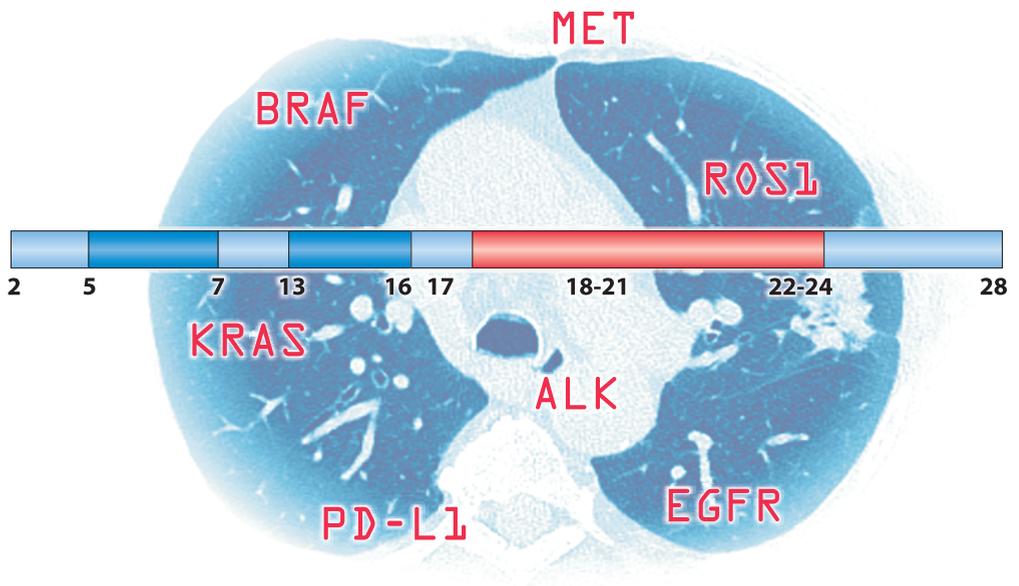


Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms und des malignen Pleuramesothelioms

6. Auflage

Prof. Dr. Wolfgang Schütte
Dr. Miriam Möller

unter Mitarbeit von
Dr. Sylvia Gütz
Priv.-Doz. Dr. Marcus Krüger
Prof. Dr. Dirk Vordermark



Diagnostik und Therapie des Lungen- karzinoms und des malignen Pleura- mesothelioms



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Schütte, Wolfgang:

Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms und des malignen Pleuramesothelioms/Wolfgang Schütte und Miriam Möller.-

6. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2021

ISBN 978-3-8374-5612-7

© 2004, 2021 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma Roche Pharma AG für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnte.

Vorwort zur 6. Auflage

In der letzten Dekade hat sich die Situation für Patienten mit Lungenkrebs revolutionär verändert. Neue Therapiemöglichkeiten beim nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Lungenkrebs haben in vielen Fällen erstaunliche Fortschritte für die Patienten erbracht. In allen Stadien haben sich die Konzepte verändert, weshalb auch die Diagnostik in Bezug auf die Stadiendefinition sowie auf die molekularen Marker eine größere Bedeutung erlangt hat.

Erste Anfänge einer zielgerichteten Therapie haben sich schon seit der Jahrtausendwende gezeigt, der ganz große Durchbruch ist aber im letzten Jahrzehnt gelungen. Die Dynamik war so groß, dass ein Lungenkarzinombüchlein schon beim Druck wieder veraltet gewesen wäre. Jetzt ist möglicherweise eine gewisse Plateaubildung eingetreten, so dass das Buch "Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms und des malignen Pleuramesothelioms" weiterentwickelt werden konnte. Es fußt sehr stark auf den Vorgängerbüchern, die gemeinsam mit meinem Kollegen und Freund, Dr. med. Thomas Blankenburg, geschrieben wurden, ist aber inhaltlich entsprechend der neuen Situation völlig überarbeitet. Wir hoffen, damit für die ausgesprochen komplexe Situation in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Lungenkrebs allen einen Leitfaden zu geben und die vielen neuen Entwicklungen entsprechend eingeordnet zu haben.

Möge es allen Behandlern eine Hilfe sein, den Patienten mit Lungenkrebs die bestmöglichen Ergebnisse zukommen zu lassen.

