

Paradigmenwechsel in der Behandlung des Lungenkarzinoms

Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Hämatologie und Onkologie

A. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe

Wien 2009

Inzidenz Bronchus CA- weltweit

(aus TAKO guidelines, W. Oberaigner)

Jährliche Inzidenz:	340.000 Frauen 900.000 Männer
Jährliche Mortalität:	290.000 Frauen 810.000 Männer

Altersstandardisierte Rate (/100.000)

Mitteleuropa:	15 (F) 55 (M)
Osteuropa:	9 (F) 70 (M)
Nordeuropa:	19 (F) 44 (M)
Nordamerika:	33 (F) 55 (M)
Entwicklungsländer:	<10 (F) <30 (M)

Dramatische Zunahme in Entwicklungsländern!

Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press: 2001.

Simonato L., Agudo A., Ahrens W., et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer. 2001 Mar 15;91(6):876-87.

Oberaigner W., Kreienbrock L., Schaffrath Rosario A., et al. Radon und Lungenkrebs im Bezirk Imst/Österreich.

In Fortschritte in der Umweltmedizin (Hrsg. Wichmann H.E., Schlipkötter H.W., Fülgraff G.). Landshut: ecomed Verlagsges 2002.

Bronchus CA- Österreich

Jahr 2002: 2390 Männer/ 1023 Frauen an Bronchuskarzinomen erkrankt. (59 vs. 25/100.000)

Inzidenz seit 1983:

Männern um 31% abgenommen
bei Frauen um 20% zugenommen



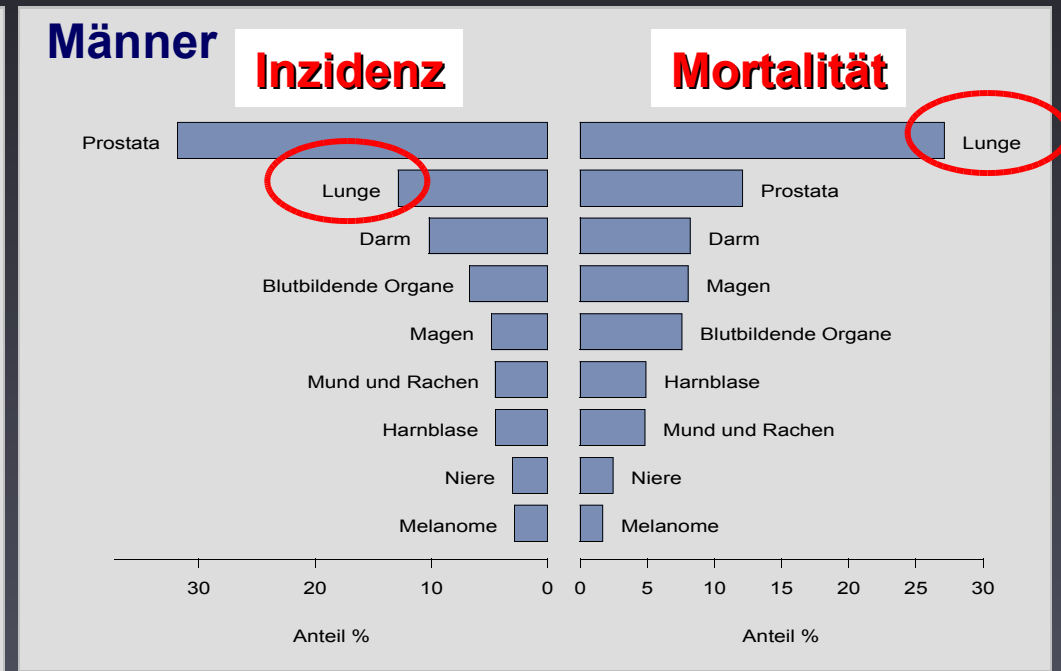
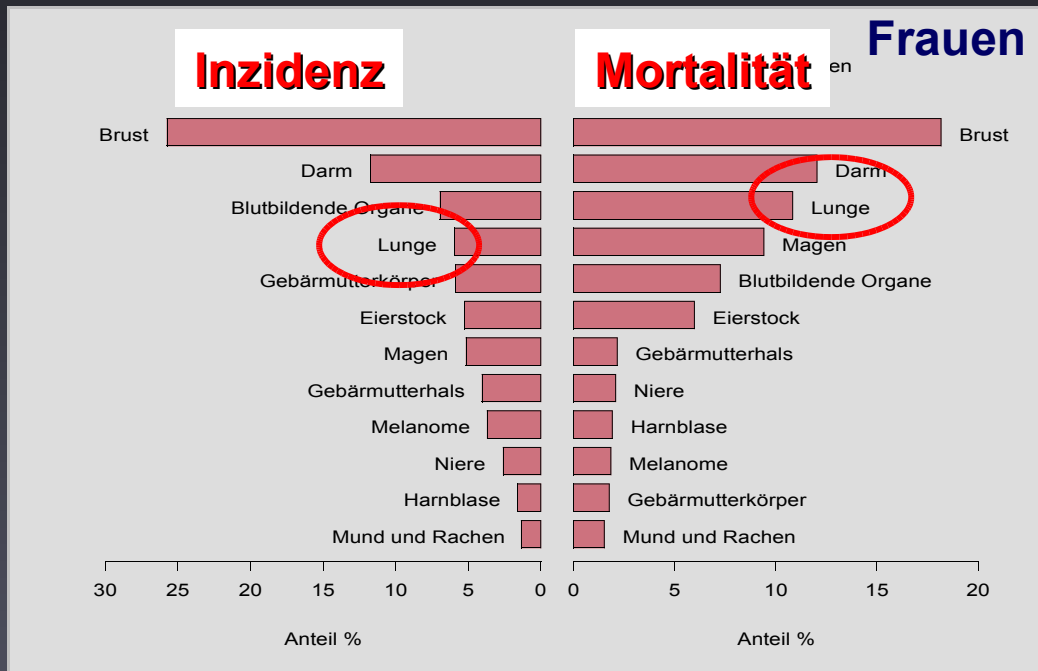
Jahr 2000: ca. 27.000 stationäre Aufenthalte!

