

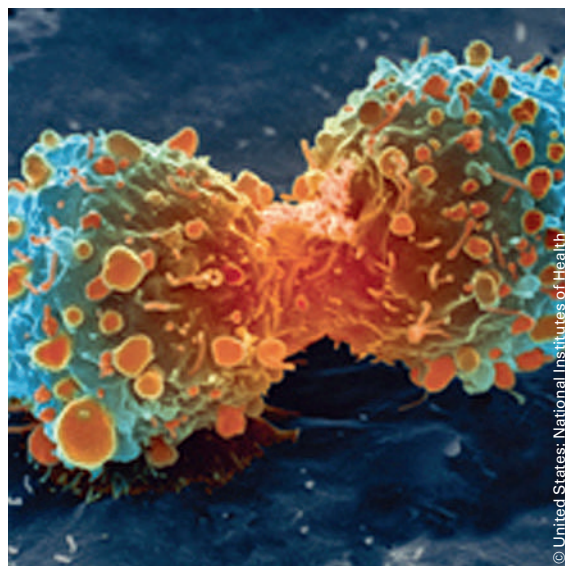
## Teil 2: Therapiekonzepte bei fortgeschrittenen Stadien

# Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Catherine Schill<sup>a</sup>, Lukas Bubendorf<sup>b,c</sup>, Alexandros Papachristofilou<sup>b,d</sup>, Peter Grendelmeier<sup>b,e</sup>,  
Didier Lardinois<sup>b,f</sup>, Jens Bremerich<sup>b,g</sup>, Alfred Zippelius<sup>b,h</sup>, Sacha I. Rothschild<sup>b,h</sup>

## Quintessenz

- Viele Patienten mit einem Bronchialkarzinom werden weiterhin erst im metastasierten Stadium, in dem keine Heilung möglich ist, diagnostiziert.
- Für verschiedene Subtypen des Bronchialkarzinoms existieren zielgerichtete Therapien, basierend auf einem besseren molekularen Verständnis der Erkrankung, mit sehr gutem Therapieansprechen.
- Die histologische Subtypisierung und molekulare Analyse ist entscheidend, um die für den einzelnen Patienten am besten geeignete Therapie zu wählen.
- Für den grössten Teil der Patienten bleibt die Erstlinienbehandlung eine klassische, platinbasierte Kombinationschemotherapie, die in der Regel über 4–6 Zyklen gegeben wird. Eine Möglichkeit, die Prognose zu verbessern, ist die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit einer Monotherapie.
- Palliative Massnahmen wie eine optimale analgetische Einstellung, Behandlung von Symptomen wie Angst und Depression sowie Ausbau einer psychoonkologischen Betreuung, die den Patienten und seine Angehörigen stützt, stellen nebst der gezielten Krebstherapie einen integralen Bestandteil der onkologischen und hausärztlichen Betreuung dar.



© United States: National Institutes of Health



Sacha I. Rothschild

## Einleitung

Rund 3000 Personen versterben jährlich in der Schweiz an Lungenkrebs [1]. Weltweit bleibt das Bronchialkarzinom die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung. Rauchen ist mit Abstand der bedeutendste Risikofaktor und für rund 85% aller Fälle verantwortlich [2].

In 85–90% der Fälle handelt es sich um nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), wobei die Inzidenz der kleinzelligen Lungenkarzinome (*small cell lung cancer*, SCLC) in den letzten Jahren stetig abnahm [3].

Nur ca. 15–20% der Patienten werden in einem frühen und somit kurativ behandelbaren Stadium diagnostiziert, bei der Mehrheit liegt bei Diagnose bereits ein metastasiertes Stadium vor, mit einem medianen Überleben von etwas mehr als einem Jahr [2].

## Histologische und molekulare Einteilung

Historisch wird das Bronchialkarzinom histologisch in zwei grosse Gruppen unterteilt: (1) kleinzellige Lungenkarzinome (ca. 15% der Fälle) und (2) nicht-klein-

zellige Lungenkarzinome (NSCLC). Die Gruppe der NSCLC wird histologisch weiter unterteilt in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, grosszellige Karzinome, sarkomatoide Karzinome und adenosquamöse Karzinome [4].

