

Was gib es Neues beim Lungenkarzinom?

Dr S. Myit, J.-Ph. Rey, R. Zenhäusern, Zentralinstitut (ZIWS), Sitten

Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit die häufigste Krebsart und Krebstodesursache Nr. 1. Die Mehrzahl der Patienten, fast 70 %, stellt sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vor, das eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erfordert. Die Prognose bleibt düster mit einem Überleben nach 5 Jahren von 15 %. Für eine Minderheit der Patienten in einem weniger fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose besser, hier kann eine operative Behandlung vorgenommen werden, und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 70 % bei Grad I und 40 % bei Grad II. Das Adenokarzinom ist der häufigste histologische Typ, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom. Die Klassifikationskriterien für das Lungenkarzinom der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden nach und nach verändert. In den früheren Versionen wurde diese Klassifikation ausschliesslich von Pathologen verfasst und angewendet. Seit 2004 werden in der WHO-Klassifikation relevante genetische und klinische Daten mit aufgenommen und die IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) schlug 2011 zuletzt eine Klassifikation auf der Basis der jüngsten Studien vor [1].

Histologie und Immunhistochemie

Ca. 70 % der Lungenkarzinome werden anhand der transbronchialen Biopsie diagnostiziert. Zuvor lag die Bedeutung der histologischen Diagnostik lediglich darin, zwischen einem kleinzelligen und einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) zu unterscheiden. Heute muss der Pathologe weiter unterscheiden und bei den nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen ausweisen, ob es sich um ein Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom handelt, denn die Versorgung ist inzwischen unterschiedlich. Die genaue histologische Diagnose wird mehrheitlich auf der Grundlage der Morphologie gestellt. Dennoch lässt sich bei 10 % bis 30 % der Biopsien des NSCLC der histologische Typ nicht allein aufgrund der Morphologie unterscheiden. Daher muss die Immunhistochemie herangezogen werden, deren Ergebnis in die Diagnose einfließt. Die verwendeten Marker sind p63 und die Zytokeratine 5/6 für die Plattenepithelkarzinome und CK-7 und TTF-1 für die Adenokarzinome. Diese Ergebnisse sind entscheidend für die Folge der Molekularuntersuchungen, die für die Wahl der Therapieoptionen durchzuführen sind (Abbildung 1) [2].

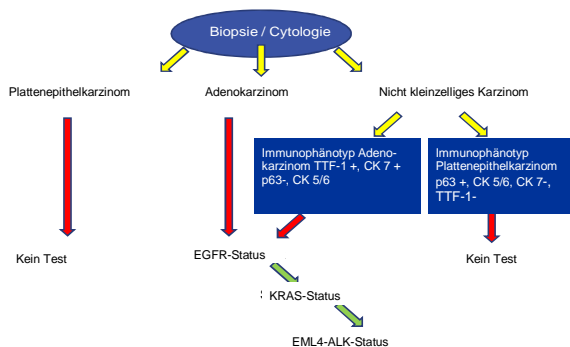


Abb. 1 : Entscheidungsschema für die Molekularanalyse in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Lungenbiopsie.

Molekularanalyse

Dank des Fortschritts der Zellbiologie und der Onkologie wurde eine Mutation des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) entdeckt und ein gutes therapeutisches Ansprechen gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) des EGFR (*Erlotinib* und *Gefitinib*) für Patienten gezeigt, die ein Adenokarzinom der Lunge haben. Die Bestimmung des EGFR-Status erfolgt mittels Sequenzierung (Test, der ausserhalb des ZIWS durchgeführt wird). Damit lassen sich Patienten definieren, für die diese neuen Inhibitormoleküle in Frage kommen (Abbildung 2). Die Suche nach Genmutationen kann mittels Biopsie oder Zytologie erfolgen, wenn das Tumorgewebe ausreicht. Das Verhältnis von Tumorzellen gegenüber normalen Zellen muss angemessen sein, um ein zuverlässiges Ergebnis der DNA-Sequenzanalyse zu erhalten. Eine alleinige Analyse des EGFR-Status reicht nicht aus, um die Patienten zu bestimmen, für die diese neuen gezielten Therapien in Frage kommen. Der intrazelluläre Signalweg des EGFR beinhaltet nämlich Proteine (KRAS, HER2, BRAF, PI3K usw.), bei denen eine Genmutation zu einer Resistenz gegenüber EGFR-Antikörpern führt. Diese somatischen Mutationen schliessen sich meist gegenseitig aus, was bedeutet, dass zum Beispiel initial ein Karzinom mit einer EGFR-Mutation keine KRAS-Mutation aufweist. KRAS-Mutationen finden sich bei ca. 30 % der Adenokarzinome und 5 % der Plattenepithelkarzinome. Sie bewirken eine konstitutive Aktivierung des EGFR-Signalwegs. Der KRAS-Status wird mittels PCR und Sequenzierung des Exons 2 bestimmt (dieser Test