Vutuc, Pneumologisch 5/2003

Karzinominzidenz Tirol

(aus TAKO guidelines, W. Oberaigner)

Häufigkeit Tumorlokalisationen in Tirol (Männer – Frauen)



Risikofaktoren

- 85% Rauchen
Peto, Lancet 1992
- 3-5% Passivrauchen
Janerich, NEJM 1990
- 2-4% Radonbelastung
Samet, NEJM 1989
Oberaigner, 2002
- Andere: Asbest, Chrom, Nickel, Arsen, polyzykl. aromatische Kohlenwasserstoffe
(u.a. Metallherzeugung, Bergbau, Kunststoffindustrie, chem. Industrie – Lacke, Glasindustrie, Dachdecker, Asphaltarbeiter)
- 2-3%: Luftschadstoffbelastungen (Risiko x 1.5) bes. Dieselruß.
- Genetik: z.B. verminderte Glutathiontransferaseaktivität → führt zu verminderter Detoxifikation von aromatischen Kohlenwasserstoffen

Bronchuskarzinom

Klinik:

lange unbemerkt - asymptomatisch (ca. 50%)
meist unspezifisch - "Raucherhusten, Verkühlung"
Zufallsbefund

Lokale Auswirkungen:

Husten (45-75%), Hämoptoe (27-57%)

Atemnot (37-58%)

Thoraxschmerzen (27-49%), Pleuritis, retrosternale Druck,
subscapulär, → je nach Tumorlokalisation

Allgemeine Symptomatik: Nachtschweiß,

Gewichtsverlust (8-68%), Appetitverlust

Bronchuskarzinom

Klinik - fortgeschrittenes Stadium:

Dyspnoe

evtl. bestimmend durch Metastasen
(epileptische Anfälle)

Red. AZ, Gewichtsverlust, Kachexie

Schmerzen - Intensive Medikation

Sekundärprobleme:

