontrollen), dass das Risiko für Lungenkrebs bei den Nichtrauchern bzw. Exrauchern insbesondere bei den seropositiven Patienten erhöht ist (RR 2,4, 95 % KI 1,0–6,2,  $p = 0,05$ ) [8].

### Lungenkrebs bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Biologikatherapie

Eine aktuelle Auswertung des BSRBR (britisches Biologika-Register) zeigt, dass ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko von RA-Patienten für ein Lungenkarzinom (SIR 2,39) unter konventioneller DMARD-Therapie besteht [16].

Auch das dänische Register konnte bei RA-Patienten ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tumoren der Lunge nachweisen (SIR 1,67) [11]. Das Risiko von RA-Patienten unter Therapie mit einem Tumornekrosefaktor (TNF)-Blocker war hiermit vergleichbar (SIR 1,3) sodass man daraus schließen kann, dass eine Therapie mit TNF-Blockern das Risiko von RA-Patienten, an einem Karzi-

nom der Lunge zu erkranken, nicht steigert (SIR 0,78).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Mercer et al. [17], die die Daten des britischen Biologika-Registers (BSRBR) auswerteten. Das Risiko im Beobachtungszeitraum lag hier für alle untersuchten TNF-Blocker unter dem der Vergleichsgruppe von RA-Patienten, die nur mit konventionellen DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) behandelt worden waren. Eine wichtige Beobachtung der Autoren war, dass das Risiko, an einem Tumor zu erkranken, unter Therapie im Zeitverlauf nicht zunahm.

Die einzige größere Studie, die das wiederholte Auftreten von Tumoren unter Therapie mit Biologika untersucht, stammt aus dem deutschen Rabbit-Register [31]. Die Autoren erfassen insgesamt 3 Fälle rezidivierender Lungentumoren, jeweils einer unter Therapie mit Anti-TNF, Anakinra und konventioneller Therapie. Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine Aussage möglich, ob die Biologikatherapie das Rezidivrisiko erhöht hat.

Eine wichtige Frage ist, ob Tumoren, die unter einer Therapie mit TNF-Blockern auftreten, eine schlechtere Prognose haben. Hierzu wurden schwedische Registerdaten an 39 Patienten mit Lungenkrebs unter Therapie mit TNF-Blockern sowie 69 bei der als Kontrollgruppe dienenden Biologika-naiven RA-Population analysiert [20]. Die Untersuchung der Todesfälle erbrachte keinen Unterschied in beiden Gruppen [Hazard Ratio (HR) 1,0], wenngleich in der Biologikagruppe mehr Patienten in früheren Stadien diagnostiziert wurden. Die Autoren diskutieren, dass dies durch den häufigeren Einsatz von Röntgenaufnahmen des Thorax bei diesen Patienten bedingt sein könnte. Das relative Risiko zwischen den einzelnen TNF-Blockern (verglichen wurden Etanercept, Adalimumab und Infliximab) war ebenfalls vergleichbar.

Zu Rituximab, Abatacept und Tocilizumab liegen Daten zur Malignominzidenz insbesondere aus den Datenbanken der klinischen Studien und ihrer Langzeitverlängerungen vor. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass eine unauffällige Röntgenuntersuchung des Thorax und das Fehlen eines Malignoms in mindestens den letzten 5 Jahren in der Regel

Voraussetzung für die Teilnahme an einer klinischen Studie sind.

Insgesamt 4134 Patienten wurden innerhalb von 7 klinischen Studien mit Abatacept behandelt (8388 Beobachtungsjahre), die Inzidenz von Malignomen in dieser Kohorte wurde mit der Inzidenz bei mit DMARDs behandelten RA-Patienten ( $n = 41.529$ ) aus 5 Beobachtungskohorten verglichen [28]. Das Risiko eines Lungenkarzinoms unter Abatacept war dabei summarisch und unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht mit dem der Vergleichskohorte vergleichbar (SIR 1,07; 95 % KI 0,55–2,07).

Die Langzeitergebnisse des Rituximab-Studienprogrammes von über 11 Jahren wurden kürzlich publiziert [35]. In der Publikation findet sich nur der Hinweis, dass die alters- und geschlechtsadaptierten SIR für alle Malignome kein erhöhtes Risiko unter Rituximab zeigen. Dies gilt sowohl für den Vergleich mit der allgemeinen amerikanischen Bevölkerung (SEER-Datenbank) wie auch mit publizierten Daten zu RA-Kohorten.