Nebst der Unterteilung der NSCLC in Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome können sie, basierend auf molekularen Veränderungen, in weitere therapierelevante Untergruppen eingeteilt werden. Insbesondere zeigt ein Teil der Adenokarzinome Veränderungen des Genoms (Mutationen, Translokationen), die ein Ansprechen auf teilweise bereits verfügbare

<sup>a</sup> Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

<sup>b</sup> Behandlungszentrum Lunge, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>c</sup> Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>d</sup> Institut für Radioonkologie, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>e</sup> Klinik für Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>f</sup> Klinik für Thoraxchirurgie, Departement Chirurgie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>g</sup> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>h</sup> Klinik für Medizinische Onkologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel



Catherine Schill

molekulare zielgerichtete Therapien voraussagen. Deshalb soll bei Adenokarzinomen gezielt nach diesen Veränderungen gesucht werden. Die Entdeckung dieser Veränderungen in Genen, die für Signalmoleküle kodieren, die für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen wichtig sind (sogenannte *oncogenic driver mutations*), hat das Verständnis der Erkrankung neu definiert. Die gezielte Hemmung dieser mutierten Proteine kann zum Proliferationsstopp bzw. Absterben der Tumorzellen führen und so therapeutisch nützlich sein.

Insbesondere auf die EGFR-Mutationen und die ALK- und ROS1-Genfusion werden wir in diesem Artikel näher eingehen, da sie im klinischen Alltag bereits von Bedeutung sind.

Für viele weitere genomische Aberrationen (Mutationen in KRAS, HER2, BRAF, PI3K, FGFR, Überexpression von HER2 und MET, Genfusion von RET u.a.) sind entsprechende Inhibitoren in Entwicklung oder bereits in klinischer Prüfung.

### Diagnostik/Staging

Um ein metastasiertes Stadium (Stadium IV) von einem limitierten Stadium (Stadium I–III) zu unterscheiden, wird heutzutage – bei nicht bereits in der Computertomographie sicher dokumentierter, ausgedehnter Metastasierung – eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Das PET/CT zeigt die grösste Sensitivität zur Detektierung von suspekten mediastinalen Lymphknoten und zum Auffinden von Fernmetastasen [5]. Bei radiologisch nicht ganz klaren oder ungewöhnlicher Lokalisation von metastasenverdächtigen Befunden sollte eine Gewebesentnahme zur zytologischen oder histologischen Sicherung in Betracht gezogen werden. Das zentrale Nervensystem (ZNS) wird meist nur bei Patienten mit neurologischen Symptomen gezielt untersucht, allerdings kommen gerade beim Adenokarzinom oft auch asymptomatische, isolierte Hirnmetastasen vor, so dass bei möglicher Therapierelevanz eine grosszügige Indikation für eine zerebrale Bildgebung gestellt werden sollte. Eine Magnetresonanztomographie-(MRT-)Untersuchung ist diesbezüglich sensitiver als eine Computertomographie (CT). Wenn Knochenmetastasen vermutet werden, sollten sie mittels Skelettszintigraphie oder PET gesucht werden.

Therapieentscheide sollten generell an einem interdisziplinären Tumorboard mit allen beteiligten Disziplinen gefällt werden. Die Therapieoptionen sind von der Zytologie/Histologie, der Molekularpathologie des Tumors, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten abhängig.

Auch in fortgeschrittenen Stadien lohnt es sich, die Patienten zum Rauchstopp zu motivieren, da ein Rauchstopp nachgewiesenermassen zu einer Verbesserung des Befindens führt [6].

### Therapieoptionen für NSCLC ohne molekulare Veränderungen

Eine platinbasierte Kombinationschemotherapie verlängert das Überleben, verbessert die Symptomkontrolle, und man erreicht damit im Vergleich zu einer alleinigen supportiven Behandlung («best supportive care») auch eine Verbesserung der Lebensqualität [7]. Patienten, die bei Diagnose bereits einen sehr schlechten Allgemeinzustand haben, profitieren nicht von einer klassischen Chemotherapie. Mit der dualen platinbasierten Chemotherapie erzielt man durchschnittliche Ansprechraten von ca. 25–35% sowie eine mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung von vier bis sechs Monaten. Das durchschnittliche Überleben nach einem Jahr beträgt 30–40%, nach zwei Jahren leben noch ca. 10–15% der Patienten [8].

