

Klimawandel in der thorakalen Onkologie

Fundamental Changes in the Treatment of Lung Cancer

Autoren

N. Reinmuth¹, C. Schumann²

Institute

- 1 Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting
- 2 Klinikverbund Kempten-Oberallgäu, Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Kempten

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0659-1654>

Online-Publikation: 16.8.2018 | Pneumologie 2018; 72: 732–735

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Niels Reinmuth,
Asklepios Fachkliniken München-Gauting,
Leiter Thorakale Onkologie,
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
n.reinmuth@asklepios.com

ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren haben sich die Diagnose und die medizinische Behandlung von Lungenkarzinompatienten erheblich gewandelt. Auch wenn die Mehrzahl der Patienten weiterhin nicht von der Erkrankung geheilt wird, so können durch verschiedene, klug abgestimmte Therapieansätze eine deutlich längere Krankheitskontrolle und stark verlängerte Überlebenszeiten als noch vor wenigen Jahren erreicht werden. Diese Entwicklung ist nicht nur durch medizinische, sondern auch zahlreiche politische und organisatorische Aspekte charakterisiert. Diese verschiedenen Ebenen, die klinischen Konsequenzen und die resultierenden Herausforderungen werden im Folgenden kurz skizziert.

ABSTRACT

In recent years, the diagnosis and medical treatment of lung cancer patients has been changed profoundly. Still being a deadly disease for most patients, new developments in treatment approaches and therapy selection lead to significantly extended duration of disease control and overall survival. This development is evident not only in medical issues but also comprises various political and organisational aspects. These aspects will be briefly characterised and discussed in the following.

Einleitung

Die Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren fast vollständig gewandelt – insbesondere im metastasierten Stadium. Lange galt eine zytotoxische Chemotherapie als Standardtherapie im metastasierten Stadium, die in einzelnen Fällen über mehrere Linien durchgeführt wurde. In den letzten Jahren ist das biologische Verständnis von NSCLC (non small cell lung cancer) Tumoren erheblich gestiegen, was zur Entwicklung weiterer Therapieansätze führte, die in verschiedenen Behandlungssituationen bereits heute eine Chemotherapie verdrängt haben. Die Identifikation molekularer Zielstrukturen wie EGFR, ALK, ROS-1 und BRAF, neue Generationen von Tyrosinkinaseinhibitoren und die Entwicklung neuer Therapieansätze wie immunmodulatorische Antikörper haben zu einer deutlichen Ausweitung an therapeutischen Möglichkeiten geführt, die auch in den nächsten Jahren zu weiteren Veränderungen der Standardtherapie führen werden. Dabei werden die Herausforderungen an alle be-

handelnden Ärzte erheblich größer. Die Bedeutung der einzelnen Entwicklungen ist häufig erst auf den zweiten Blick abschätzbar. Die Therapie des NSCLC hat sich dabei in wenigen Jahren von einer äußerst aggressiven Erkrankung mit wenig Therapiemöglichkeiten zu einer sehr komplexen und heterogenen Tumorentität mit vielen Optionen und neuen Hoffnungen gewandelt, sodass auf verschiedenen Ebenen von einem „Klimawandel“ gesprochen werden kann. Wir möchten im Folgenden kurz beleuchten, wie sich einzelne Veränderungen darstellen.

1. Verbesserte Therapiemöglichkeiten und Prognose

Zunächst auffällig ist die deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen und der Prognose: Nicht kleinzellige Lungenkarzinome stellen eine sehr heterogene Gruppe unterschiedlicher Tumoren dar. Diese Tumoren weisen häufig eine hohe