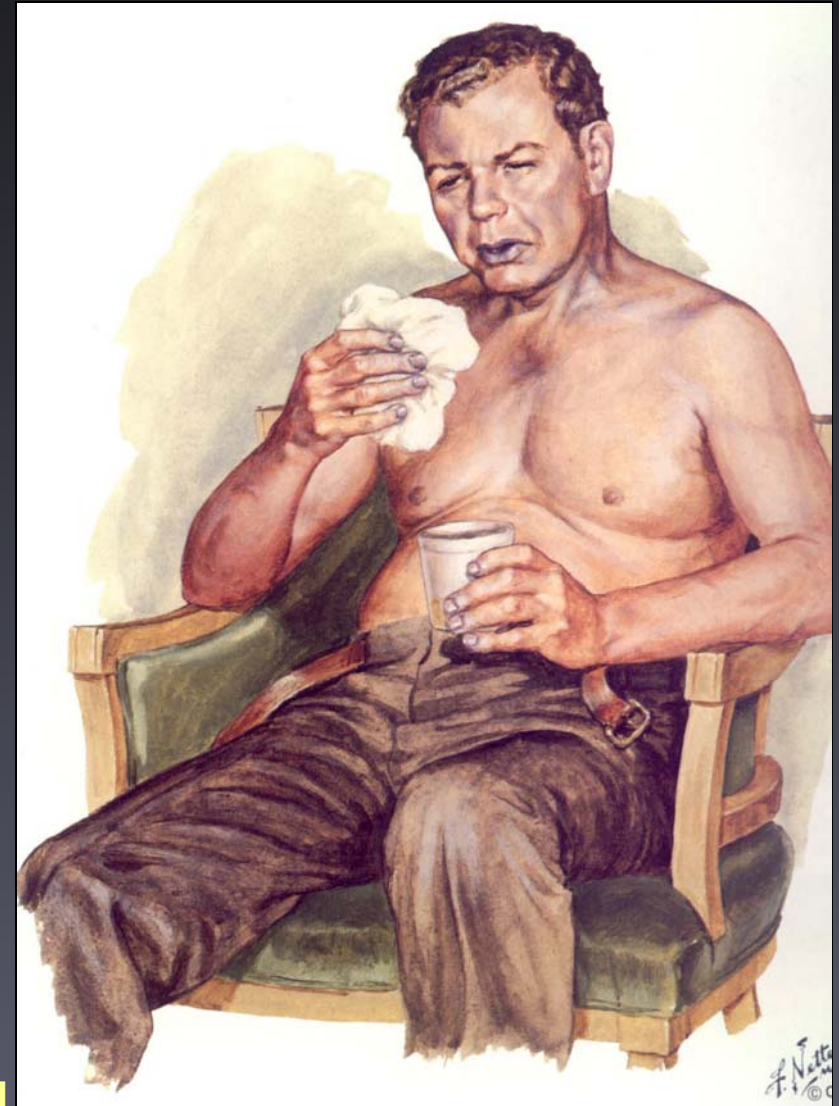
reaktive Depressio

soziale Umfeld - vitale Bedrohung

Thrombose - PE

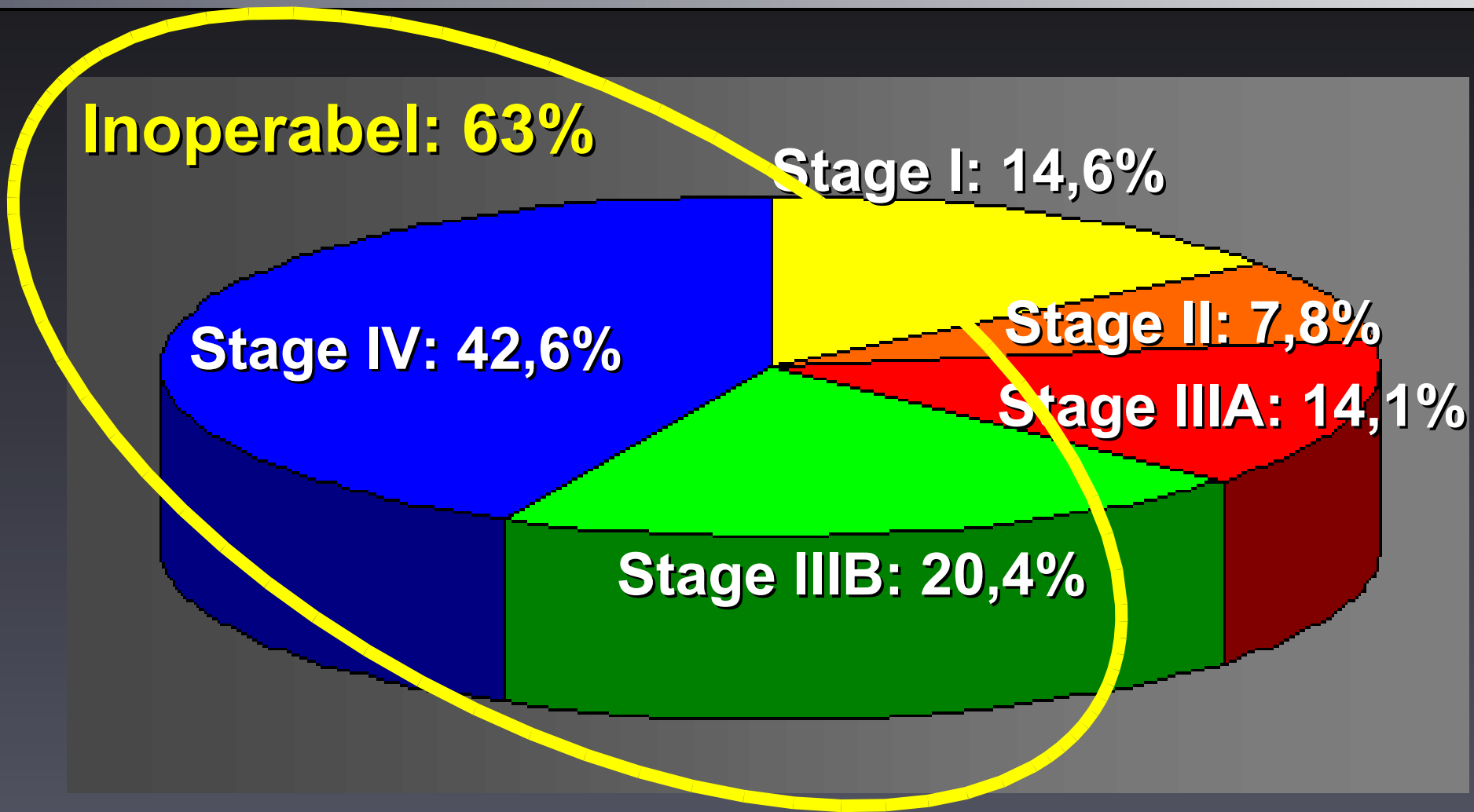
Komorbidity - Gefäßsklerose - KHK

und Niereninsuff.



WH

NSCLC - Stage at Diagnosis



BRONCHUSKARZINOM

Prognose

5-Jahres Überlebensrate für alle Patienten beträgt 10%

	medianes Überleben (Mo)	5-Jahres Überleben %	5JÜR nach RO Resektion
Stadium I	36	40	68%
Stadium II	18	25	36%
Stadium IIIA	14	15	20%
Stadium IIIB	9	5	12%
Stadium IV	6	<2	8%

Chemotherapy vs. Supportive Care (N = 778)

Warum Chemotherapie?

Behandlung vs. best supportive care (BSC)