Cisplatin kombiniert mit Pemetrexed stellt für Adenokarzinome die Standardbehandlung dar, da bei Adenokarzinomen für die Kombination mit Pemetrexed ein kleiner, aber signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (12,6 vs. 10,9 Monate) [8]. Wenn Cisplatin aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung, vorbestehender Gehöreinschränkung, Polyneuropathie oder reduziertem Allgemeinzustand nicht gegeben werden kann, ist die Kombination von Carboplatin mit Pemetrexed eine Alternative. Es gilt zu beachten, dass man unter Carboplatin mit mehr Hämatotoxizität rechnen muss. Auch die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel ist beim Adenokarzinom eine wirksame Therapie.

Der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab (Avastin®) konnte beim Adenokarzinom einen kleinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie zeigen [9, 10]. In der Schweiz ist Bevacizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen, was jedoch nicht der Standardchemotherapie für das Adenokarzinom entspricht, so dass Bevacizumab nur selten verwendet wird.

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wird als Erstlinientherapie eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin gegeben, alternativ können auch Cisplatin/Docetaxel oder Carboplatin/Paclitaxel verwendet werden, die sich bezüglich Ansprechen nicht unterscheiden, jedoch unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen [11].

Die Erstlinientherapie wird in der Regel über 4 (maximal 6) Zyklen gegeben. Eine längere Therapie bringt keinen zusätzlichen Vorteil, erhöht jedoch die Toxizität [12–14]. Da die meisten Patienten nach kurzer Zeit wieder progredient und nur rund zwei Drittel beim Progress noch in genügend gutem Allgemeinzustand für eine Zweitlinienchemotherapie sind, haben verschiedene Studien das Konzept einer Erhaltungstherapie untersucht und konnten einen Vorteil im progressionsfreien und teilweise auch im Gesamtüberleben zeigen [15]. Dabei wird im Anschluss an die Erstlinientherapie eine platinfreie medikamentöse Therapie weitergeführt. Dies kann entweder ein Medikament sein, das schon in der Erstlinie gegeben wurde (sogenannte *continuation maintenance*) oder es wird ein neues Medikament eingesetzt (sogenannte *switch maintenance*). Die Erhaltungstherapie wird bis zur Progression der Erkrankung weitergeführt respektive beim Auftreten von schweren Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten gestoppt.

In der zweiten Therapielinie kommen Monosubstanzen zum Einsatz. In randomisierten Studien konnte ein Überlebensvorteil für Docetaxel [16], Pemetrexed [17] und Erlotinib [18] gezeigt werden. Neuere Studien untersuchten die Kombination einer klassischen Chemotherapie (Docetaxel) mit einem Inhibitor der Angiogenese. Sowohl für die Kombination von Docetaxel mit Nintedanib [19] als auch mit Ramucirumab [20] konnte ein kleiner Vorteil gezeigt werden. Beide Substanzen sind in der Schweiz noch nicht zugelassen. Nintedanib ist im Rahmen eines «early access»-Programmes verfügbar. Weitere Therapielinien sind wenig untersucht, obschon es Patienten gibt, die auch von einer weiteren Therapie profitieren können. Hier sollten wiederum Monosubstanzen eingesetzt werden und der mögliche Nutzen kritisch gegen zusätzliche Nebenwirkungen abgewogen werden.

### Therapieoptionen bei EGFR-Mutationen

Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase. Mutationen des EGFR führen zu einer konstitutiven Aktivierung der Tyrosinkinase und zu einer unkontrollierten Aktivierung der dem Rezeptor nachgeschalteten Signalkaskaden. Aktivierende EGFR-Mutationen finden sich in westeuropäischen Patientenpopulationen in ca. 8–15% aller NSCLC [21, 22]. Mutationen im Exon 19 und 21 machen rund 80% aller EGFR-Mutationen aus. Diese Region kodiert für die Domäne der Tyrosinkinase. EGFR-Mutationen kommen gehäuft bei Adenokarzinomen, Nichtraucher, Asiaten und Frauen vor [23].