Anzahl genomischer Veränderungen („mutational load“) auf, wobei dies im besonderen Maße für Patienten mit Raucheranamnese gilt. Der Nachweis von Treibermutationen (gehäuft bei Adenokarzinomen und/oder Nierauchern) bietet wiederum die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, die sich spezifisch gegen die molekulare Alteration richtet. Dies führt zu einer deutlichen Ausweitung der diagnostischen Anforderungen, einer Entwicklung, die sich in den nächsten Jahren durch Identifikation weiterer, therapeutisch bedeutsamer genetischer Veränderungen und die Etablierung neuer, hochsensitiver diagnostischer Verfahren in der Routinediagnostik (wie zum Beispiel Next Generation Sequencing, NGS) fortsetzen wird [1, 2]. Klinisch von herausragender Bedeutung sind zurzeit mindestens 3 Gen-Alterationen, für die zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Verschiedene Studien zeigen eine mediane Überlebenszeit für Patienten mit Treibermutationen von 4 Jahren [3, 4]. Bei Patienten ohne Treibermutationen werden in klinischen Studien mediane Überlebenszeiten (unabhängig vom PD-L1 Status) von 15 Monaten beschrieben. Im letzten Jahr wurde eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Stadium-IV-NSCLC und Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren errechnet, die bei 16% lag [1]. Dies bedeutet einen erheblichen Fortschritt im Vergleich zu Daten aus dem Jahr 2002, bei der eine mediane Überlebenszeit unabhängig vom Chemotherapieregime um 8 Monate beschrieben wurde [2]. Aber kommt dieser Fortschritt auch in der Realität an? Die Datenlage ist hierzu eher dürftig, und ein Selektionseffekt kann nicht ausgeschlossen werden. Aber wahrscheinlich kann diese Frage dennoch mit „ja“ beantwortet werden. Im weltweiten Datenregister der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), aus dem die Tumorstadieneinteilung abgeleitet wird, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate im Jahr 2007 bei Patienten mit metastasiertem NSCLC 2%, während diese im Jahr 2015 bereits bei 6% lag [5, 6]. Dies ist in erster Linie auf Verbesserungen für Patienten mit molekularen Alterationen zurückzuführen, da die Patientenregister aus einem jahrelangen Zeitraum zusammengetragen werden und immuntherapeutische Optionen in den USA erst ab 2015 zugelassen wurden. Zudem deuten Auswertungen von Registerdaten das Potenzial moderner Therapiesequenzen für Patienten mit Treibermutationen an, für die bereits im Jahr 2015 eine mediane Überlebenszeit von 49,4 Monate errechnet wurde [7]. Hierbei sind die jüngsten Entwicklungen neuer Tyrosinkinaseinhibitoren mit noch längerer Krankheitskontrolle noch gar nicht berücksichtigt.

2. Diagnostik 2.0 – Therapie bestimmt die Diagnostik

Neben der histologischen Diagnose gewinnen zunehmend weitere Parameter an Bedeutung. Die Identifikation therapierbarer, klinisch relevanter molekularer Alterationen erfordert immer breitere Plattformen, sodass heute zumeist eine Paneltestung verschiedener Gene empfohlen wird. Hierbei sind nicht nur Mutationen, sondern auch Amplifikationen und Translokationen sowie Varianten auf RNA-Ebene von Bedeutung. Die Entwicklung neuer diagnostischer Plattformen erfordert auch ein

Umdenken und eine breitere Zusammenarbeit von pathologischen Instituten. Wird die nächstgelegene Pathologie in Zukunft flächendeckend alle diagnostischen Möglichkeiten anbieten können?

Auch hier scheint gerade mit Blick auf eine kosten- und v. a. zeiteffiziente Testung eine Fokussierung bzw. Netzwerkgenierung sinnvoll. Zudem werden immer rascher neue Marker (z.B. DLL3) implementiert werden müssen. Für die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ist aktuell die Bestimmung der PD-L1-Expression von Tumorzellen klinisch relevant. In Zukunft ist eine erhebliche Ausweitung der Parameter zu erwarten wie bspw. die Bestimmung der Tumormutationslast [6]. Bei der Vielzahl neuer Targets für Immunmodulatoren wird auch eine große diagnostische Flexibilität notwendig sein, da weitere prädiktive Marker identifiziert werden. Schließlich wird die Testung bestimmter Marker nicht nur in der Primärdiagnostik, sondern auch während der Therapie oder bei Krankheitsprogression zunehmend sinnvoll und notwendig, was auch eine klinische Herausforderung darstellen kann. Jüngst wurde hierzu eine Stellungnahme der DGP („Rebiopsie“) erstellt [8]. Die Entwicklung von diagnostischen Assays aus im peripheren Blut zirkulierender Tumor-DNA (sog. liquid biopsy) stellt eine weitere Verbreiterung unserer diagnostischen Möglichkeiten dar. Die Anforderungen an den klinisch tätigen Diagnostiker sind gestiegen, da bei der Fragestellung der Diagnostik auch eine zielgerichtete Probenentnahme berücksichtigt werden muss. Welche Tumoralteration soll wie, wann und womit biopsiert werden, und welcher Marker soll in welcher Reihenfolge mit welcher Methode analysiert werden? Dieser Prozess muss zudem schnell, kosteneffizient und in hoher Qualität und Validität durchgeführt werden.

