

DR. JEAN-CLAUDE SCHNEIDER
Pneumologe
Vize-Präsident der Fondation Cancer
Präsident der Association Luxembourgeoise
Contre les Maladies Respiratoires

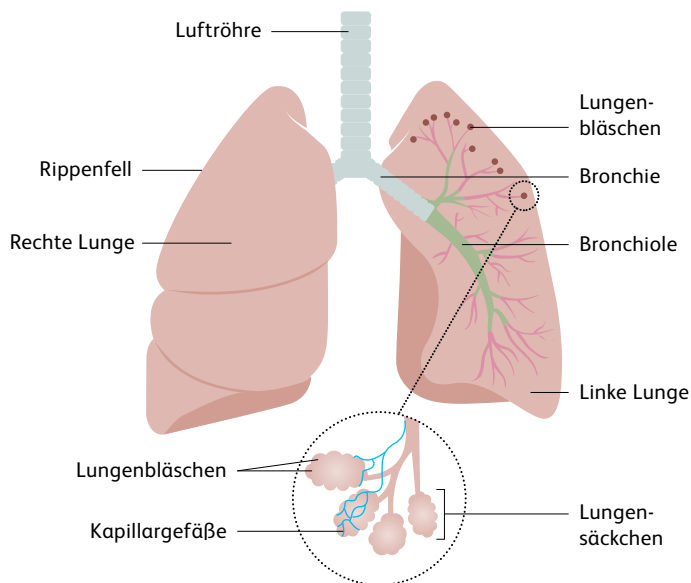
Lungenkrebs*

Anatomie und Funktion der Lungen

Der Mensch hat zwei Lungen, eine rechte und eine linke, die sich in der Brusthöhle befinden. Die rechte ist in drei Lappen, die linke in deren zwei unterteilt. Luftröhre, Hauptbronchien, Segment- und Untersegmentbronchien leiten die eingeatmete Luft bis zu den Lungenbläschen, wo der Gasaustausch stattfindet, das heißt die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von Kohlendioxyd. Das Zwerchfell und die Muskeln der Brusthöhle sorgen für die Ein- und Ausatmung.

Epidemiologie

In Luxemburg gab es im Jahr 2014 insgesamt 74 neue Fälle von Lungenkrebs bei Frauen, 136 bei Männern (Zahlen des *Registre Morphologique des Tumeurs*). Im Jahr 2012 wurden weltweit 1,8 Millionen neue Fälle gezählt, davon 58 % in Schwellen- und Entwicklungsländern.



*Wir behandeln hier nur die sogenannten nicht kleinzelligen Krebsfälle, die mit Abstand am häufigsten auftreten (etwa 80 % der Fälle von Lungenkrebs).

Nach den statistischen Daten zu den Todesursachen des Jahres 2014 ist der Lungenkrebs in Luxemburg mit 177 Todesfällen bei Männern die Todesursache Nummer Eins, gefolgt von Darm- (51 Fälle) und Prostatakrebs (50 Fälle). Bei Frauen ist mit 86 Fällen der Brustkrebs am tödlichsten, doch schon knapp dahinter folgt der Lungenkrebs (85 Fälle). Gegenüber 2002 hat sich die Sterblichkeit von 149 auf 177 Fälle erhöht, während sie bei den Frauen von 36 auf 85 Fälle stieg. Es ist vorhersehbar, dass der Lungenkrebs in den kommenden Jahren bei der weiblichen Bevölkerung den Brustkrebs hinsichtlich der Sterblichkeit überflügeln wird, wie dies bereits in den USA der Fall ist. Weltweit stirbt alle drei Minuten ein Mensch an Lungenkrebs.

Risikofaktoren

Aktives Rauchen ist für 80 % der Fälle von Lungenkrebs verantwortlich. Der Tabakqualm enthält krebs-erregende Substanzen, vor allem Teer mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie etwa 3,4-Benzopyren und Nitrosamine. **Passives Rauchen** wurde von der *Internationale Agentur für Krebsforschung* ebenfalls als mit Sicherheit krebs-erregend anerkannt, mit einer Erhöhung des Risikos um 25 % und verantwortlich für 6 % der Fälle dieser Krebsart.

Je jünger man ist, desto höher ist das Risiko. Wer mit 15 Jahren mit dem Rauchen anfängt, verdoppelt das Risiko im Vergleich zu einem Raucher, der mit 20 Jahren beginnt.