Bei metastasierten Adenokarzinomen sollte immer eine Mutationsanalyse des EGFR durchgeführt werden. Im Falle einer EGFR-Mutation stehen mit den EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI) Afatinib, Erlotinib und Gefitinib wirksame, zielgerichtete Medikamente zur Verfügung.

Die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren führt bei EGFR-mutierten Bronchialkarzinomen zu einer Ansprechrate von 60–80%, einem mittleren progressionsfreien Überleben von rund einem Jahr und einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von mehr als zwei Jahren. Ebenfalls führt diese Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität und ist, verglichen mit einer konventionellen Chemotherapie, auch deutlich besser verträglich [24].

Häufige Nebenwirkungen sind ein akneähnlicher Hautausschlag, charakteristische Nagelveränderungen, Stomatitis und Diarrhoe. Die zielgerichtete Therapie sollte in der ersten Therapielinie eingesetzt werden, da sie zum einen besser verträglich ist als eine Chemotherapie und zum anderen nur rund zwei Drittel aller Patienten überhaupt eine Zweitlinien-therapie erhalten, da sich bei den anderen Patienten der Allgemeinzustand bei einer Krankheitsprogression oft rasch verschlechtert.

Erlotinib und Gefitinib sind EGFR-TKI der ersten Generation. In der Schweiz ist Erlotinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-Mutation zugelassen. Gefitinib ist erst bei Progression nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen respektive wenn eine platinhaltige Chemotherapie nicht möglich ist.

Afatinib ist ein EGFR-TKI der zweiten Generation, der mit grösserer Affinität irreversibel an den Rezeptor bindet. In der LUX-Lung-3-Studie und in der LUX-Lung-6-Studie wurde Afatinib im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie getestet [25, 26]. Wie in den Studien für Erlotinib und Gefitinib konnten im Vergleich zur Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate, ein längeres Ansprechen, eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden. Insbesondere scheinen Patienten mit einer Deletion im Exon 19 von einer Therapie mit Afatinib zu profitieren. Bei diesen zeigte sich zum ersten Mal überhaupt für einen EGFR-TKI ein Überlebensvorteil von 33,3 vs. 21,1 Monaten (LUX-Lung-3) und 31,4 vs. 18,4 Monate (LUX-Lung-6) [27]. Aufgrund dieser Daten sollte Afatinib bei Patienten mit EGFR-Mutation und Deletion im Exon 19 bevorzugt eingesetzt werden.

Die Kombination von Erlotinib und dem Hemmer der Gefässneubildung Bevacicumab kann die Wirksamkeit der Therapie möglicherweise noch steigern [28],

allerdings ist diese Kombination in der Schweiz nicht zugelassen.

