Häufige Tumoren in der Hausarztpraxis

Sacha I. Rothschild
Departement Innere Medizin, Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Krebs ist unter den Todesursachen die Gruppe, derentwegen mit Abstand am meisten Jahre durch Tod vor dem 70. Lebensjahr verloren gehen.
- Der Hausarzt ist ein wichtiger Partner in der Versorgung von Krebspatienten.
- Die enge Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt und dem Onkologen sowie anderen involvierten Fachspezialisten wird aufgrund der zunehmenden Komplexität der Tumorbehandlung immer wichtiger.
- Zielgerichtete Behandlungen und Immuntherapien haben in den letzten Jahren die therapeutische Landschaft in der Onkologie verändert und bei vielen Tumorkrankheiten die Prognose der Patienten verbessert.
- Neue Therapien bringen auch neue Nebenwirkungen mit sich, deren Erkennung und Behandlung eine enge Kollaboration zwischen Hausarzt und Onkologe erfordert.

Sacha I. Rothschild

Potentielle Interessenkonflikte
Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards von Astellas, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Roche. Honorare für Vorträge für BMS, GSK, Novartis, Pfizer und Roche. Finanzielle Unterstützung von Forschungsprojekten durch Astellas, Merck, Sanofi-Aventis.

Einführung/Hintergrund

In der Schweiz erkranken jährlich mehr als 35 000 Menschen an Krebs, über 16 000 sterben daran. Krebs ist unter den Todesursachen die Gruppe, derentwegen mit Abstand am meisten Jahre durch Tod vor dem 70. Lebensjahr verloren gehen. Krebs kann in jedem Alter auftreten, doch das Risiko steigt mit zunehmendem Alter. Das Risiko, vor 70 Jahren an Krebs zu erkranken, liegt bei etwa 25% bei den Männern und ungefähr 20% bei den Frauen. Beim Mann machen Prostata-, Lungen- und Dickdarmkrebs 52% (Abb. 1A) der Neuerkrankungen aus, bei der Frau entfallen 52% auf Lungen-, Dickdarm- und Brustkrebs (Abb. 1B).
In den letzten 15 Jahren ist die Zahl der neu diagnostizierten Hautmelanome bei beiden Geschlechtern drastisch angestiegen. Gleiches gilt für Lungenkrebs bei Frauen, Schilddrüsenkrebs (vor allem bei Frauen) und Prostatakarzinom bei Männern. Bessere Erkennungsmethoden können die steigende Tendenz beim Prostata- und Schilddrüsenkrebs sowie beim Hautmelanom teilweise erklären. Deutlich zurückgegangen ist hingegen das Zervixkarzinom. Stark abgenommen haben auch Magen- und Lungenkrebs bei Männern.
Jedes Jahr sterben rund 9000 Männer und 7000 Frauen an Krebs. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass sich die Rangliste der Karzinomhäufigkeit nach Mortalität von derjenigen nach Inzidenz unterscheidet, was sich mit den unterschiedlichen Prognosen erklären lässt. In der Schweiz ist der Lungenkrebs bei den Männern die häufigste krebsbedingte Todesursache. Jedes Jahr sterben 2000 Männer an Lungenkrebs (23% der Krebstoten), 1300 am Prostata- (14%) und 860 am Kolonkarzinom (10%) (Abb. 2A). Bei den Frauen ist das Mammakarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache mit jährlich 1300 Todesfällen (20%), noch vor Lungenkrebs mit 900 Todesfällen (16%) und Dickdarmkrebs mit 740 Todesfällen (9%) (Abb. 2B) [1].
Der Hausarzt ist ein wichtiger Partner in der Versorgung von Krebspatienten. Oft ist er es, der den Patienten mit dem Tumorverdacht für weitere Untersuchungen oder aber zur Stadieneinteilung und Therapieeinleitung zuweist. Da Hausärzte die Patienten meist schon lange kennen und in einem Vertrauensverhältnis zu den Patienten stehen, kommt dem Hausarzt oft auch bei anstehenden Therapieentscheidungen eine wichtige Rolle zu. Viele Patienten gehen nach dem Gespräch mit dem Onkologen zurück zu ihrem Hausarzt, um Fragen nach Diagnose, Therapieoptionen und Prognose, aber auch um Aspekte der Lebensqualität und Priorisierung der Behandlungsziele mit ihm zu besprechen. Der Hausarzt als Familienarzt ist zudem mit der familiären und häuslichen Situation oft viel enger vertraut als der Onkologe. Deswegen kann der Kontakt zwischen dem Onkologen und dem Hausarzt auch für die Indikationsstellung einer Therapie von Bedeutung sein. Zudem sind viele hausärztliche Kollegen eng bei der Betreuung der Patienten unter Therapie und der Nachsorge nach abgeschlossener Therapie involviert.