3. Wandel des Therapieziels

Die Mehrzahl der Patienten mit Lungenkarzinomen wird weiterhin im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert, wo zumeist eine palliative systemische Therapie im Vordergrund steht. Da es sich um eine nicht kurative Therapiesituation handelt, standen bisher der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten berechtigterweise im Vordergrund. Durch die Fortschritte sehen wir nun zunehmend Patienten mit sehr langem Therapieverlauf trotz eines metastasierten Stadiums. Dies bestimmt zunehmend auch die Therapiewahl, sodass bspw. durch Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren eine Erhöhung der Patienten mit langer Krankheitskontrolle angestrebt wird. So führte die Addition des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab zu einer Chemotherapie mit Platin und Pemetrexed zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (hazard ratio 0,49; $P < 0,001$) [9]. In einer anderen Studie zeigte die Erstlinientherapie mit Ipilimumab und Nivolumab bei NSCLC-Patienten mit hoher Tumormutationslast nach Ansprechen eine Krankheitskontrolle von 68% über ein Jahr [10]. Im Vergleich dazu hatten bei einer platinhaltigen Chemotherapie nur 25% der Patienten mit Therapieansprechen keine Tumorprogression innerhalb der ersten 12 Monate. Auch die Hinzunahme von Antiangiogenese-Inhibitoren zur platin-

basierten Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren verbessert um mehr als 20% das initiale Ansprechen [11].

Chronifizierung und Bedeutung der Komorbiditäten

Durch die Verbesserung des Gesamtüberlebens kann in einigen Therapiesituationen die Lungenkrebserkrankung hinter den Komorbiditäten bez. des Einfluss auf Lebensqualität und Symptomen treten. V. a. ist hier die COPD zu nennen, die bei älteren Patienten mit langer Raucheranamnese meist schwergradig ist. Eine effektive medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie der COPD kann mortalitätsbestimmend sein. Der enge Zusammenschluss der fachlichen Disziplinen (Atemwege und Onkologie) garantiert eine bestmögliche Patientenversorgung.

4. Zunehmende Therapiestratifizierung

In Anbetracht der zahlreichen klinischen Studien, die nicht nur neue Targets klinisch zu nutzen versuchen, sondern auch die Kombination verschiedener Therapiemodalitäten (wie Chemotherapie in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren oder die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren miteinander) testen, ist eine erheblich zunehmende Therapiestratifizierung zu erwarten. Der eine Therapiestandard wird durch eine abzuwägende Anzahl verschiedener Therapiestrategien abgelöst werden, die abhängig vom aktuellen Therapieziel des Patienten diskutiert werden müssen. Neben der interdisziplinären Diskussion ist auch eine Einbindung von zertifizierten Lungentumorzentren wünschenswert, was derzeit kostenmäßig nur unzureichend abgedeckt ist. Versuche, die Kosten und den erhöhten personellen Aufwand, der für eine gewisse Versorgungsqualität und damit auch für erfolgreiche Zertifizierung bereit gestellt werden muss, bei den Krankenkassen geltend zu machen, sind bisher erfolglos geblieben.

5. Systembehandlung mehr ambulant

Es ändert sich zunehmend die organisatorische Behandlung des Lungenkarzinoms: Waren früher Behandlungen zumeist stationär, kann und wird heute eine Vielzahl von diagnostischen und therapeutischen Schritten unter ambulanten Bedingungen durchgeführt. Hierbei sind neben Pneumologen v. a. auch niedergelassene Onkologen eingebunden. Dies impliziert auch zunehmend die Frage, welche Fachgesellschaft sich mit welcher Aufmerksamkeit dem Thema NSCLC widmet. Aktuell gibt es Therapieempfehlungen der DGHO, DGP, Atemwegsliga sowie weiterer regionaler Gesellschaften. Die jüngst publizierte S3-Leitlinie wurde federführend von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und in Zusammenarbeit zahlreicher weiterer Gesellschaften erstellt [12].

6. Kostenentwicklung

Es werden zunehmend Diskussionen über Kostenentwicklung geführt, wobei ein gewisser Druck auch durch Entscheidungen der Krankenkassen ausgeübt wird. Wie neue Daten bewertet werden, ist auch eine Frage der jeweiligen Perspektive gewor-

den. Mit der Verabschiedung des neuen Arzneimittelgesetzes wurde die Veröffentlichung und Darstellung der Entscheidungen des gemeinsamen Bundesausschusses (gBA) beim Verschreiben neuer Medikamente verpflichtend. Damit verschiebt sich aber die Wertung von Daten, da sich im gBA verschiedene Interessensvertreter zusammenfinden. Zudem unterliegt die Interpretation wissenschaftlicher Daten beim IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) den vom gBA klar vorgegebenen Richtlinien, die nicht deckungsgleich mit einer rein wissenschaftlichen Sicht sind. Auch hier ist die Frage, wer in Zukunft die Diskussion um die Kosten-Nutzen-Effektivität (mit-) gestalten will und wird. Auch hier sehen die Autoren eine Herausforderung der Fachgesellschaften.