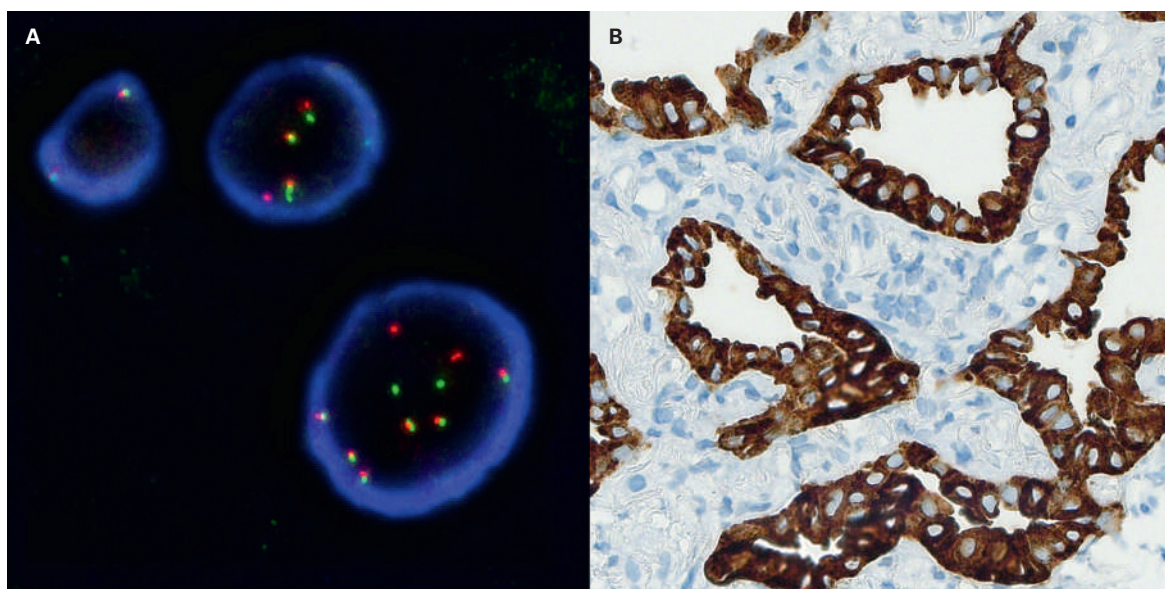
Trotz initial gutem Ansprechen auf EGFR-TKI kommt es unter der Therapie im Verlauf zur Tumorprogression aufgrund einer Resistenzentwicklung gegenüber dem Medikament. Es sind bereits verschiedene Mechanismen der Resistenzentwicklung bekannt. Den meisten Resistenzmechanismen gemeinsam ist eine Heterogenität des Tumors. Unter der zielgerichteten Therapie kommt es dabei zu einer Selektion von resistenten Zellen. Der häufigste Grund einer erworbenen Resistenz auf EGFR-TKI ist das Auftreten einer zweiten Mutation im EGFR [29]. Am häufigsten kommt es zur sogenannten *gatekeeper*-Mutation T790M, die bei 50–60% der Patienten vorliegt [30]. Diese führt zum Wirkverlust der Erstlinien-EGFR-TKI. Eine vielversprechende Strategie, die durch die Mutation T790M vermittelte Resistenz zu durchbrechen, ist der Einsatz von für diese Mutation speziell geeigneten EGFR-TKI der dritten Generation. Für die beiden Drittgenerations-EGFR-TKI Mereletinib [31] und Rociletinib [32] konnten vielversprechende Resultate gezeigt werden. Sowohl Mereletinib als auch Rociletinib zeigten bei Patienten mit unter Erstlinien-Therapie mit EGFR-TKI aufgetretener Resistenz erneut ein signifikantes Tumoransprechen.

Ein anderer Weg zur Resistenzentwicklung ist die Aktivierung von alternativen Signalwegen im Tumorgewebe. Eine weitere seltenere Möglichkeit der Resistenzentwicklung ist die histologische Transformation von einem NSCLC in ein kleinzelliges Karzinom. Da

der Mechanismus der Resistenzentwicklung wichtig für den weiteren Therapieentscheid ist, sollte bei Patienten, die unter einer TKI-Therapie progredient sind und aufgrund ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für weitere Therapien in Frage kommen, eine Re-Biopsie des Tumorgewebes angestrebt werden. Dass dies ohne zusätzliche Morbidität möglich ist, konnten wir mit der SAKK-19/09-Studie zeigen, in der die meisten Patienten eine wiederholte Biopsie erhalten haben [33].

### Therapie von ALK-positiven Patienten

ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die bei der Entwicklung des Nervensystems eine Rolle spielt. Sie wird im normalen Lungengewebe nicht exprimiert [34]. ALK wurde ursprünglich in anaplastisch-grosszelligem Lymphomen beschrieben, wo eine Fusion mit dem Nucleophosmin-(NPM-)Gen vorliegt. Die Fusion von ALK mit EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) konnte beim NSCLC 2007 erstmalig nachgewiesen werden [35]. Die Fusion von EML4 oder anderen Partnern mit ALK führt zur konstitutiven Aktivierung der ALK-Kinase [35, 36], was eine onkogene Wirkung hat. Die Häufigkeit von EML4-ALK-Translokationen liegt bei 3–7% aller NSCLC [35–37]. Ähnlich wie bei EGFR-Mutationen ist die Frequenz von ALK-Translokationen bei Patienten mit Adenokarzinomen, die Nicht- bzw. leichte Raucher sind, erhöht [36, 37]. Der Nachweis der Translokation erfolgt mittels Fluores-



**Abbildung 1:** ALK-positives Adenokarzinom der Lunge.

**A** Zwei Karzinomzellen mit Bruchsignalen des ALK-Gens in der FISH-Untersuchung (isolierte grüne und rote Signale).

Oben links eine normale Zelle mit je zwei normalen ALK-Gensignalen (bestehend aus einem grün und rot markierten Teil).