Halle, im Mai 2021

*Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte
Dr. med. Miriam Möller*

Geleitwort zur 1. Auflage

Trotz der Informationsflut, welche heute in Büchern und Zeitschriften, auch auf Kongressen zum Thema "Lungenkrebs" angeboten wird, gibt es gute Gründe für eine zusammenfassende Darstellung moderner diagnostischer und therapeutischer Konzepte für die Praxis. Es sind im letzten Jahrzehnt diagnostische und therapeutische Verfahren in rasantem Tempo ausgebaut worden, um einerseits dem Patienten ein maßgeschneidertes Repertoire der Behandlung angedeihen zu lassen, andererseits Kranke mit einer ungünstigeren Ausgangssituation vor unnötigen Maßnahmen zu bewahren. Die moderne multimodale Therapie erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pneumologen, Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen und anderen medizinischen Fachrichtungen. Organisatorische Grundlage sollte die interdisziplinäre Tumorkonferenz für Therapiestrategieentscheidung und Behandlungsbeurteilung sein. Andererseits müssen nicht spezialisierte Praktiker wie Hausärzte oder Kollegen in "peripheren" Krankenhäusern eine übersichtliche Darstellung derzeitiger Konzepte zur Hand haben, um Lungenkrebspatienten sachgerecht zu behandeln oder weiterlenken zu können.

Die Autoren verfügen über langjährige eigene Erfahrungen mit interdisziplinären Thoraxkonferenzen am Tumorzentrum Halle. Eingeflossen sind aber auch Erfahrungen aus einer mehrjährigen Feldstudie zur Evaluierung der Qualität der onkologischen Versorgung von Patienten mit Bronchialkarzinom (HALLUCA-Studie) im Auftrage des Bundesgesundheitsministeriums, welche Unikliniken, außeruniversitäre Einrichtungen sowie niedergelassene Kollegen erfasste und deren Daten im klinisch epidemiologischen Krebsregister des Tumorzentrums Halle zusammenführte. Insofern sind die dargestellten Konzepte auch als Basis eines qualitätssichernden Managements zu empfehlen.

Ich wünsche dem praxisorientierten Büchlein eine weite Verbreitung zur Gestaltung einer modernen kosteneffektiven Diagnostik und Therapie bei den uns anvertrauten Kranken mit Lungenkrebs.

Halle, im Januar 2004

*Prof. Dr. Heinz Neef
ehem. Leiter der Sektion Thoraxchirurgie
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg*

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. Wolfgang Schütte
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Martha-Maria Halle Dölau
Röntgenstraße 1
06120 Halle/Saale
E-mail: wolfgang.schuette@martha-maria.de

Dr. Miriam Möller
Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Martha-Maria Halle Dölau
Röntgenstraße 1
06120 Halle/Saale

Autoren

Dr. Sylvia Gütz
Chefärztin der Klinik für Innere Medizin I
St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig
Nikolai-Rumjanzew-Straße 100
04129 Leipzig

Priv.-Doz. Dr. Marcus Krüger
Chefarzt der Klinik für Thoraxchirurgie
Krankenhaus Martha-Maria Halle Dölau
Röntgenstraße 1
06120 Halle/Saale

Prof. Dr. Dirk Vordermark
Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle/Saale

Mitherausgeber und -autor der 1. bis 5. Auflage

Dr. Thomas Blankenburg
Chefarzt der Klinik für Pneumologie und Kardiologie
Ev. Diakonissenkrankenhaus gemeinnützige GmbH
Georg-Schwarz-Straße 49
04177 Leipzig

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	12
2.	Epidemiologie des Lungenkarzinoms	13
3.	Ätiologie, Biologie, Pathogenese und Histopathologie des Lungenkarzinoms	14
3.1.	Ätiologie	14
3.2.	Pathogenese	15
3.3.	Biologie	16
3.4.	Histopathologie	17
3.4.1.	Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC)	18
3.4.2.	Neuroendokrine Karzinome	18
4.	Früherkennung und Klinik des Lungenkarzinoms	20
4.1.	Prognose	20
4.2.	Früherkennung	20
4.3.	Symptomatik	22
4.4.	Metastasierungsverhalten	22
5.	Diagnostik des Lungenkarzinoms	24
5.1.	Morphologische Diagnosesicherung	24
5.1.1.	Untersuchungsverfahren	24
5.1.2.	Vorgehen bei fehlender histologischer Sicherung	26
5.2.	Tumorstadiendiagnostik/TNM	28
5.2.1.	TNM und Tumorstadium	28
5.2.2.	Prognostische Bedeutung des TNM und der Tumorstadieneinteilung	29
5.2.3.	Diagnostisches Vorgehen/Routine	31
5.2.4.	Algorithmus der Stagingdiagnostik	32
5.2.5.	Verlaufsbeurteilung/Nachsorge	34
5.3.	Wertigkeit weiterführender diagnostischer Verfahren	35
5.3.1.	Weiterführende diagnostische Verfahren hinsichtlich T-Deskriptor	35
5.3.2.	Weiterführende diagnostische Verfahren hinsichtlich N-Deskriptor	37
5.3.3.	Weiterführende diagnostische Verfahren hinsichtlich M-Deskriptor	39
5.4.	Molekulare Diagnostik beim Lungenkarzinom	41
5.4.1.	Einleitung	41
5.4.2.	EGF-Rezeptor	42
5.4.3.	EML4-ALK	44
5.4.4.	ROS-1	44
5.4.5.	BRAF-V600E	44
5.4.6.	NTRK	44
5.4.7.	MET-Alterationen	45
5.4.8.	FGFR1-4	45
5.4.9.	HER2	45