Zielgerichtete Therapie

Wenige Bereiche der Medizin waren in den letzten Jahren einem derart grossen Wandel unterlegen wie die Medizinische Onkologie. Basierend auf dem besseren Verständnis der Tumorentstehung, des Wachstums und der Metastasierungsprozesse auf genetischer und molekularer Ebene konnten zahlreiche neue Wirkstoffgruppen und Medikamente zur Tumortherapie erforscht und erfolgreich eingesetzt werden. Diese Entwicklung

Dieser Artikel ist Teil einer Serie, für welche Referenten von Hauptvorträgen des 4. SGIM Great Update, der am 25. und 26. September 2014 in Interlaken stattfand, einen Übersichtsartikel zu ihrem Vortragsthema verfasst haben.

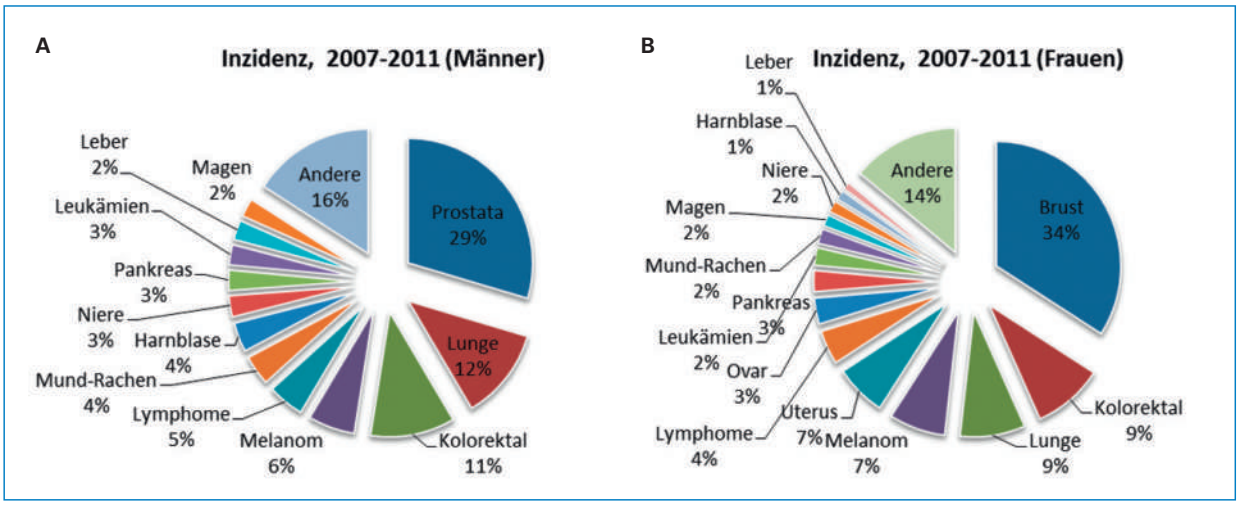

Abbildung 1
Inzidenzraten pro Krebskrankheit pro 100 000 Einwohner für Männer **(A)** und Frauen **(B)**. Krebskrankheiten mit einer Inzidenzrate kleiner 10 pro 100 000 Einwohner (<2%) sind nicht separat aufgeführt, sondern unter «Andere» subsumiert. Adaptiert nach [15].

widerspiegelt sich unter anderem in der ansteigenden Zahl von neuzugelassenen onkologischen Medikamenten. In den Jahren 2011 und 2012 wurden sechs, im Jahr 2013 sieben neue Medikamente von Swissmedic zugelassen. Viele davon sind sogenannte zielgerichtete Moleküle («targeted therapy»).