**B** Positive braune Anfärbung der Karzinomzellen mit einem Antikörper gegen ALK in der Immunhistochemie.

zenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder immer häufiger mittels immunhistochemischen Nachweises von ALK (Abb. 1).

Für Patienten mit nachgewiesener ALK-Translokation besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit einem ALK-TKI. In der Schweiz steht dazu momentan der ALK-Inhibitor Crizotinib (Xalkori®) zur Verfügung. Dieser ist zur Behandlung von Patienten mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten ALK-positiven Bronchialkarzinom zugelassen. Die Zulassung für die Erstlinientherapie wird in Kürze erwartet. Im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie konnte in der Erstlinientherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 4,7 Monate gezeigt werden [38]. Auch bei ALK-positiven Patienten kommt es im Median nach einem Jahr zur Krankheitsprogression, wobei verschiedene Mechanismen beschrieben sind [39]. Rund 50% der Karzinome bleiben aber von der ALK-Kinase abhängig. Bei ALK-positiven Tumoren sind insbesondere auch bei Progression unter Crizotinib überdurchschnittlich häufig Hirnmetastasen zu finden. Für diese Patienten stehen neuere und spezifischere ALK-TKI zur Verfügung. In der Schweiz ist Ceritinib im Rahmen eines *compassionate use*-Programms verfügbar. Andere Inhibitoren werden in klinischen Studien auch in der Schweiz untersucht. Die neueren ALK-Inhibitoren konnten in klinischen Studien auch eine bessere Wirksamkeit gegenüber Hirnmetastasen zeigen. Eine Übersicht über laufende Studien in der Schweiz bietet der sogenannte «Trial Radar», der auf der Internetseite der *Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung* (SAKK; [www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)) verfügbar ist.

### Therapiemöglichkeiten bei ROS1-Genfusion

Bei rund 1–2% der NSCLC-Patienten kann eine ROS1-(c-ros oncogene 1)-Genfusion gefunden werden, die zur Aktivierung der ROS1-Kinase führt. Die Patientencharakteristika sind mit denjenigen der ALK-positiven Patienten vergleichbar. Crizotinib ist nicht nur ein effektiver Inhibitor der ALK-Kinase, sondern konnte auch bei ROS1-positiven Patienten zu einer Ansprechraten von über 50% führen [40]. Eine europäische Kohorte konnte diese Resultate bestätigen [41]. Crizotinib ist für ROS1-positive Patienten nicht zugelassen. In der Schweiz wird demnächst die EUCROSS-Studie für ROS1-positive Patienten eröffnet; in dieser Phase-II-Studie können Patienten mit Crizotinib behandelt werden.

### Rolle der Radiotherapie, interventionellen Bronchoskopie und Chirurgie bei fortgeschrittenen Stadien

Die Radiotherapie hat ihren Stellenwert zur lokalen Palliation, zur Vorbeugung von Symptomen wie Schmerzen, Blutungen oder Tumor-bedingter Obstruktion und zur Behandlung von zerebralen Metastasen.

Eine definitive Radiotherapie von isolierten Metastasen ist eine Behandlungsoption für einzelne Metastasen zum Beispiel im Hirn, in der Lunge oder der Nebenniere. In Frage dafür kommen nur gut selektionierte Patienten mit kontrollierter intrathorakaler Erkrankung, die einen guten Allgemeinzustand haben. Eine solche Behandlung kann zu einer Lebensverlängerung führen [42, 43].

Kurzstreckige Stenosen der zentralen Atemwege können mittels Laserabtragung und/oder Stenteinlage im Rahmen einer flexiblen Bronchoskopie abgetragen bzw. überbrückt werden. Im Falle eines grossen Pleuraergusses kann durch eine Pleurodese (mittels medizinischer oder chirurgischer Thorakoskopie) ein Wiederauftreten verhindert werden [44].

Patienten mit solitären Metastasen (Hirn, Nebenniere) können von einer Resektion profitieren [45–48]. Auch hier ist ein umfassendes Staging, präoperative Abklärungen und die interdisziplinäre Absprache und Planung der Therapie essentiell, um nur Patienten einer solch intensiven Therapie zuzuführen, die wirklich davon profitieren können.