5.4.10.	RET	45
5.4.11.	K-RAS	45
5.4.12.	Weitere Marker der Resistenz	46
5.4.13.	Methoden der molekularen Testung	46
5.5.	Immunstatus	47
5.5.1.	Krebs-Immunzell-Zyklus	47
5.5.2.	PD-L1	48
5.5.3.	CTLA-4	49
5.5.4.	TMB	49
6.	Die Operation in der Primärtherapie des Lungenkarzinoms	52
6.1.	Zur Bedeutung der Operation in der Primärtherapie des Lungenkarzinoms	52
6.2.	Voraussetzungen für die onkologische Operation des Lungenkarzinoms	52
6.3.	Die Abschätzung der funktionellen Operabilität	53
6.4.	Die onkologische Operation des Lungenkarzinoms	54
6.4.1.	Anatomische Lungenresektion (Lobektomie, Segmentresektion, Pneumonektomie)	54
6.4.2.	Lymphadenektomie	56
6.5.	Lungenparenchym sparende Operation	56
6.5.1.	Broncho- und/oder angioplastische Operationen (u.a. Vermeidung von Pneumonektomien)	57
6.5.2.	Anatomische Lungensegmentresektionen	57
6.6.	Minimalinvasive anatomische Lungenresektionen im Rahmen der Lungenkarzinomchirurgie	58
6.6.1.	Videosassitierte anatomische Lungenresektionen (VATS-Lobektomie)	58
6.6.2.	Roboter-assitierte anatomische Lungenresektionen (RATS-Lobektomie)	59
6.7.	Zusammenfassung und Ausblick	61
7.	Strahlentherapie des Lungenkarzinoms	64
7.1.	Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	64
7.1.1.	Stereotaktische Strahlentherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Frühstadium	64
7.1.2.	Strahlentherapie und Radio-Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im lokoregionär fortgeschrittenen Stadium	65
7.1.3.	Strahlentherapie und Radio-Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im fernmetastasiertem Stadium inklusive Oligometastasierung	67
7.2.	Strahlentherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)	68
7.2.1.	Strahlentherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) im Stadium <i>Limited Disease</i>	68
7.2.2.	Strahlentherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) im Stadium <i>Extensive Disease</i>	68
8.	Prinzipien der systemischen Therapie	72
8.1.	Chemotherapie und Antiangiogenese	72
8.2.	Immuntherapie	75
8.2.1.	Überblick	75
8.2.2.	Nebenwirkungen	75
8.2.3.	Weitere Marker	77
8.2.4.	Dauer der Immuntherapie	78
8.3.	Targettherapeutika bei Treiberalterationen	79
8.3.1.	EGFR-Inhibitoren	79
8.3.2.	ALK- und ROS-1-Inhibitoren	79

8.3.3.	BRAF- und MEK-Inhibition	80
8.3.4.	NTRK-Inhibitoren	80
8.3.5.	RET-Inhibitoren	80
8.4.	Aspekte der Indikationsstellung der systemischen Therapie bei Patienten mit Lungenkarzinom.....	80
8.5.	Therapieschemata beim NSCLC	83
8.5.1.	Neoadjuvante und adjuvante Therapieprotokolle	83
8.5.2.	Protokolle der systemischen Therapien im Stadium III	83
8.5.3.	<i>First-line</i> -Therapie-Protokolle	83
8.5.4.	<i>Second-line</i> -Therapie-Protokolle	84
8.5.5.	Protokolle der Targettherapien	85
8.6.	Therapieschemata beim SCLC	86
8.6.1.	Adjuvante Therapieprotokolle	86
8.6.2.	<i>First-line</i> -Therapie-Protokolle	86
8.6.3.	<i>Second-line</i> -Therapie-Protokolle	87
9.	NSCLC: Therapie im Stadium I, II und IIIA (operabel)	89
9.1.	Therapie im Stadium I	89
9.1.1.	Therapie im Stadium IA	89
9.1.2.	Therapie im Stadium IB	89
9.2.	Therapie im Stadium II	89
9.3.	Therapie im Stadium IIIA (operabel)	90
9.4.	Weitere Studien	92
10.	NSCLC: Therapie im Stadium IIIA (inoperabel), IIIB und IIIC	94
11.	NSCLC: Oligometastasierung	96
12.	NSCLC Stadium IV: Systemische Therapie beim Plattenepithelkarzinom	98
12.1.	Einleitung	98
12.2.	PD-L1-Expression $\geq 50\%$	98
12.3.	Therapie unabhängig der PD-L1-Expression	100
12.4.	Alleinige Chemotherapie	103
12.5.	<i>Second-line</i> -Therapie	104
12.5.1.	Immuntherapie	104
12.5.2.	Chemotherapie (plus Antiangiogenese)	104
12.5.3.	Targettherapie	104
12.5.4.	<i>Third-line</i> und spätere Therapielinien	105
13.	NSCLC Stadium IV: Systemische Therapie bei Nicht-Plattenepithelkarzinom	107
13.1.	Mit Treiberalteration	107
13.1.1.	EGFR-Mutation	107
13.1.2.	ALK-Translokation	112
13.1.3.	ROS1-Translokation	116
13.1.4.	BRAF-Mutation	116