In der Tocilizumab-Sicherheitsdatenbank wurden 4009 Patienten bis zu 5 Jahre beobachtet, insgesamt liegt eine Beobachtungsdauer von 16.120 Patientenjahren vor. Ein Abgleich der Daten erfolgte mit SEER und der Globocan-Datenbank. Insgesamt wurden 29 Lungenkarzinome unter Tocilizumab beobachtet. Damit zeigt sich insgesamt eine etwas erhöhte SIR von 2,02 (95 % KI 1,35–2,90) [23]. Im Gegensatz dazu zeigen aktuelle Daten aus dem japanischen Postmarketing-Register, basierend auf 5573 Patienten (von diesen wurden mehr als 80 % über 3 Jahre behandelt), keine Erhöhung des Lungenkarzinomrisikos im Vergleich zur allgemeinen japanischen Bevölkerung [36].

### Schlussfolgerung

Nahezu alle Daten zur Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit RA beziehen sich auf Kohorten unter Therapie mit konventionellen DMARDs. Dabei zeigt sich mehrheitlich ein erhöhtes Risiko für Malignome von Lunge und Bronchialsystem. Biologika können einerseits die systemische Entzündung inhibieren, sind

Hier steht eine Anzeige.



jedoch nicht selten assoziiert mit einer erhöhten Rate an Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege. Das Risiko für Malignome von Lungen und Bronchialsystem zeigt sich bei nahezu allen Biologika erhöht, entspricht jedoch dem Risiko von Patienten, die mit konventionellen DMARDs behandelt werden. Beachtet werden muss jedoch, dass Patienten üblicherweise eine Biologikatherapie nur bei initial unauffälligem Röntgenbild des Thorax erhalten. Zusammenfassend scheint die Schlussfolgerung zulässig, dass Biologika kein zusätzliches Risiko im Hinblick auf die Entwicklung eines Malignoms von Lunge und Bronchialsystem darstellen.

### Fazit für die Praxis

- Patienten mit RA weisen ein erhöhtes Risiko auf, an Lungenkrebs zu erkranken. Unter den Nicht- und Exrauchern scheinen dies insbesondere die seropositiven Patienten zu sein.
- Aufgrund der bislang vorliegenden Daten scheint das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, weder durch eine Therapie mit DMARDs noch durch die bislang untersuchten Biologika (überwiegend TNF-Blocker) anzusteigen.
- Die Frage, ob bei bekanntem Lungenkrebs das Risiko unter einer Therapie mit DMARDs oder Biologika erhöht ist, kann aufgrund fehlender Daten nicht sicher beantwortet werden. Die Entscheidung, wie diese Patienten bei aktiver RA zu behandeln sind, muss daher bis auf Weiteres im Einzelfall unter Berücksichtigung des Remissionsstatus des Tumorleidens, der Schwere und Aktivität der RA und der Komorbiditäten gemeinsam mit dem Patienten und dem behandelnden Onkologen getroffen werden.
- Daten zu anderen rheumatologischen Erkrankungen liegen nicht in einem Umfang vor, der eine Beurteilung zulassen würde.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. A. Rubbert-Roth**

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln  
Kerpenerstr. 62, 50924 Köln, Deutschland  
andrea.rubbert@uk-koeln.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Dieses Manuskript entstand auf Basis einer von Roche und Chugai unterstützten Arbeitsgruppe (Systemerkrankung RA), aber ohne jegliche Einflussnahme der Firmen auf das Ergebnis oder die Publikation. A. Rubbert-Roth erhielt Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Abbvie, BMS, Chugai, Roche, MSD, UCB, Pfizer, Boehringer, Novartis, Lilly. T. Zander erhielt Unterstützung im Rahmen von Advisory Boards von Merck, Boehringer, Lilly, Roche, Novartis, Amgen. C. Baerwald erhielt Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Abbvie, BMS, Chugai, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, UCB. C. Witt erhielt Honorare für Vorträge und Advisory Boards von MSD, Pfizer, Astra-Zeneca, GSK, Berlin-Chemie, Tesa, Freudenberg und BMS. C. Kneitz und H. Wirtz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, National Lung Screening Trial Research Team et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365(5):395–409
2. Becker N, Wahrendorf J (1998) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981–1990. Springer, Berlin Heidelberg New York. [www.krebsatlas.de](http://www.krebsatlas.de)
3. Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M et al (2012) Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13(3):247–255
4. Bos M, Gardizi M, Schildhaus HU, Heukamp LC, Geist T, Kaminsky B et al (2013) Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement after treatment with crizotinib. *Lung Cancer* 81(1):142–143
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinó L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373(2):123–135
6. Buettner R, Wolf J, Thomas RK (2013) Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment. *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 31(15):1858–1865
7. Burotto M et al (2015) Class act: safety comparison of approved tyrosine kinase inhibitors for non-

small-cell lung carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 14(1):97–110