Der Begriff «targeted therapy» hat die Onkologie der letzten Jahre geprägt. Er bedeutet, dass ein Zielmolekül definiert wird, das für die Tumorentstehung und -progression von Bedeutung ist. Ein gegen das entsprechende Molekül gerichteter Wirkstoff stört die Funktion der Tumorzelle derart, dass deren Teilung unterbunden wird oder die Zelle direkt abstirbt. Im besten Fall ist das entsprechende Molekül nur auf Tumorzellen und nicht auf gesunden Zellen vorhanden, so dass eine solche Therapie auch möglichst nebenwirkungsfrei oder nebenwirkungsarm ist.

Das Vorhandensein des Moleküls im Tumor ist zudem ein zuverlässiger Marker, um den Erfolg einer zielgerichteten Therapie vorherzusagen («prädiktiver Marker»), und definiert somit auch die Indikation für die entsprechende Therapie. Viele dieser zielgerichteten Therapien haben die Prognose derjenigen Patienten, deren Tumor die entsprechende molekulare Signatur trägt, deutlich verbessert. Allerdings sind diese Medikamente in der Regel weit weniger spezifisch, als man das gerne hätte. Entsprechend treten unter diesen Therapien auch Nebenwirkungen auf. Aufgrund ihrer molekularen Wirkweise und des Vorhandenseins der Zielmoleküle in unterschiedlichen Geweben können sehr vielfältige und auch in der Onkologie bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten. Dies wird insbesondere bei sogenannten Multikinaseinhibitoren deutlich, die oft im Ausmass der Nebenwirkungen mit einer klassischen Chemotherapie vergleichbar sind, auch wenn das Spektrum der Nebenwirkungen sehr unterschiedlich sein kann.

Bei vielen onkologischen Erkrankungen hat die Charakterisierung von molekularen Subtypen zu einer Verbesserung der Therapieoptionen und der Prognose der Patienten geführt, auch wenn es unter diesen Therapien nach einer gewissen Zeit zu Resistenzentwicklungen kommt. Hier liegt momentan einer der Hauptschwerpunkte der onkologischen Forschung. Das verbesserte Verständnis des Resistenzmechanismus bei einer Tumorprogression unter der zielgerichteten Therapie kann wiederum helfen, für die nächste Therapielinie eine erneute zielgerichtete Behandlung zu entwickeln. Hierfür ist es notwendig, den Patienten zum Zeitpunkt der Tumorprogression nochmals einer Tumorbiopsie zu unterziehen.

EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren

Als Beispiele zielgerichteter Therapien bei häufigen Tumoren sind Medikamente in der Behandlung des metastasierten Bronchialkarzinoms zu erwähnen. Bei Adenokarzinomen der Lunge gehört heute die Suche nach einer Mutation im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR und einer Translokation im ALK-Gen zum Standard, da diese molekularen Veränderungen einen direkten Einfluss auf die Wahl der Therapie haben. Eine aktivierende EGFR-Mutation kann in westlichen Ländern bei rund 15% der Patienten mit Adenokarzinom nachgewiesen werden. Diese Patienten zeigen ein deutlich höheres Tumoransprechen unter einer Therapie mit einem der zur Verfügung stehenden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren: Afatinib (Giotrif®), Erlotinib (Tarceva®) und Gefitinib (Iressa®) [2–4]. Alle Studien zeigten zudem eine Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression. Kürzlich konnte auch ein längeres Gesamtüberleben für eine Erstlinientherapie mit dem EGFR-TKI Afatinib präsentiert werden [5].