13.1.5.	NTRK-Genfusion	116
13.1.6.	MET-Alterationen	117
13.1.7.	KRAS-Mutation	117
13.1.8.	RET-Genfusion	117
13.2.	Ohne Treiberalteration.	117
13.2.1.	PD-L1-Expression $\geq 50\%$	117
13.2.2.	Therapie unabhängig der PD-L1-Expression	118
13.2.3.	Alleinige Chemotherapie	121
13.2.4.	<i>Second-line</i> -Therapie	122
13.2.5.	<i>Third-line</i> und spätere Therapielinien	123
14.	Kleinzelliges Lungenkarzinom –Therapie	125
14.1.	Stadieneinteilung	125
14.2.	<i>Very Limited Disease</i>	125
14.3.	<i>Limited Disease</i>	125
14.4.	<i>Extensive Disease</i>	126
14.4.1.	<i>First-line</i> -Therapie	126
14.4.2.	<i>Second-line</i> -Therapie	129
14.4.3.	<i>Third-line</i> -Therapie	129
14.4.4.	Lokale Therapiemaßnahmen	130
15.	Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Lungenkarzinom	132
15.1.	Betrachtungen zum Konzept "Lebensqualität"	132
15.2.	Lebensqualitätsmessung	132
15.2.1.	Methodische Betrachtungen	132
15.2.2.	Lebensqualitätsmessung in der klinischen Forschung	133
15.2.3.	Lebensqualitätsmessung in der täglichen Routine	135
16.	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des malignen Pleuramesothelioms	136
16.1.	Epidemiologie und Ätiologie	136
16.2.	Pathogenese	137
16.3.	Histologie	137
17.	Klinik, Diagnostik und Stadieneinteilung des malignen Pleuramesothelioms	138
17.1.	Klinik	138
17.2.	Diagnostik	138
17.3.	Röntgendiagnostische Untersuchungsverfahren	138
17.3.1.	Invasive diagnostische Verfahren	139
17.3.2.	Weitergehende diagnostische Verfahren	140
17.4.	Stadieneinteilung	141
18.	Stadienabhängige Therapie des malignen Pleuramesothelioms	142
18.1.	Vorbetrachtungen	142
18.2.	Therapiemodalitäten beim malignen Pleuramesotheliom	142

18.3.	Stadienabhängige Therapieformen beim malignen Pleuramesotheliom	146
18.3.1.	Therapie im Stadium I und II	146
18.3.2.	Therapie im Stadium III	147
18.3.3.	Therapie der nicht operablen Patienten im Stadium I bis III und im Stadium IV	147
18.4.	Therapieprotokolle	147
19.	Interventionelle und symptomorientierte Therapieverfahren als Palliativansatz	150
19.1.	Tracheale bzw. bronchiale Stenosen	150
19.1.1.	Lasertherapie	151
19.1.2.	Afterloadingtherapie	152
19.1.3.	Stentimplantation	152
19.2.	Hirnmetastasen	152
19.3.	Obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom)	153
19.4.	Pleuraerguss	153
19.5.	Knochenmetastasen	154
20.	Abkürzungsverzeichnis	155
	Index	157

1. Einleitung

Wir befinden uns mitten in einer Revolution in der Therapie des Lungenkarzinoms. Vor allem die neuen Immun- und Targettherapien und auch die Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Therapiekomponenten haben in den letzten Jahren das Spektrum der medikamentösen Therapie des Lungenkarzinoms erweitert.

Auch in anderen Feldern wurden große Fortschritte erzielt. Sei es im Rahmen der Früherkennung, wo schon bald ein *Low-dose*-CT-Screening für die Risikopatienten etabliert werden wird, oder im Rahmen der molekularen Diagnostik mit der Identifizierung einer Vielzahl von Targets, die mit Tyrosinkinase-Inhibitoren gezielt behandelt werden können.