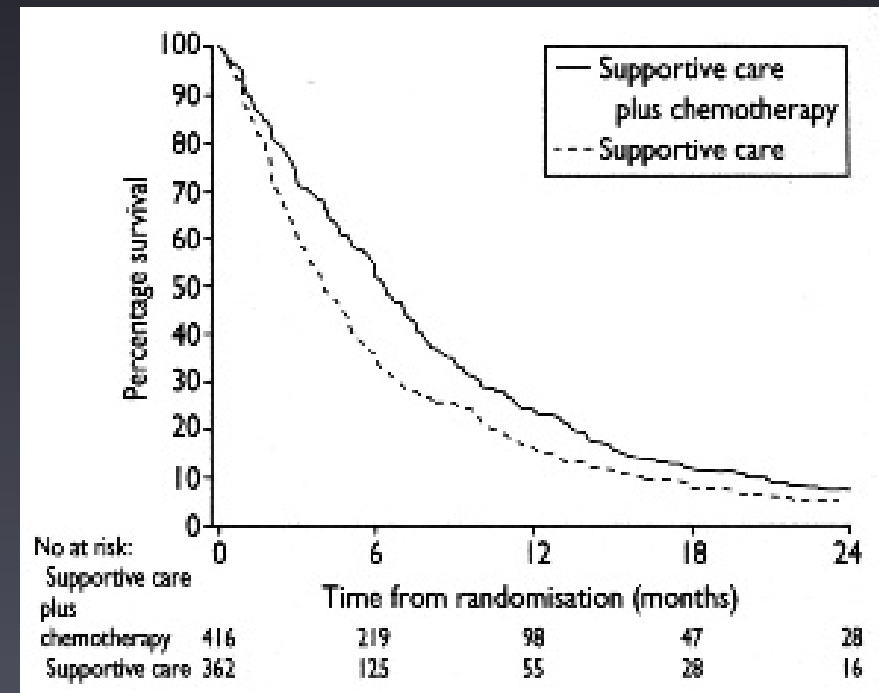
verbessert klinische Symptomatik



verbessert Lebensqualität



Überlebensgewinn: 1,5 - 3 Monate
Medianes Überleben 9 Monate
1 Jahresüberlebensrate von 35-40%



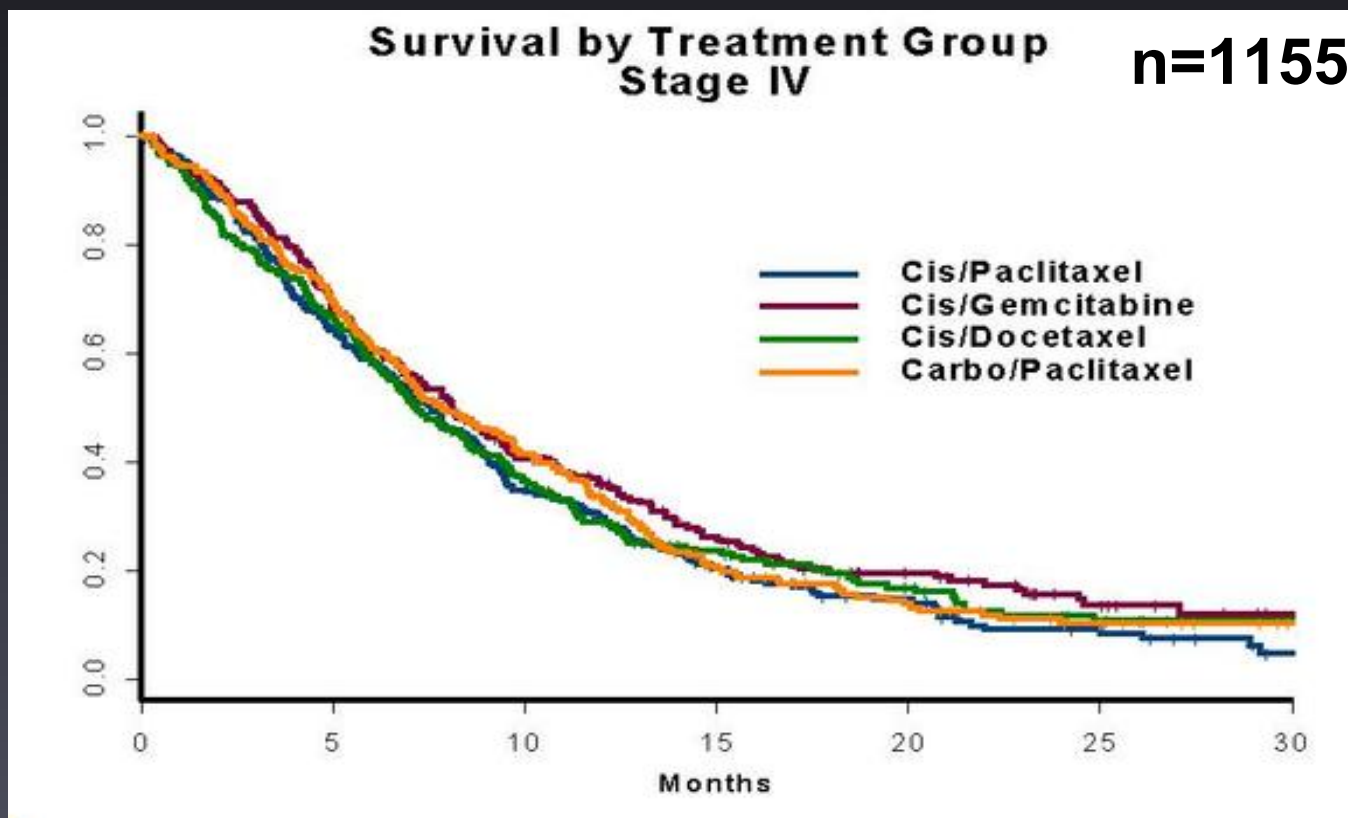
Meta-Ananlysis - NSCLC Colloborative Group
BMJ 311: 899-909, 1995