Diese Medikamente sind insgesamt gut verträglich und zeigten in verschiedenen Studien eine Verbesserung der Lebensqualität. An Nebenwirkungen sind insbesondere die Hauttoxizität (akneiformer Rash) sowie Diarrhoe zu erwähnen. Gerade die Hauttoxizität kann mit einer guten Patientenaufklärung, prophylaktischen Massnahmen und einer frühzeitigen Lokaltherapie meist gut kontrolliert werden; hier braucht es eine enge Kooperation zwischen allen beteiligten Ärzten und dem Patienten.

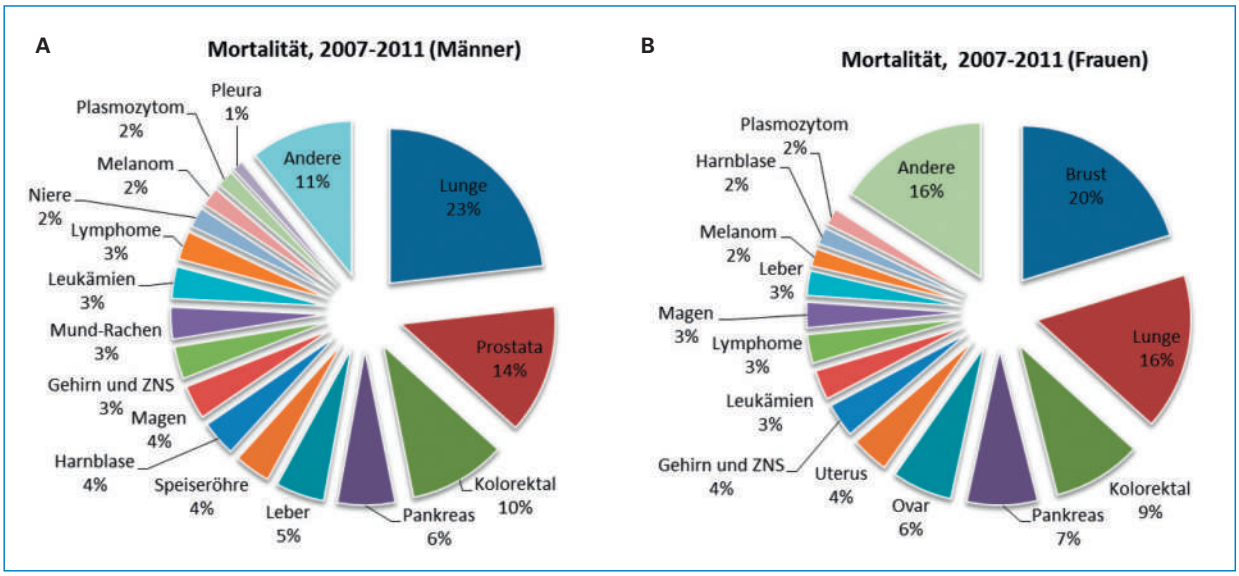

Abbildung 2
Mortalitätsraten pro Krebskrankheit pro 100 000 Einwohner für Männer **(A)** und Frauen **(B)**. Krebskrankheiten mit einer Mortalität kleiner 2 pro 100 000 Einwohner (<1%) sind nicht separat aufgeführt, sondern unter «Andere» subsumiert. Adaptiert nach [15].

ALK-Inhibitoren

Rund 5% der Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge weisen eine ALK-Translokation auf. Für diese Patienten steht mit Crizotinib (Xalkori®) ein spezifischer ALK-Inhibitor zur Verfügung, der einer Chemotherapie überlegen ist [6]. Weitere, noch spezifischere ALK-Inhibitoren (Ceritinib, Alectinib u.a.) sind in klinischer Prüfung. Für zahlreiche andere molekular definierte Untergruppen des Bronchialkarzinoms (BRAF-Mutation, HER2-Mutation, ROS1-Translokation u.a.) gibt es zielgerichtete Moleküle, die im Rahmen klinischer Studien untersucht werden. Jeder Patient mit der Diagnose eines Adenokarzinoms der Lunge sollte deswegen Zugang zu einer molekularen Testung des Tumormaterials gemäss der nationalen Empfehlung haben [7]. Auch bei den Plattenepithelkarzinomen zeichnet sich eine Entwicklung in Richtung zielgerichteter Therapien ab.