Die Therapie des Lungenkarzinoms geht immer weiter in Richtung einer personalisierten Tumorthherapie, die auf jeden einzelnen Patienten speziell zugeschnitten ist. Viele Studien zu neuen Medikamenten oder neuen Markern laufen. Umso wichtiger ist es, bei der Vielzahl der neu zugelassenen Substanzen und Möglichkeiten den Überblick zu behalten. Jeder Patient sollte daher, wenn möglich, in einem Lungenkrebszentrum mit Therapieentscheidung in einem interdisziplinären Tumorboard behandelt werden.

Ein spezielles Patientenkollektiv stellen in dieser Zeit Patienten mit einer Oligometastasierung dar. In diesem Fall ist es erstmals so, dass für Patienten in einem Stadium IV eine Kuration anstatt einer Palliation das angestrebte Ziel darstellt. Dies ist mit Hilfe einer multidisziplinären Therapie möglich, welche als Grundsäule die systemische Therapie hat sowie die Operation und die Strahlentherapie als weitere Säulen.

Auch für Patienten mit multiplen Metastasen kann in nicht unrelevanter Prozentzahl ein Langzeitüberleben erreicht werden, sei es mit einer Immuntherapie oder mit einer Targettherapie. Für Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand gibt es Möglichkeiten einer Behandlung ohne eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Mono-Immuntherapie anstelle einer Chemotherapie. So sind deutlich mehr Patienten "therapierbar" als noch vor 10 Jahren.

In dieser Auflage werden die aktuellen wissenschaftlichen Forschungsergebnisse im Kontext des etablierten Wissens sowie der aktuellen Leitlinien bewertet. Wir möchten mit dieser aktuellen Zusammenfassung eine Orientierung für die Betreuung von Patienten mit bronchopulmonalen Tumoren geben und die häufigen Fragen der täglichen Routine überwiegend studienorientiert zu beantworten versuchen.

2. Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Lungenkarzinome gehören in Deutschland zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Bei Männern sind sie die zweithäufigsten und bei Frauen die dritthäufigsten Krebserkrankungen. Weltweit und in Deutschland ist das Lungenkarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache.

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten erkrankten im Jahr 2016 etwa 21.500 Frauen und 36.000 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge.

■ Inzidenz

Seit den 1980er Jahren steigt die Inzidenz bei Männern nur noch langsam, während sie bei Frauen eine starke Progredienz zeigt. Dies führen Experten vor allem darauf zurück, dass die Anzahl der Frauen, die rauchen, bis Anfang des Jahres 2000 kontinuierlich anstieg, während der Raucheranteil der Männer schon über längere Zeit deutlich zurück geht. Der Anteil der rauchenden Männer war allerdings schon immer deutlich höher als der Anteil der Frauen. In den letzten Jahren ist der Raucheranteil in der Bevölkerung bei beiden Geschlechtern erfreulicherweise kontinuierlich gesunken. Experten vermuten trotzdem eine weitere Steigerung der Inzidenz des Lungenkarzinoms bis mindestens 2020, da das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, mit dem Alter deutlich steigt und die Bevölkerung in Deutschland immer älter wird.

■ 5-Jahres-Überlebensrate

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Männern etwa 15 % und bei Frauen 21 %, somit zählt das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der krebsbedingten Todesfälle ist bei Männern mit 30.000/Jahr etwa doppelt so hoch wie bei Frauen.

■ Raucherprävalenz

Weiterhin ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Raucherprävalenz und Lungenkrebsmortalität auffällig: Während in den USA bei Männern die Raucherprävalenz von 1920 bis Ende der 30er Jahre zunahm und seit etwa 1960 abnimmt, kam es bis Mitte der 80er Jahre zu einem stetigen Anstieg der Lungenkrebsmortalität. Die letzten Zahlen deuten nun tendenziell einen Mortalitätsabfall für Männer in den Vereinigten Staaten an [1]. Damit

folgt die Mortalitätskurve der Raucherprävalenz mit etwa 30 Jahren Verzögerung.

Bei Frauen zeigt die o.g. Arbeit [1] einen ähnlichen Zusammenhang: Die Raucherprävalenz stieg in den USA von 1930 bis 1960 an, fiel dann ab. Gleichsinnig zeitlich verzögert steigt die Lungenkrebsmortalität bei den Amerikanerinnen seit den 60er Jahren kontinuierlich an.

■ Histologieverhältnisse

Bemerkenswert ist weiterhin ein Shift des Histologieverhältnisses. Zum einen kommt es zu einer Zunahme des Anteils kleinzelliger Lungenkarzinome, zum anderen nimmt bei den nicht-kleinzelligen Karzinomen der Anteil der Adenokarzinome zu und der Anteil der Plattenepithelkarzinome ab. Aktuell machen Adenokarzinome etwa 42 % der Lungenkarzinome aus, etwa 25 % sind Plattenepithelkarzinome und knapp 20 % sind kleinzellige Lungenkarzinome.

