

Lungenkrebs – erste Erfolge in einem langen Kampf

PD Dr. med. Miklos Pless, Leiter des Tumorzentrums Winterthur

Gehalten am 2. Oktober 2009 anlässlich der Infowoche der Krebsliga des Kantons Zürich

Zusammenfassung von Stephanie Jungmichel

Das Rauchen verursacht jährlich 5 Millionen Tote. Im 20. Jahrhundert schätzt man die Anzahl der Toten auf 100 Millionen und für das 21. Jahrhundert rechnet man sogar mit 1 Milliarde Toter.

Die Ergebnisse jahrzehntelanger, amerikanischer Studien zeigen, dass sich die Anzahl der durch Lungenkrebs verursachten Todesfälle bei Männern zwischen 1960 und 1996 im Gegensatz zu den meisten anderen Krebsarten nahezu verdoppelt hat, auch wenn seither wieder ein leichter Rückgang verzeichnet werden konnte. Bei Frauen hat sich die Todesrate in diesem Zeitraum sogar verdreifacht, wohingegen das Auftreten anderer Krebsarten wie Gebärmutter- und Dickdarmkrebs zurückgegangen ist.

Inzwischen stellt Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern (nach Prostatakrebs) wie auch bei Frauen (nach Brustkrebs) dar, die in der Regel aber später erkranken als Männer. Unter allen Krebserkrankungen weist Lungenkrebs jedoch die höchste Sterblichkeitsrate auf.

Für das Rauchen ist sowohl aus epidemiologischer als auch aus molekularer Sicht bewiesen, dass es Krebs hervorrufen kann. Im Tabak befinden sich über 40 Stoffe, die, wenn sie verbrennen, krebserzeugend sind. Das relative Risiko an Lungenkrebs zu erkranken ist 11x höher, je früher, je mehr und je länger man geraucht hat und je tiefer man dabei eingeatmet hat. Eine Studie hat sogar gezeigt, dass Männer, die nicht rauchen, prinzipiell die gleiche Lebenserwartung haben wie Frauen.

Warum passiert "nichts"?

Lungenkrebs ist immer noch ein Tabu-Thema. In der Bevölkerung sind einige verheerende Vorurteile verbreitet, die kranke Raucher häufig als schwache, dumme und schlechte Menschen einstufen. Daraus resultiert, dass Patienten unter Schuldgefühlen leiden, sich aus der Gesellschaft zurückziehen oder auch Aggressionen entwickeln. Durch das fehlende Verständnis existiert auch keine Lobby und es werden kaum Forschungsgelder bereitgestellt. Demzufolge musste dieser Forschungsbereich in den letzten 15 Jahren den geringsten Fortschritt verzeichnen. Dies stellt natürlich auch ein Problem für Patienten dar, die nicht geraucht haben, und auf diese Weise stigmatisiert werden.

Was kann ich tun?

Das „Forum Lungenkrebs“, das 2003 gegründet wurde, ist die erste Selbsthilfegruppe für Lungenkrebspatienten in der Schweiz und bietet als eine der wenigen in Europa Unterstützung für Betroffene an.

Für Raucher besteht aber auch jederzeit die Möglichkeit zur Sekundärprophylaxe, d.h. je früher man mit dem Rauchen aufhört, desto geringer der Einfluss auf die Lebenserwartung. Wenn man z.B. als Frau weniger als 20 Zigaretten pro Tag konsumiert hat, reduziert sich nach 16 Jahren Rauchabstinenz das Lungenkrebsrisiko vom 10-fachen auf das 1.6-fache im Vergleich zu Nichtrauchern, bei höherem Zigarettenkonsum vom 20-fachen auf das 4-fache.

Wie stellt man eine Erkrankung fest?

Leider gibt es keine frühen Anzeichen für Lungenkrebs, da die Symptome in der Regel erst sehr spät auftreten und selbst dann unspezifisch sein können. Anzeichen für eine bereits fort-

geschrittene Erkrankung sind Atemnot, Husten, Appetitsverlust, Bluthusten und durch Ableger verursachte Schmerzen.

Bei einem auffälligen Befund nach dem Thoraxröntgen muss der Arzt einen Abgleich machen. Dabei wird die genaue Art der Krebserkrankung durch eine Gewebediagnose bestimmt sowie der Grad der Ausdehnung. Für die Therapie, die wenn immer möglich auf Heilung, sonst aber auf Linderung ausgerichtet wird, spielt ausserdem der Zustand des Patienten eine Rolle, ob er z.B. an anderen Erkrankungen leidet.