Cullen et al. JCO 99, Italien Study Group JNCI 99;

Rozkowski, LC 2000; Ranson, JNCI 2000; Review: Ecco, 2

ECOG 1594 : Overall Survival

Joan H. Schiller, et al.. NEJM 346: 92- 98; 2002



Cis 75 mg/m² d2+

Cis 100 mg/m² d1+

Cis 75 mg/m² d1+

Carbo AUC6 d1+

PXL 135/m² d1/24h

Gem 1000 mg/m² d1,8,15

DXL 75 mg/m² d1

PXL 225 mg/m²/3h/d1

WH d21

WH d28

WH d21

WH d21

Toxicities

WHO 3/4 in %	Cis/Gem	Ca/PXL	Cis/Nav
Neutropenie:	8	26	41
Thrombopenie:	17	4	0,5
Anämie:	2	0	2
Neuropathie 1/2:	4	30	7
Alopezie 1/2:	10	52	11
Übelkeit 3/4:	6	0,5	13

Efficacy and endpoints were not significantly different,
although toxicities showed differences.

Chemotherapy in NSCLC has reached a therapeutic plateau.

Scagliotti, JCO 2002

vor 2005

90iger Jahre „Chemotherapie“

**Tumor Biopsie bei
Verdacht auf NSCLC**

```
graph TD; A[Tumor Biopsie bei Verdacht auf NSCLC] --> B[lichtmikroskopisch NSCLC bestätigt]; B --> C[Alle Subtypen Therapie mit Platin + Drittgenerations-chemotherapie];
```