Thun et al. konnten zeigen, dass der Anteil an Adenokarzinomen in Connecticut zwischen 1950 und den 90er Jahren bei Männern etwa um das 10-fache und bei Frauen etwa um das 17-fache angestiegen ist [2]. Inwieweit der Histologieshift ebenfalls durch veränderte Rauchgewohnheiten erklärt werden kann oder ob es sich hierbei um einen durch verbesserte Diagnostik bedingten Scheineffekt handelt, ist offen.

Literatur

1. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends. A light at the end of the tunnel? *Chest* 1997;111:1414–6.
2. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580–6.

3. Ätiologie, Biologie, Pathogenese und Histopathologie des Lungenkarzinoms

3.1. Ätiologie

Daten der Literatur zeigen, dass die Hauptursache des Lungenkarzinoms (zu 85 bis 90 %) das inhalative Zigarettenrauchen ist. Maximal 8 % der Todesfälle werden durch überwiegend berufsbedingte Karzinogene wie Asbest und Uran hervorgerufen, 5 % werden durch Luftverschmutzung und 2 % durch andere Faktoren verursacht (z.B. Röntgenstrahlen, Narben, Ernährung, genetische Ursachen).

Wenngleich 90 % aller Erkrankungen bei Männern und 60 % aller Erkrankungen bei Frauen mit inhalativem Zigarettenrauchen assoziiert sind, entwickelt nur jeder 10. Raucher ein Lungenkarzinom. Damit besteht für den aktiven Raucher ein 20-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko, welches kumulativ mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Dauer des Rauchens eskaliert. Bei einem Konsum von 1-14 Zigaretten am Tag ist das Risiko etwa 8- bis 10-fach, bei dem Konsum von 25 Zigaretten pro Tag mehr als 20-fach im Vergleich zum Nichtraucher erhöht. Ein weiterer ungünstiger prognostischer Faktor ist ein junges Alter bei Beginn des Rauchens.

Passivrauchen verdoppelt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken gegenüber nicht-exponierten Nichtrauchern. Die Zahl der durch passives Rauchen verursachten Todesfälle wird in Deutschland auf ca. 500 bis 600 Fälle jährlich geschätzt.

Das Lungenkarzinomrisiko nimmt nach Aufgabe des Rauchens in einem Zeitraum von etwa 5 bis 10 Jahren wieder ab, erreicht aber nie wieder das eines Nichtrauchers.

Ein Kausalzusammenhang zwischen dem Risiko, an Tumoren des Atemtraktes aufgrund beruflicher Exposition zu erkranken, gilt für folgende Stoffe als gesichert:

- Asbest
- Arsen
- Chromverbindungen
- Dichlordiethylsulfid
- Ether
- ionisierende strahlende Stoffe

- Nickelmetall
- polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH)

Einzelheiten demonstriert die Tab. 3.1.

Substanz	Exposition	RR
Arsen	Kupfer, Blei, Zink verarbeitende Industrie, Glas- oder Pestizidherstellung	3-8
Asbest	Bau-, Textil-, Abrissfirmen	20-100
Chromverbindungen	Schweißer, Gerber	26
Chlorether, Chlorsulfide	Chemische Industrie	35
Nickelverbindungen	Nickel verarbeitende Industrie, Chemie-berufe	10
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	Kokereien, Straßenbau, Aluminiumherstellung, Gießereien	3,5
Ionisierende Strahlung	Bergbau, Nuklearindustrie	10-35

Tab. 3.1: Berufsbedingte Noxen, die u.U. als Berufskrankheit anerkannt werden. **RR** = relatives Risiko.

■ Berufsbedingte Karzinogene

Von den berufsbedingten Karzinogenen hat Asbest die größte Bedeutung. Dabei ist das Risiko, nach Asbestexposition an einem Lungenkarzinom zu erkranken, für Nichtraucher eher gering. Das Zusammentreffen der Asbestexposition und langjähriges Rauchen führen zu einer Erhöhung des Karzinomrisikos auf das 90-fache im Vergleich zu einer nichtrauchenden "Normalpopulation". Der karzinogene Effekt von Asbest und Zigarettenrauchen ist also supraadditiv. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Tumormanifestation liegt im Mittel bei 25 Jahren.

Im Jahre 1998 wurde infolge des epidemiologischen und pathophysiologischen Nachweises eines Zusammenhanges zwischen Exposition mit Ben-

zo(a)pyren und einem erhöhten Lungenkrebsrisiko die Berufskrankheit "Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe" eingeführt.