wird am ZIWS durchgeführt). Zahlreiche andere Gene und deren Mutationen werden derzeit untersucht, manche scheinen mit einer sekundären Resistenz gegenüber EGFR-Antikörpern zusammenzuhängen. Kürzlich wurde eine neue genetische Veränderung bei einer kleinen Zahl von Adenokarzinomen beschrieben (ca. 5 % insgesamt, aber bis zu 20 % im Stadium IV). Sie besteht aus einer Chromosomentranslokation, die eine Fusion der Gene EML4-ALK und eine konstitutive ALK-Aktivierung induziert. Sie findet sich bei jungen, männlichen Patienten, die kaum oder gar nicht rauchen und geht mit einem negativen Status für EGFR- und KRAS-Mutationen einher. Diese Translokation wird mit FISH oder RT-PCR nachgewiesen. Die Patienten können dann von einer Therapie mit ALK-Inhibitoren wie Crizotinib profitieren, die bereits für anaplastische Lymphome verwendet werden. Für Plattenepithelkarzinome ist die einzige entdeckte genetische Veränderung, die zu neuen therapeutischen Molekülen führen könnte, die Amplifikation von FGF-R1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1).

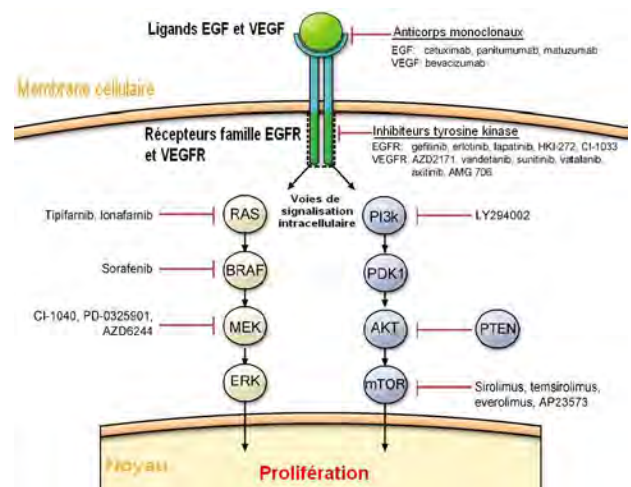


Fig. 2 : EGF-R-Signalwege und neue therapeutische Moleküle.

Neuer therapeutischer Ansatz

Für Adenokarzinome hat eine Studie der Phase III einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Pemetrexed (Alimta®), einem Folsäureantagonisten, gegenüber Gemcitabin (Gemzar®) gezeigt. Patienten, die unter einem Plattenepithelkarzinom leiden, haben ein signifikant längeres Überleben unter Cisplatin und Gemcitabin. Bevacizumab (Avastin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen den endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor [VEGF]) gerichtet ist. Der Einsatz von Bevacizumab als Behandlung der ersten Wahl beschränkt sich auf Adenokarzinome in obligatorischer Verbindung mit einer Chemotherapie, während es bei Plattenepithelkarzinomen kontraindiziert ist. Eine Studie der Phase III hat für NSCLC mit EGFR-Expression einen signifikanten Überlebensvorteil unter Cetuximab (Eribut), einem EGFR-Antikörper, in Verbindung mit einer Chemotherapie gezeigt. Die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit Tumoren mit EGFR-Mutation unter Behandlung mit TKI des EGFR (Erlotinib, Gefitinib) ist 2 Jahre höher. In einer Phase-I/II-Studie haben 82 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom mit transloziertem ALK von einer Behandlung mit Crizotinib, einem ALK-Inhibitor profitiert. Die Ansprechrate lag bei 57 %, und bei 33 % der Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung.

Schlussfolgerungen

Die Diagnose und Versorgung des Lungenkarzinoms wurden durch die Entdeckungen von Genmutationen, die an der Onkogenese beteiligt sind, und von neuen gezielten Therapien, die auf diesen Mutationen aufbauen, revolutioniert. Die histologische Diagnostik anhand der Biopsie spielt eine entscheidende Rolle, um die Patienten besser zu stratifizieren und über die molekularen Tests zu entscheiden, die durchgeführt werden um zu definieren, für welche Patienten diese neuen Therapien, die eine individuelle Ausrichtung haben, in Frage kommen.

Literatur

- [1] IASLC Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. Vol 6, number 2, February 2011.
- [2] Molecular Diagnostic of Lung Carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 ;135 :622-629

Kontaktpersonen

Dr. med. Samir Myit
Dr. med. Reinhard Zenhäusern

samir.myit@hopitalvs.ch
reinhard.zenhäusern@hopitalvs.ch