Unter den berufsspezifischen Faktoren vervielfacht **Asbest** das Lungenkrebsrisiko bei Nichtraucher und vervielfacht es bei Rauchern. Als weitere Ursachen sind **Chrom, Nickel, ionisierende Strahlung** sowie

schwach radioaktives, im Boden vorkommendes **Radon** zu nennen. **Dieseldämpfe** und von Dieselmotoren ausgestoßene **Feinstäube** sind als sicher krebs-erregend anerkannt. Im Rahmen der derzeit in Luxemburg stattfindenden Diskussionen über den Straßenverkehr darf man dieses Risiko und das von Tankstellen nicht vernachlässigen.

In Asien ist die Exposition von nicht rauchenden Frauen gegenüber Kochdämpfen in engen und ungelüfteten Räumen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache für Lungenkrebs.

Die klinische Symptomatologie

Das Problem beim Lungenkrebs ist die Tatsache, dass er relativ spät diagnostiziert wird, nämlich oft in einem weit fortgeschrittenen Stadium, aufgrund seiner wenig spezifischen Symptome. Der **Husten**, der bei einem Raucher, der oft unter chronischer Bronchitis leidet, relativ banal erscheint, sollte beachtet werden, sobald er sich verändert und verschlimmert. Er kann auf einen Tumor in der Hauptbronchie hinweisen. **Spucken von Blut** ist natürlich ein alarmierendes Signal. **Atemlosigkeit bei Anstrengungen, Schmerzen in der Brust, wiederholte Infektionen der Bronchien, eine Veränderung der Stimme** sind weitere mögliche Anzeichen. Eine **Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands** und **Gewichtsverlust** sind bei einem Raucher Alarmsignale. Eine Verformung der Finger zu Trommelschlageln ist seltener.

Erkennung von Lungenkrebs durch eine Low-dose-Computertomographie (CT)

Vor sechs Jahren ermöglichte eine groß angelegte US-amerikanische Studie (*National Screening Trial*) mit 53.000 aktiven Rauchern zwischen 55 und 74 Jahren, die kumuliert mindestens 30 *Packungsjahre*** rauchten, sowie ehemaligen Rauchern, die das Rauchen seit mindestens 15 Jahren aufgegeben hatten, durch **Low-dose-CTs**, die dreimal hintereinander mit je einem Jahr Abstand durchgeführt wurden, zahlreiche Krebsfälle im Frühstadium zu erkennen und sie operativ zu entfernen, wodurch die spezifische Sterblichkeit um 20 % und die Gesamtsterblichkeit um 6 % gesenkt werden konnte. Die Raucher mussten sich ferner verpflichten, an einer Raucherentwöhnung teilzunehmen.

Diese Früherkennung wird derzeit in Luxemburg als Einzelmaßnahme von gut eingespielten Teams

Aktives Rauchen ist für 80 % der Fälle von Lungenkrebs verantwortlich.

angeboten, die eine Betreuung auf allen Ebenen, insbesondere der chirurgischen, sowie unter Beachtung der Kriterien der amerikanischen Studie sicherstellen.

Zusätzliche Untersuchungen

- Röntgenbefund

Ein sich anhand einer Standard-Röntgenaufnahme ergebende Verdacht auf Lungenkrebs lässt sich durch ein **CT des Brustkorbs** mit Injektion eines Kontrastmittels erhärten. Das CT liefert Informationen über Größe, Ort und eine eventuelle Ausweitung auf angrenzende Organe, den möglichen Befall der Lymphknoten sowie die Möglichkeit einer flexiblen Bronchoskopie.

- Pet-Scanner

Diese Untersuchung misst die biologische Aktivität des gesamten Körpers (außer der des Schädels) nach der Injektion eines radioaktiven Tracers, der sich dort anheftet, wo die Aktivität am intensivsten ist, was in den Krebsgeschwüren der Fall ist. Er heftet sich an den Tumor, aber auch an befallene Lymphknoten und Metastasen (Knochen, Leber, Nebennieren ...).

- Gehirn-MRT

Diese Untersuchung forscht nach eventuellen Metastasen in diesem Bereich.

- Flexible Bronchoskopie

Der Arzt greift auf diese Untersuchung zurück, um einerseits einen präzisen **Gewebebefund** des Typus des Tumors zu erhalten und um eine eventuelle **EGFR-Mutation** oder eine ALK-Umlagerung festzustellen, die bei ihrer Erkennung die Behandlung beeinflussen können. Derzeit sollte aus dem gleichen Grund auch systematisch die Expression von PDL1 im Tumor gesucht werden. Die Untersuchung ermittelt

unter anderem den Grad der Ausbreitung des Tumors in den Bronchien, der bei alleiniger Röntgenuntersuchung oft unterschätzt wird.

Das Bronchoskop ist ein flexibles Gerät mit kleinem Durchmesser, das nach einer lokalen Anästhesie und Prämedikation durch einen Nasenflügel bis zu den Stimmbändern geführt wird, um zwischen ihnen in die Luftröhre zu gelangen. Dies ermöglicht die systematische Untersuchung des gesamten Bronchialbaums.