Bei Uranarbeitern ist eine strahlenbedingte Steigerung der Lungenkrebshäufigkeit gesichert. Bis 1990 wurden in Deutschland 5.273 Lungenkarzinome als durch Radon verursachte Berufskrankheit anerkannt. Die meisten Erkrankungen stammen aus den Anfangsjahren der Wismut-AG vor über 40 Jahren. Durch technische Maßnahmen des Strahlenschutzes konnte die Strahlenbelastung seit den 70er Jahren drastisch reduziert werden, das Karzinomrisiko nahm stark ab.

Auch für die meisten der o.g. beruflich bedingten Karzinogene bzw. Chemikalien gilt, dass das Karzinomrisiko in den letzten Jahren durch Arbeitschutzmaßnahmen deutlich reduziert wurde und daher zahlenmäßig heute eine zunehmend untergeordnete Rolle spielt. Für alle beruflich bedingten Expositionen stellt Rauchen einen erheblichen Verstärkereffekt für die Karzinogenese dar, der das Risiko potenziert, ein Lungenkarzinom zu entwickeln.

Epidemiologische Daten aus den USA und Europa belegen einen Zusammenhang zwischen Luftverunreinigung und einem Lungenkarzinomrisiko. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Zusammenhang im Wesentlichen durch Feinstaub verursacht wird. Feinstaub ist gekennzeichnet durch eine variable Partikelgröße sowie durch eine heterogene Zusammensetzung der einzelnen Partikel. Partikel mit einer Größe von 2 bis 10 µm Durchmesser sind lungengängig und transportieren aufgrund ihrer porösen Oberfläche verschiedene organische wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Untersuchungen, die 2002 publiziert wurden, konnten zeigen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Änderung der Feinstaubkonzentration und der Mortalität an Lungenkrebs gibt [1]. Dieselruß stellt hierbei einen besonderen Risikofaktor dar, der durch den Einsatz von Rußpartikelfiltern erheblich reduziert werden kann.

In diesem Zusammenhang spielt die Regelung von Zellproliferation und Apoptose eine wesentliche Rolle. Apoptose, der programmierte Zelltod, wird durch extrazelluläre Signale initiiert und ist ein physiologischer Vorgang im Rahmen der zellulären

Regeneration. Für die Entstehung von malignen Tumoren sind sowohl der proliferationsstimulierende Einfluss als auch die Hemmung der Apoptose von zentraler Bedeutung. An dieser Stelle setzen innovative Therapieansätze wie z.B. die Targettherapie an.

3.2. Pathogenese

■ Karzinogenese

Während endogene Ursachen wie genetische Veränderungen sowie die sekundäre Entstehung eines Lungenkarzinoms z.B. nach Tuberkulose oder vorangehender Bestrahlung nur eine untergeordnete Rolle spielen (Narbenkarzinom), spielen die exogenen Noxen die entscheidende Rolle.

Entsprechend der Inhalationstiefe und Molekülgröße der inhalierten Noxen kommt es zu einer chronischen Schädigung des Bronchialepithels bzw. der Alveolen, die zu chronischer Bronchitis, Zeldys- und -metaplasien bzw. zu einem invasiven Lungenkarzinom führen können. Dieser Prozess ist nicht kontinuierlich. Im Bronchialsystem haben Epithelanomalien (Präneoplasien) wie Plattenepithelmetaplasien und -dysplasien häufig regeneratorisches Potenzial. Die histomorphologische Differenzierung zwischen schweren Dysplasien und Carcinomata in situ ist fließend. Bei Überschreiten der epithelialen Basalmembran ist von einem invasiven Tumorwachstum auszugehen. Die chronische Bronchitis, insbesondere mit verminderter Clearance-Funktion, stellt ein erhöhtes Karzinomrisiko dar, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen rezidivierender toxischer Epithelschädigung und Karzinogenese besteht, wenngleich ein zeitlicher Zusammenhang nicht darstellbar ist. Versuche der Chemoprävention, z.B. mittels β-Karotin, haben bisher zu keinen positiven Resultaten geführt.

■ Tumorsuppressor-Gene

Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen Mutationen von Tumorsuppressor-Genen und erhöhtem Lungenkarzinomrisiko diskutiert. Am intensivsten untersucht ist das p53-Suppressor-Gen. Die physiologische Funktion von p53 ist die Hemmung des Zellwachstums. Bei Lungenkarzinomen findet man gehäuft eine Funktionsstörung von p53, die durch eine Deletion bzw. Mutation im zu-

gehörigen Chromosom 17 verursacht wird. Bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen findet man p53-Mutationen in etwa 50 % der Fälle, bei kleinzelligen Lungenkarzinomen ist der Mutationsnachweis in nahezu allen Fällen möglich. Prognostische Wertigkeit hat p53 bisher nicht. Andere Genmutationen, die mit einem Krebsrisiko verbunden sind (sog. Onkogene), sind die K-ras-Onkogen-Familie (*rat sarcoma virus*), die bei etwa 20 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome und gehäuft bei Adenokarzinomen auftreten und dann eine negative Prognose zu haben scheinen bzw. *erbB-1* (Plattenepithelkarzinom) und *erbB-2* (Adenokarzinom), ebenfalls mit negativer Prognose. SCLC-typisch sind Überexpression der Myc-Familie (Myelocytomatosis-Virus) oder von Myb (Avian Myeloblastosis).