Diagnose des Tumortyps und dessen Ausbreitung

Zur Diagnosesicherung wird eine Bronchoskopie oder Gewebe-Entnahme durchgeführt. Lungenkrebs unterteilt man in zwei verschiedene Typen, die eine unterschiedliche Biologie aufweisen:

- **Nicht-Kleinzeller (NSCLC)** nennt man die Gruppe der Adeno- und Plattenepithelkarzinome. Sie machen bis zu 85% aller Lungenkrebs aus und werden, wenn immer möglich, mit dem Ziel einer Heilung operiert.
- Beim **Kleinzeller (SCLC)**, von dem circa 15% der Patienten betroffen sind, ist eine Operation weniger sinnvoll, da dieser Tumortyp sehr schnell metastasiert. Eine Heilung ist beim Kleinzeller sehr schwierig zu erzielen, meist durch eine Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung.

Um das Ausmass der Krankheit festzustellen, wird ein sogenanntes Staging vorgenommen, was die Einordnung des Tumors hinsichtlich Therapieoptionen und -ziel ermöglicht. Darüber Aufschluss geben können eine Computertomographie (CT), die besonders für Lunge, Lymphknoten, Leber und Nebennieren geeignet ist, oder ein Magnetresonanz-Imaging (MRI), mit dem speziell der Schädel untersucht werden kann. Relativ neu ist die PET-Analyse, die biologisch aktive Tumorherde anzeigt und, noch sensitiver als ein CT, den Befall von Lymphknoten erkennen kann. Eine Weiterentwicklung stellt die Kombination des PET mit einem CT dar, so dass ein anatomisch sehr genauer und biologisch relevanter Befund gemacht werden kann.

In 70% der Fälle wird für den nicht-kleinzelligen Lungenkrebs schon ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium III und IV) diagnostiziert. Es konnten aber dennoch Therapiefortschritte in den letzten Jahren verzeichnet werden. So ist man von dem veralteten Konzept abgekommen, Chirurg, Radiotherapeut und Onkologe ja nach Behandlungserfolg erst nacheinander in Anspruch zu nehmen. Heute arbeiten die verschiedenen Kräfte, inklusive Psychologen, von Anfang an zusammen, um die optimale Therapie und Betreuung des Patienten sicherzustellen.

Therapiemöglichkeiten

Bei einem **operablen Tumor** werden standardmässig Lungenlappen zusammen mit den benachbarten Lymphknoten entfernt. Seit 2004 führt man nach diesem chirurgischen Eingriff eine Chemotherapie durch und konnte dadurch die Heilungschancen um weitere 12% verbessern. Insgesamt liegen die Heilungschancen für solch einen Tumor bei 70-80%.

Wenn bei einem **operablen Tumor die gleichseitigen Lymphknoten** im Gekröse **befallen** sind, ist die Prognose viel ernster. In der Schweiz werden in diesem Fall standardmässig zuerst eine Chemotherapie und im Anschluss daran eine Operation zur Entfernung des Lungenflügels durchgeführt, womit eine Heilung für rund 30% der Patienten erzielt werden kann. Aktuelle Studien untersuchen, ob die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung vor einer Operation die Heilungschancen noch verbessern.

Ein **inoperabler, lokaler Tumor** weist den Befall der gegenseitigen Lymphknoten des Gekröses auf. Hierbei wird in der Regel eine Chemotherapie mit einer Bestrahlung kombiniert, wobei eine Heilung in 15-20% der Fälle erzielt wird. Kürzlich konnte eine schweizerische Studie zeigen, dass bei ausgewählten Patienten eine Kombination von Chemotherapie, Bestrahlung und Operation die Ergebnisse deutlich verbessern kann.