BRAF- und MEK-Inhibitoren

Bei rund der Hälfte aller malignen Melanome kann eine aktivierende Mutation des BRAF-Gens (in der Regel im Kodon 600, V600E-Mutation) nachgewiesen werden. Diese Mutation führt zu einer Aktivierung des MAPK-Signaltransduktionswegs, was zu einer Stimulierung des Zellwachstums führt. Es gibt mittlerweile zwei zugelassene BRAF-Inhibitoren – Dabrafenib (Tafinlar®) und Vemurafenib (Zelboraf®) –, die eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Dacarbazin gezeigt haben [8, 9]. Ein Ansprechen auf diese Substanzen zeigt sich meistens sehr früh, was bei schwer symptomatischen Patienten von Bedeutung ist. Dies widerspiegelt sich auch in einer verbesserten Lebensqualität mit der zielgerichteten Therapie.
Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist insbesondere die kutane Toxizität zu erwähnen. Da unter der Therapie sekundäre Tumoren der Haut (u.a. Plattenepithelkarzinome in ca. 20% der Patienten) entstehen können, sollten alle Patienten unter diesen Therapien auch in enger dermatologischer Betreuung stehen. Ein nachgewiesener Resistenzmechanismus unter BRAF-Inhibitoren besteht in einer vermehrten Aktivierung von MEK, welches in der Signalkaskade unterhalb BRAF liegt. Mit Trametinib (Mekinist®) steht ein noch nicht zugelassener, oraler, selektiver Inhibitor von MEK zur Verfügung, für welchen es positive klinische Studien gibt [10].

Gegen HER2 gerichtete Substanzen

Bei ungefähr 20–25% der Mammakarzinome liegt eine HER2-Gen-Amplifikation und/oder Überexpression vor, was mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert ist und bis zur Einführung von spezifischen, gegen HER2 gerichteten Substanzen mit einer schlechteren Prognose einherging. Neben den schon länger zugelassenen Therapien Trastuzumab (Herceptin®) und Lapatinib (Tyverb®) haben zwei neuere Moleküle vielversprechende Resultate in klinischen Studien gezeigt. Pertuzumab (Perjeta®) bindet an einen anderen Ort am HER2-Rezeptor als Trastuzumab und verhindert so die Dimerisierung, vor allem zwischen HER2 und HER3. Pertuzumab ist in Kombination mit Docetaxel (Taxotere®) und Trastuzumab, basierend auf der CLEOPATRA Studie, seit Ende 2012 zur Therapie des HER2-überexprimierenden, metastasierenden oder lokal nicht resezierbaren Mammakarzinoms in der ersten Therapielinie zugelassen [11].
Im Vergleich zum Kontrollstudienarm traten unter der Kombinationstherapie mit Pertuzumab Diarrhoe und Neutropenie häufiger auf, was allerdings zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität geführt hat. Hingegen konnte das Auftreten von Tumor-spezifischen Beschwerden deutlich vermindert werden. T-DM1 (Kadcyla®) ist ein Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab und dem Tubulin-Hemmer Emtansin. Das Chemotherapeutikum Emtansin wird durch das Konjugat direkt an den Wirkungsort, die HER2-überexprimierenden Tumorzellen,

Tabelle 1
Häufige immunologische Nebenwirkungen von Antikörpern gegen CTLA-4 und PD-1/PD-L1.