■ Tyrosinkinasen

Tyrosinkinasen sind intrazelluläre Signalüberträger zur Modulation von Genaktivitäten. Nach Bindung eines entsprechenden z.B. wachstumsstimulierenden Signalmoleküls an z.B. Wachstumsfaktoren (EGFR) kommt es zu einer Übernahme des Signalimpulses durch die Zellmembran in das Zytoplasma. Hier vermitteln die Tyrosinkinasen die extrazelluläre Signalinformation zu den zytoplasmatischen Effektorproteinen und gewährleisten damit beispielsweise die Stimulation des Zellkerns zur Mitose. Damit stellen Tyrosinkinasen, die EGFR-Signale transportieren, eine Gruppe von wesentlichen Enzymen für das Zellwachstum dar. Mit oralen Tyrosinkinase-Inhibitoren wie z.B. Gefitinib oder Erlotinib kann diese Signalübertragung inhibiert werden (näheres in den Kapiteln 8.3. und 13.1.).

3.3. Biologie

Das Verständnis zellbiologischer Vorgänge erfuhr in den letzten Jahren eine erhebliche Erweiterung. Ein zellbiologischer Mechanismus, dessen Beeinflussung einen großen Benefit hat, ist die Proliferationsregulation durch *Endothelial Growth Factor* (EGF). Eine EGFR-Überexpression, d.h. ein vermehrter Nachweis von EGF-Rezeptor im Tumorgewebe, wurde von Selvaggi et al. in 78 % der untersuchten chirurgisch gewonnenen Präparate von Lungenkarzinomen nachgewiesen [2]. Eine EGFR-Überexpression ist mit einem aggressiven Tumorwachstum und einem schlechteren klini-

schen Outcome verbunden. Die Analyse des EGF-Rezeptorstatus (Mutation) hat bei der palliativen Therapie (zukünftig auch in früheren Stadien) mit EGF-Rezeptor-Antagonisten/Thyrosinkinase-Inhibitoren in den letzten 10 Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Im Gegensatz dazu hat die Therapie der EGFR-Überexpression (mit Necitumumab) aktuell nahezu keine Bedeutung mehr, so dass eine Bestimmung der EGFR-Expression nicht regulär erfolgen muss.

Die Tumorangiogenese spielt eine zunehmende Rolle im Verständnis der Tumorbiologie sowie für die individualisierte Therapie beim NSCLC. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist ein bedeutender Mediator der Gefäßneubildung sowohl im Tumor- als auch im normalen Stromagewebe. Die antiangiogenetische Therapie hat beim NSCLC in den letzten 10 Jahren ebenfalls stark an Bedeutung gewonnen. Vor allem in der *Second-line*-Therapie scheint eine antiangiogenetische Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Docetaxel insbesondere Patienten mit schnellem Progress unter *First-line*-Therapie zu helfen.

Lungenkarzinome gelten als relativ chemotherapieresistente Tumore. Hierbei ist die primäre Chemotherapieresistenz, die vornehmlich beim NSCLC auftritt, von der sekundären Chemotherapieresistenz beim SCLC zu trennen. Von den verschiedenen tumorbiologischen Mechanismen bei Chemoresistenz sind beim Lungenkarzinom kompensatorische Reparaturmechanismen (ERCC-1) sowie apoptosehemmende Substanzen (Bcl-2) untersucht. Das Protein ERCC-1 (*Excision Repair Cross-Complementing 1*) ist verantwortlich für die DNA-Reparatur von z.B. Tabak-induzierten Nucleotidschäden und vermittelt andererseits die primäre Chemotherapieresistenz gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. Bisher hat sich der prädiktive Wert des Nachweises der ERCC-1-Expression bzw. -Überexpression nur partiell durchgesetzt, da die Validität des Ergebnisses an qualitativ und quantitativ ausreichendes Material gebunden ist.

Ein anderer prädiktiv interessanter Marker ist die Ribonucleotidreductase-1 (RMM-1). Simon et al. konnten den Zusammenhang zwischen Chemoresistenz gegenüber Gemcitabin und RMM-1-Ex-