8. Chatzidionysiou K et al (2015) Risk for lung cancer in RA and different RA phenotypes: results from a population based case-control study (abstract). *Arthritis Rheumatol* 67(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/risk-for-lung-cancer-in-ra-and-different-ra-phenotypes-results-from-a-population-based-case-control-study/>
9. Chuang JC, Neal JW, Niu X-M, Wakelee HA (2015) Adjuvant therapy for EGFR mutant and ALK positive NSCLC: current data and future prospects. *Lung Cancer* 90(1):1–7
10. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Krebsgesellschaft (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 64(Supplement 2):e1–e164. doi:10.1055/s-0029-1243837
11. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE et al (2013) Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides – a follow-up study from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 72(1):79–82
12. Hubbard R et al (2000) Lung cancer and cryogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 161:5–8
13. Karlson E et al (2010) Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:54–60
14. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362(25):2380–2388
15. Marcus MW, Raji OY, Field JK (2015) Lung cancer screening: identifying the high risk cohort. *J Thorac Dis* 7(Suppl 2):S156–S162. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.19
16. Mercer LK et al (2013) Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology* 52:91–98
17. Mercer LK et al (2015) Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74:1087–1093
18. Pao W, Girard N (2011) New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12(2):175–180
19. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL et al (2008) Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26(21):3552–3559
20. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J (2011) Anti-rheumatic therapy in Sweden study group. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheumatol* 63(7):1812–1822
21. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin
22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al (2012) Erlotinib versus

standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(3):239–246

23. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab (Manuscript submitted)
24. Sandler A, Gray R, Perry M, Brahmer J, Schiller J, Dowlati A et al (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355(24):2542–2550
25. Scherzling R (2014) Toxicity of checkpoint inhibitors. *Chin Clin Oncol* 3(3):31
26. Shi L et al (2014) Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 83(2):231–239
27. Siemes C et al (2006) C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene and cancer risk: the Rotterdam study. *J Clin Oncol* 24:5216–5222
28. Simon TA et al (2009) Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 68:1819–1826
29. Smitten AL et al (2008) A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10:1–8
30. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371(23):2167–2177
31. Strangfeld A et al (2010) Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 12:R5
32. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA (2015) Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 191(1):19–33
33. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC et al (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366(26):2443
34. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. IARC WHO Classification of Tumours, No 7
35. Van Vollenhoven R et al (2015) Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol* 42(10):1761–1766
36. Yamamoto K et al (2015) Longterm safety of tocilizumab: results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 42:1368–1375

## Die Zeitschrift für *Rheumatologie* dankt den Autoren der Rubrik CME – Zertifizierte Fortbildung 2015



Die Schriftleitung der *Zeitschrift für Rheumatologie* dankt den Autoren der Rubrik CME – Zertifizierte Fortbildung für ihre Unterstützung im Jahr 2015. Durch ihren Einsatz garantieren sie die hohe Qualität und klinische Relevanz der Rubrik in der Zeitschrift.

- Prof. Dr. M. Amling, Hamburg
- Dr. S. Anders, Bad Abbach
- PD Dr. F. Barvencik, Hamburg
- Dr. A. Benditz, Bad Abbach
- Dr. B. Craiovan, Bad Abbach
- Prof. Dr. D. Föll, Münster
- Prof. Dr. Dr. J. Grifka, Bad Abbach
- U. Drott, Frankfurt
- Dr. H. Haibel, Berlin
- Prof. Dr. G. Heers, Bad Abbach
- Dr. D. Holzinger, Münster
- Prof. Dr. G. Horneff, Sankt Augustin
- Dr. A. Huberman, Frankfurt
- Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim
- Dr. J. Matussek, Bad Abbach
- Prof. Dr. W.-J. Mayet, Sanderbusch
- Dr. B. Oppl, Wien
- Prof. Dr. J. Sieper, Berlin
- Dr. H.R. Springorum, Bad Abbach
- PD Dr. J. Zwerina, Wien