7. Weiterbildung

Aufgrund der raschen Entwicklung wird eine permanente Weiterbildung und Information notwendig. Diese umfassend zu gewährleisten und neue Daten in den allgemeinen Therapierahmen einzuordnen, ist eine Aufgabe, vor der sich die verschiedenen Fachgesellschaften zunehmend sehen werden. Neue Daten werden mittlerweile während des ganzen Jahres und nicht nur zu den „großen“ Kongressen publiziert. Da aus zeitlichen und finanziellen Gründen ein Besuch der meisten Kongresse für viele kaum möglich sein wird, muss eine Weiterbildung über Print- oder Internetmedien ermöglicht werden. Doch diese Artikel müssen verfasst werden. Sowohl Arbeitgeber als auch Gesellschaften sind herausgefordert, hierfür Zeit und finanzielle Ressourcen zur Verfügung zu stellen.

8. Position der Fachgesellschaft

Wir erleben zudem auch Diskussionen innerhalb der Fachgesellschaft über die inhaltliche Platzierung des Themas NSCLC. Es liegt daher an den jeweiligen Fachgesellschaften, zu entscheiden, inwieweit und in welchem Ausmaß sie für dieses Thema eine Plattform darstellen möchten. Selbstverständlich ist eine Vernetzung untereinander unabdingbar, und die Kommunikation untereinander ist nach unseren Erfahrungen zumeist sehr konstruktiv. Dennoch wird jeder behandelnde Arzt sich die Frage stellen, an welche Gesellschaft er sich zuerst wenden sollte. Dies betrifft gerade auch die jüngeren Kollegen, die besonders gefördert und eingebunden werden sollen. Verschiedene Aktivitäten sind hier von den Fachgesellschaften einschließlich der DGP bereits initiiert worden. Allerdings ist neben der „theoretischen“ Plattform auch die Frage zu stellen, wie denn die inhaltliche Platzierung in der Praxis gelebt wird. Hierbei ist auch die Orientierung der verschiedenen Kongresse bedeutsam: Der Jahreskongress der DGP bietet immer eine Vielzahl onkologischer Themen, die eine gute Übersicht über aktuelle Entwicklungen bieten. International sind es stattdessen in der Regel onkologische Kongresse wie die Jahreskongresse der ASCO und der ESMO, auf denen die wichtigsten neuen Daten präsentiert werden. Die Autoren unterstreichen, dass die DGP auch weiterhin die wichtige Fachgesellschaft bleiben sollte, die nicht nur die Diagnostik, sondern auch die Therapie des NSCLC breit vertreten kann.

SCHLUSSFOLGERUNG

Wir erleben erfreulicherweise eine gewaltige, positive Veränderung der Therapiemöglichkeiten unserer onkologischen Patienten, der bisherige Strukturen herausfordert. Durch den oben dargestellten Wandel am Beispiel des Lungenkarzinoms müssen nicht nur medizinische, sondern auch zahlreiche politische und organisatorische Aspekte auf lokalen und verschiedenen übergeordneten Ebenen berücksichtigt werden. Auch der Austausch mit Kollegen anderer Fachdisziplinen wird immer wichtiger, da nicht nur Nebenwirkungen vielfältig sind, sondern die neuen Entwicklungen auch in anderen Tumorentitäten bedeutsam sind und gestaltet werden. Die Fachgesellschaften sind daher gefragt, inwieweit sie diesen Wandel aktiv begleiten und mitgestalten können. Die DGP hat einige begrüßenswerte Aktivitäten bei der Mitgestaltung dieses Wandels gezeigt. Die Fortsetzung und idealerweise Intensivierung dieser Aktivitäten bleibt eine Herausforderung.

Interessenkonflikt

N. Reinmuth erhielt Honoraria für Vorträge und Beratungen von Roche, BMS, Lilly, Boehringer-Ingelheim, MSD, Takeda, Pfizer, AstraZeneca und Novartis.
C. Schumann: Studententätigkeiten als Investigator und AD-Boards bei: BMS, AstraZeneca und Roche.

Literatur

- [1] Gettinger S, Horn L, Jackman D et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1675–1684
- [2] Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98
- [3] Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167–2177
- [4] Park S, Ahn BC, Lim SW et al. Characteristics and outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *J Thorac Oncol* 2018; doi:10.1016/j.jtho.2018.05.026 [Epub ahead of print]
- [5] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39–51
- [6] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706–714
- [7] Gainor JF, Tan DS, De Pas T et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2745–2752
- [8] Brückl WM, Ficker JH, Schumann C et al. Positionspapier der DGP zur Rebiopsie bei Lungenkarzinomen. *Pneumologie* 2018 [in press]
- [9] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092
- [10] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093–2104
- [11] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288–2301
- [12] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Leitlinienreport 10, 2018, AWMF Registernummer 020/007 OL 2018: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom980html>