Organ	Unerwünschte Wirkungen
Haut	Pruritus, Rash, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Hypopigmentierung, Erythem
Endokrin	Hypothyreoidismus, Hyperthyreoidismus, Hypopituitarismus, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz
Gastrointestinal	Diarrhoe, Colitis, Hepatitis, Pankreatitis
Lunge	Pneumonitis, Lungenödem
Auge	Uveitis, Episkleritis

gebracht. In der EMILIA-Studie konnte für mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs gegenüber der Kombination von Capecitabin (Xeloda®) und Lapatinib eine Verlängerung des Überlebens um sechs Monate gezeigt werden [12].

EGFR-Antikörper

Rund ein Drittel der Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom weist eine Mutation des RAS-Gens auf, was zu einer konstitutionellen Aktivierung des EGF-Rezeptors und der nachgeschalteten Signalwege führt. Die beiden EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbitux®) und Panitumumab (Vectibix®) können in dieser Situation nicht wirken, weswegen bei diesen Patienten in der Regel der VEGF-Antagonist Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Polychemotherapie in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommt, während bei Patienten mit einem RAS-Wildtyp-Status die Therapie mit den EGFR-Antikörpern in Kombination mit Chemotherapie bevorzugt wird. Der RAS-Status ist momentan der einzige Biomarker, der zur Therapieentscheidung beim metastasierten Kolorektalkarzinom herbeigezogen wird. Die EGFR-Antikörper verursachen primär kutane Nebenwirkungen, wobei es am häufigsten zum Auftreten eines makulopapulösen Exanthems kommt, das meist unter lokaler Steroid- und/oder Antibiotikatherapie sowie richtiger Hautpflege gut kontrolliert werden kann. Im Weiteren kommt es zu Diarrhoe und Hypomagnesiämie.

Immuntherapie

Die überwiegende Mehrzahl der Tumore ist durch eine hohe Frequenz von genetischen und epigenetischen Veränderungen charakterisiert, was zu tumorspezifischen Antigenen führt, die im Prinzip durch zytotoxische T-Zellen erkannt werden können. Viele Tumoren haben jedoch die Eigenschaft, die zytotoxischen T-Zellen und weitere Immunmechanismen zu unterdrücken. Obwohl frühe klinische Studien mit Immuntherapien gemischte Ergebnisse mit unklarem klinischem Nutzen gezeigt haben, konnte die Immuntherapie in der Onkologie in den letzten Jahren vermehrtes Interesse als neue therapeutische Strategie beim Bronchialkarzinom und dem malignen Melanom, aber auch in anderen Tumorentitäten wecken.

Überwindung der Tumor-induzierten Hemmung des Immunsystems

Insbesondere die Entwicklung von gegen inhibitorische Rezeptoren auf T-Zellen gerichteten Molekülen, die zu einer Überwindung der Tumor-induzierten Hemmung des Immunsystems führen, haben das Potential, die therapeutische Landschaft in der Onkologie grundlegend zu verändern. Die klinische Entwicklung wurde durch den gegen CTLA-4 gerichteten Antikörper Ipilimumab (Yervoy®) angestossen, der in zwei randomisierten Studien eine Überlebensverlängerung beim malignen Melanom zeigte [13, 14]. Dies hat dazu geführt, dass momentan in praktisch allen Tumorentitäten solche Moleküle in klinischen Studien geprüft werden. Frühe klinische Studien haben bedeutende Ansprechraten, anhaltende klinische Remissionen und vielversprechende Überlebensraten bei insgesamt guter Verträglichkeit gezeigt. Neben dem schon erwähnten CTLA-4 Antikörper Ipilimumab werden vor allem gegen PD-1 beziehungsweise PD-L1 gerichtete Antikörper untersucht. Der anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab ist in der Schweiz für das metastasierte Melanom derzeit im Rahmen eines Programmes an ausgewählten Zentren verfügbar.

Auch beim Bronchialkarzinom haben verschiedene klinische Studien mit den anti-PD-1- und anti-PD-L1-Antikörpern vielversprechende Resultate gezeigt, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Substanzen in naher Zukunft auch für das Bronchialkarzinom in den klinischen Gebrauch kommen werden. Ganz kürzlich wurde mit Nivolumab der erste anti-PD-1-Antikörper für die Therapie des Bronchialkarzinoms in Japan zugelassen.