Für einen **Lungenkrebs mit Ablegern** ist leider keine Heilung möglich. Palliation stellt hier das Hauptziel der Behandlung dar und beinhaltet die Verhinderung von Symptomen (Atemnot und Schmerzen), die Erhaltung der Lebensqualität sowie eine Verlängerung der Lebenszeit. Dabei erhält der Patient in der Regel eine Chemotherapie. Erst 1995 hat man damit angefangen, nicht heilbare Lungenkrebs-Patienten zu behandeln und konnte damals die Lebenszeit um 2 Monate verlängern. Dabei stellte sich die Frage, ob diese 2 lebensverlängernden Monate nicht auf Kosten der Lebensqualität gehen. Es hat sich aber herausgestellt, dass mit einer Chemotherapie die Lebensqualität sogar verbessert werden kann, da die Beschwerden, die der Tumor direkt hervorruft, Atemnot und Schmerzen, damit behandelt werden können. In der Zwischenzeit gab es einige Fortschritte in der Entwicklung neuer Chemotherapeutika (Vinorelbine, Gemcitabine, Taxane, Pemetrexed) und in der Behandlungsart. Während man früher nach einer Pause erst wieder mit der Chemotherapie begonnen hat, wenn der Tumor erneut gewachsen ist, so beginnt man heute viel früher mit einer Behandlung, und konnte dadurch eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenszeit um 5 Monate erreichen.

Fortschritte in der gezielten Tumorthherapie

Heutzutage besteht die Möglichkeit, eine Chemotherapie zu umgehen und eine gezielte Tumorthherapie z.B. mit Tarceva® (Erlotinib) durchzuführen. Tarceva ist ein selektiver Hemmer der Tyrosinkinase des EGFR (epidermal growth factor receptor), eines Rezeptors in der Membran, der in 70% aller Nicht-Kleinzeller vorkommt. Als Nebenwirkungen können aber Hautausschlag und Durchfall auftreten. Es zeigte sich, dass gerade Nichtraucher auf eine Therapie mit Tarceva sehr gut ansprechen. Bei weiteren Untersuchungen stellte man fest, dass dieser Beobachtung eine genetische Mutation im EGFR zugrunde liegt, die zu einer ständigen Aktivierung des Rezeptors führt. Demzufolge sprechen derartige Patienten besonders gut auf eine Hemmung an und deren Lebenszeit kann inzwischen sogar um zwei Jahre verlängert werden. Allerdings tritt diese Mutation relativ selten auf und betrifft nur 10% aller NSCLC Patienten, typischerweise Nichtraucher, Frauen, Patienten aus Asien und mit Adenokarzinom.

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Hemmung der Blutversorgung des Tumors dar. Da auch ein Tumor auf die Versorgung mit Nährstoffen angewiesen ist, regt er ab einer bestimmten Grösse das Wachstum von Blutgefässen an, wozu er den VEGF-Rezeptor benötigt. In diesem Fall hat sich Avastin™ (Bevacizumab), ein Antikörper, als wirksames Medikament erwiesen, das das Wachstumshormon für die Gefässe (VEGF) blockiert und relativ selten zu Nebenwirkungen führt. Eine Schweizer Studie hat kürzlich gezeigt, dass der kombinierte Einsatz von Erlotinib und Bevacizumab bei einer Erst-Therapie von metastasiertem NSCLC möglich ist, um eine Chemotherapie freie Behandlung zu ermöglichen. Erst bei weiterem Tumorwachstum wurde in dieser Studie dann die Chemotherapie in Betracht gezogen.

Neueste Forschungsstudien haben eine bislang unbekannte Mutation für EML4-ALK gefunden, die in 4% aller Patienten vorzukommen scheint, vor allem Männer und Nichtraucher betrifft, die keine EGFR Mutation aufweisen. Es gibt bereits Medikamente, die gegen diese Mutation in klinischen Studien getestet werden, sehr aktiv sind und gute Ergebnisse erzielen. Derartige Ergebnisse lassen auf die Entwicklung weiterer spezifischer Lungenkrebs-Medikamente hoffen.

Zusammenfassung

Lungenkrebs stellt eine der häufigsten und gefährlichsten Krebserkrankungen dar. Rauchentwöhnung ist immer noch die kostenwirksamste Massnahme dagegen. Es hat sich erwiesen, dass eine interdisziplinäre Betreuung essentiell ist und einer Patientenlobby bedarf. Fortschritte in der Behandlung dieser Krebsart in operablen und palliativen Stadien sind zwar langsam, aber stetig. In den letzten Jahren konnten mit Hilfe molekularer Therapien spektakuläre Erfolge in Untergruppen von Lungenkrebspatienten erzielt werden, dennoch sind weitere Studien dringend nötig!