### Stellenwert der Palliativmedizin

Neben der medikamentösen Therapie, die für einige Patienten einen erheblichen Fortschritt in der Prognose der Erkrankung bringen kann, bei anderen Patienten aber nur einen marginalen Vorteil bei erheblichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zeigt, kommt der frühen und umfassenden palliativen Betreuung ein wichtiger Stellenwert zu. Diese ist insbesondere wichtig, um tumorbedingte Symptome zu lindern und ein möglichst optimales Netz für die Patienten und ihre Angehörige zu spannen, aber auch um Therapieentscheide wie auch den Entscheid, auf weitere medikamentöse Therapien zu verzichten, gut zu kommunizieren und in den Gesamtzusammenhang der Erkrankungssituation zu stellen. Dass die frühe palliative Versorgung ein integraler Bestandteil der Therapie sein sollte, konnte in einer richtungsweisenden Studie von Temel et al. [49] gezeigt werden. Es wurde dort der Nutzen eines frühen Zugangs der Patienten zur Palliativmedizin untersucht.

Die Patientengruppe, die zu einer frühen palliativen Intervention randomisiert wurde, zeigte nicht nur eine messbare Verbesserung bezüglich Lebensqualität, sie erhielt am Ende des Lebens auch weniger aggressive medizinische Massnahmen. Zudem lebten die Patienten mit frühem Zugang zur Palliativmedizin signifikant länger (11,6 vs. 8,9 Monate).

Es ist also unsere Aufgabe, als betreuende Ärzte, Onkologen und Grundversorger, zu garantieren, dass unsere Patienten nicht nur die bestmögliche Diagnostik und medikamentöse Therapie erhalten, sondern auch Zugang zu einer optimalen palliativmedizinischen Versorgung haben. Diese sollte wenn möglich früh und parallel zur onkologischen Standardbehandlung implementiert werden.

### Ein Blick in die Zukunft: Was erhoffen wir uns von der Immuntherapie?

Die überwiegende Mehrzahl der Tumoren ist durch eine hohe Frequenz genetischer und epigenetischer Veränderungen charakterisiert. Diese führen zur Expression tumorspezifischer Antigene, 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. Der Immuntherapie wurde in der Onkologie in den letzten Jahren wieder vermehrtes Interesse entgegengebracht. Bei der Behandlung des malignen Melanoms ist sie als Therapieoption bereits ein fixer Bestandteil des klinischen Alltags. Der Einsatz von Molekülen, die inhibitorische Rezeptoren auf T-Zellen blockieren, bezweckt eine Überwindung der Tumor-induzierten Hemmung des Immunsystems. Neben dem anti-CTLA-4-Antikörper werden vor allem gegen PD-1 beziehungsweise PD-L1 gerichtete Antikörper untersucht. Insbesondere beim Bronchialkarzinom haben verschiedene klinische Studien mit anti-PD-1 und anti-PD-L1-Antikörpern vielversprechende Resultate gezeigt. Insbesondere zeigen sich bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, oft sehr lange Krankheitsstabilisierungen, wie sie unter den bisherigen Therapien kaum je zu beobachten waren.

Insgesamt zeigen diese Medikamente im Vergleich zur Chemotherapie eine sehr gute Verträglichkeit. Allerdings können neue Nebenwirkungen auftreten, die direkt auf ihre Wirkungsweise als Aktivatoren des Immunsystems zurückzuführen sind und sich als Autoimmunphänomene äussern. Unter anderem Vitiligo, Hepatitis, Pneumonitis, Colitis, Thyreoiditis und Hypophysitis.

Die Wirksamkeit des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab wurde in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin untersucht, und es zeigte sich eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit [50].