Die Verträglichkeit dieser Therapien und die Lebensqualität während der Behandlung sind insgesamt gut. Einige der mit diesen Therapien assoziierten Nebenwirkungen sind direkt auf ihre Wirkungsweise als Aktivatoren des Immunsystems zurückzuführen. Die Inhibition von CTLA-4 und PD-1/PD-L1 führt zu einer tiefgreifenden Aktivierung von T-Zellen, die auch Selbst-Antigene erkennen kann. In der Tabelle 1 sind die häufigsten immunbedingten Nebenwirkungen, die unter diesen Substanzen auftreten können, zusammengefasst. Bei Ipilimumab sind die gängigsten immunvermittelten Nebenwirkungen gastrointestinal oder hepatisch sowie kutan oder endokrinologisch. Das Spektrum umfasst Hypophysitis mit Hypopituitarismus, Thyreoiditis mit Schilddrüsenfunktionsstörungen und Nebenniereninsuffizienz. Die Behandlung der Nebenwirkungen erfolgt nach internationalen Richtlinien. Die immunvermittelten Nebenwirkungen unter den anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern sind deutlich seltener und weniger intensiv als unter Ipilimumab, hier kommt es vor allem zu Vitiligo, Hepatitis, Pneumonitis, Colitis, Thyreoditis und Hypophysitis.

Für die Betreuung der Patienten in der hausärztlichen Sprechstunde ist es wichtig, sich dieser neuen und in der Onkologie bisher unbekannten Nebenwirkungen bewusst zu sein und die entsprechenden Abklärungsschritte und therapeutischen Massnahmen in Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen möglichst rasch einzuleiten. Gerade in diesem Zusammenhang können

das interdisziplinäre Management und der enge Kontakt zwischen dem Hausarzt und dem Onkologen nicht genügend betont werden.

Konklusion

Die oben dargelegten Neuerungen in der Onkologie und die kurz präsentierten Substanzen stellen nur eine Auswahl der neuen Therapieoptionen dar, die in den letzten Jahren in der Onkologie Einzug gehalten haben. Durch verbesserte molekulare Profile von Tumoren und das bessere Verständnis der Tumorzellumgebung und der Interaktion mit dem Immunsystem werden weitere neue Therapieoptionen entwickelt werden, die die therapeutische Landschaft in der Onkologie weiter verändern. Dies bedeutet aber auch, dass die Komplexität der Behandlung immer grösser wird und vermeintlich häufige Erkrankungen wie das Bronchialkarzinom oder das Kolorektalkarzinom in kleine Subentitäten, abhängig von ihrem molekularen Profil, aufgeteilt und entsprechend unterschiedlich behandelt werden. Dies wird zu einer verstärkten Subspezialisierung in der Onkologie führen und wahrscheinlich auch dazu, dass der nicht onkologisch tätige Arzt kaum mehr einen Überblick über die Therapieoptionen behalten kann. Eine regelmässige Absprache und ein enger Austausch zwischen dem Hausarzt und dem Onkologen in der gemeinsamen Behandlung von Patienten sind deswegen unabdingbar, um für den Patienten eine möglichst optimale Betreuung zu ermöglichen.

Abkürzungen
ALK: Anaplastic lymphoma kinase
BRAF: B rat fibrosarcoma
CTLA: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein
EGFR: Epidermal growth factor receptor
EGFR-TKI: EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren
HER: Human epidermal growth factor receptor
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MEK: Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase
PD-1: Programmed death protein 1
PD-L1: Programmed death-ligand 1
RAS: Rat sarcoma
ROS1: c-ros oncogene 1
T-DM1: Trastuzumab-Emtansin
VEGF: Vascular endothelial growth factor

Korrespondenz:
Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha I. Rothschild
Departement Innere Medizin
Medizinische Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sacha.rothschild[at]usb.ch

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.