**lichtmikroskopisch
NSCLC bestätigt**

Alle Subtypen
Therapie mit Platin +
Drittgenerations-chemotherapie

2005-2009

Chemotherapie + Antikörper

**Tumor Biopsie bei
Verdacht auf NSCLC**

NSCLC bestätigt

**Histologischer Subtyp
(Immunhistochemie)**

Plattenepithelkarzinom

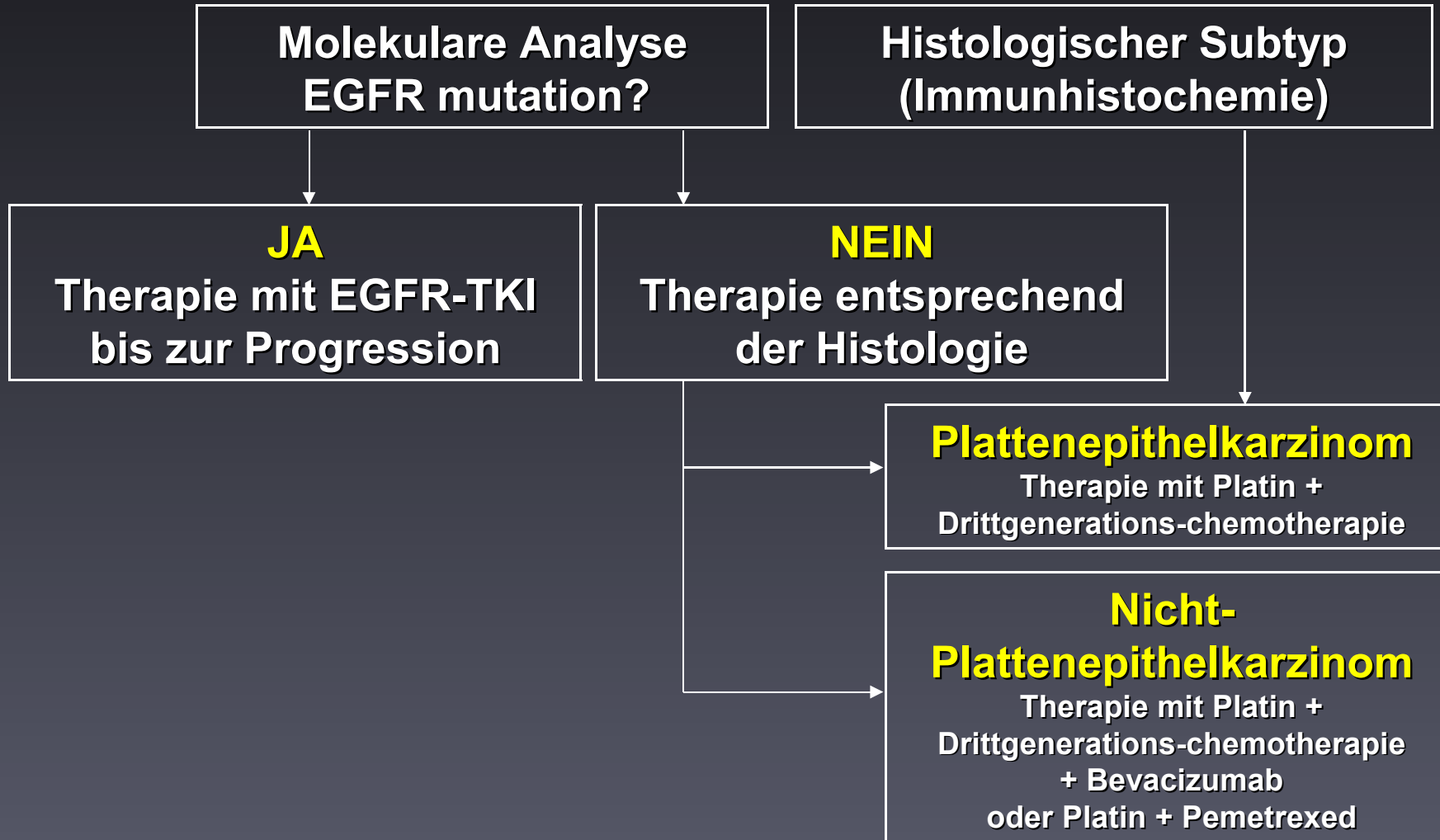
Therapie mit Platin +
Drittgenerations-chemotherapie

**Nicht-
Plattenepithelkarzinom**

Therapie mit Platin +
Drittgenerations-chemotherapie
+ Bevacizumab
oder Platin + Pemetrexed

2009

Tumor Biopsie bei Verdacht auf NSCLC



Paradigmenwechsel

Vergleich von Iressa und Chemotherapie, bei *Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutation* und fortgeschrittenem NSCLC

	Iressa	Chemotherapie
Diagnostik	molekular	Lichtmikroskop
Applikation	oral	intravenös
Art der Therapie	kontinuierlich	Pulstherapie
Ort der Therapie	zu Hause	Krankenhaus
Ansprechrate	70%	30-40%
Pat. Selektion	15%	85%
Toxizität	gering	hoch
Lebensqualität	höher	niedriger

Take Home Message

- Bei Nachweis einer **aktivierenden EGFR-Mutation** (in 10-15%) beim NSCLC soll als **Erstlinientherapie Gefitinib** angeboten werden.
- Auf diese **orale** Behandlung sprechen doppelt so viele PatientInnen an, wie mit einer herkömmlichen Chemotherapie.
- Die Therapie mit Gefitinib ist für PatientInnen **besser verträglich** als eine Chemotherapie
- Daher ist heute eine routinemäßige **molekulare Typisierung** von Tumorproben zu fordern.