Die gegen PD-1 und PD-L1 gerichteten Antikörper zeigen als Monotherapien hohe Ansprechraten und langfristige Krankheitskontrollen. Gegenwärtig wird der anti-PD-1-Antikörper Nivolumab in mehreren internationalen Phase-III-Studien untersucht, wobei beim Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinientherapie (CheckMate-017-Studie) eine Überlegenheit gegen Taxotere gezeigt werden konnte, weswegen die entsprechende Studie frühzeitig abgebrochen wurde (BMS-Pressemitteilung: 11. Januar 2015). Ebenfalls wird der anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab in mehreren Studien beim NSCLC untersucht. Eine Stabilisierung der Erkrankung konnte in der KEYNOTE-001-Studie, hier exemplarisch erwähnt, bei 64% der zuvor unbehandelten Patienten mit NSCLC und PD-L1-Expression erreicht werden [51]. Des Weiteren werden auch die anti-PD-L1-Antikörper MPDL-3280A und MEDI-4736 in verschiedenen Studien beim Bronchialkarzinom untersucht.

#### Finanzierung / potentielle Interessenkonflikte

SIR: Honorare für Advisory Boards von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Novartis, Pfizer und Roche. Honorare für eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis und Roche. Forschungsgelder von Boehringer-Ingelheim.

LB: Honorare für Advisory Boards und/oder eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Roche, Novartis, Pfizer und Abbott. Forschungsgelder von Roche und Novartis.

AZ: Honorare für Advisory Boards und eingeladene Vorträge von BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly und Roche. Forschungsgelder von Roche und BMS. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Korrespondenz:  
Dr. med. et Dr. phil. nat.  
Sacha I. Rothschild  
Oberarzt  
Universitätsspital Basel  
Medizinische Onkologie  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[sacha.rothschild\[at\]usb.ch](mailto:sacha.rothschild[at]usb.ch)

## Literatur / Références

- 1 Krebs in der Schweiz – Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Bundesamt für Stat (BFS), Natl Inst Cancer Epidemiol Regist (NICER), Schweizer Kinderkrebsregister 2011.
- 2 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthey RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605–44.
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
- 4 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–85.
- 5 Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: E37–47.
- 6 Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130: 1784–90.
- 7 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
- 8 Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–51.
- 9 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
- 10 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–34.
- 11 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: 92–8.
- 12 Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336–43.
- 13 Park JO, Kim S-W, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233–9.
- 14 Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966–73.
- 15 Blais N, Kassouf E. Maintenance therapies for non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 213.
- 16 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–103.
- 17 Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–97.
- 18 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.
- 19 Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.
- 20 Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.
- 21 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–67.
- 22 Savic S, Bihl MP, Bubendorf L. [Non-small cell lung cancer. Subtyping and predictive molecular marker investigations in cytology]. *Pathologie* 2012; 33: 301–7.
- 23 Zhang X, Chang A. Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor and non-small-cell lung cancer. *J Med Genet* 2007; 44: 166–72.
- 24 Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 595–605.
- 25 Sequist L V, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806.
- 26 Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22.
- 27 Yang JC-H, Sequist L V, Schuler MH, et al. Overall survival in patients with advanced NSCLC harboring common (Del19/L858R) EGFR mutations: Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8004<sup>^</sup>.
- 28 Kato T, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8005.
- 29 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5764–9.

- 30 Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
- 31 Jänne P, Ramalingam SS, Yang JC-H, et al. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8009<sup>^</sup>.
- 32 Sequist L V., Soria J-C, Gadgeel SM, et al. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8010.
- 33 Gautschi O, Mach N, Bubendorf L, et al. Bevacizumab and erlotinib or bevacizumab, cisplatin and pemetrexed in patients with metastatic non-small cell lung cancer: EGFR mutation based treatment allocation and repeat biopsy at progression in the SAKK19/09 (BIOPRO) trial. *World Conf Lung Cancer* 2013; abstract M.
- 34 Morris SW, Naeve C, Mathew P, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14: 2175–88.
- 35 Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–6.
- 36 Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4–ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275–83.
- 37 Horn L, Pao W. EML4–ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4232–5.
- 38 Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167–77.
- 39 Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer* 2014; 84: 110–5.
- 40 Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1 -Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;: 140927034510006.
- 41 Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort. *J Clin Oncol* 2015;: JCO.2014.58.3302 – .
- 42 Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 157–63.
- 43 Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5255–9.
- 44 Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28: 409–22.
- 45 Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.
- 46 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
- 47 Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142–7.
- 48 Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990; 43: 123–4.
- 49 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
- 50 Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046–54.
- 51 Rizvi, Naiyer A, Garon EB, Patnaik A, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 8007.