Ein Krebs kann in Form einer Knospe auftreten, die eine Bronchie ganz oder teilweise verschließt, in Form einer regelmäßigen oder unregelmäßigen Verengung oder auch in Form eines Befalls der Schleimhaut.

- Die Ultraschall-Endoskopie der Bronchien

Im Fall eines verdächtigen Lymphknotens auf dem Scanner oder Pet-Scanner entlang der Luftröhre oder der Hauptbronchien ist diese Untersuchung, die unter Vollnarkose durchgeführt wird, erforderlich, um das Stadium des Krebses festzustellen, ebenso wie transbronchiale Punktionen, um bösartige Zellen aufzuspüren. Bei einem positiven Befund kann man keine operative Behandlung in Betracht ziehen. In dem seltenen Fall, in dem man nicht zum Lymphknoten gelangt, ist eine operative Mediastinoskopie zu erwägen.

- Die Punktion durch den Brustkorb unter Scanner

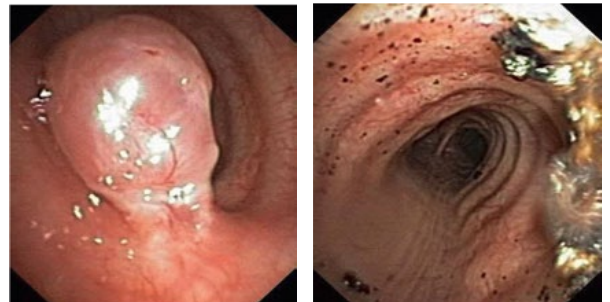
Sie wird nach lokaler Anästhesie und unter Scanner-Kontrolle mithilfe einer Nadel durchgeführt, wenn ein verdächtiger peripherer Tumor vorliegt.

- Untersuchungen der Atemwegsfunktionen

Es ist wichtig, umfassende Untersuchungen der Atemwegsfunktionen durchzuführen (Bodyplethysmographie), um festzustellen, ob der Krebstumor eventuell operabel ist, und um den Chirurgen über die

1. Foto: Großer Tumor in der Luftröhre der 3/4 des Lichts verdeckt.

2. Foto: Praktisch vollständige Wiederherstellung nach Elektrokoagulation durch Argon-Plasma.



vertretbaren Grenzen einer eventuellen operativen Entfernung zu informieren. In diesem Kontext ist die Durchführung eines Ergospirometers, wobei es sich um einen Belastungstest sowohl der Atmung als auch des Herzens auf dem Fahrrad handelt ratsam, um die Funktionsreserven des Patienten zu untersuchen. Diese Bilanz wird schließlich durch eine Lungen-Szintigrafie ergänzt, die die Luftzufuhr und den Gasaustausch in den verschiedenen Lungenbereichen untersucht.

Tumorkonferenz

Derzeit sind die Modalitäten der Betreuung eines Patienten mit Lungenkrebs unbedingt bei einer Tumorkonferenz (réunion de concertation pluridisciplinaire) zu besprechen, an der Pneumologen mit einer Ausbildung in Thoraxonkologie teilnehmen, die befugt sind, eine Chemotherapie durchzuführen. Die weiteren Teilnehmer sind: ein Radiologe, ein Strahlentherapeut, ein auf Krebsbehandlungen spezialisierter Thorax-Chirurg, ein auf Nuklearmedizin spezialisierter Mediziner. Eine spezialisierte Krankenpflegerin betreut die Patientenakte, macht Termine aus, kümmert sich um psychologische Betreuung. Ein detailliertes Protokoll dieser Sitzung mit einem präzisen Plan der vorgeschlagenen Behandlung wird erstellt und dem Patienten erläutert.

Je nach Art und Stadium des Krebses sowie Allgemeinzustand, Leistungsfähigkeit der Atemfunktionen und Alter des Patienten schlägt der Arzt immer eine chirurgische Entfernung vor, sofern dies möglich ist. Wenn dies nicht der Fall ist, muss eine Strahlenbehandlung, die oft von einer Chemotherapie begleitet wird, oder aber nur eine Chemotherapie, eine gezielte Krebstherapie (*targeted therapy*) oder eine Immuntherapie in Betracht gezogen werden.

Im Allgemeinen können 20 % der Fälle operiert werden, 35 % sind inoperabel und 45 % haben Metastasen.

Behandlung

- Die Thorax-Chirurgie

Sie muss immer durchgeführt werden, sofern sie, je nach Krankheitsstadium, Atemfunktionen und bei fehlenden schweren Begleiterkrankungen, möglich ist.

Derzeit ist die videounterstützte Chirurgie das Standardmittel für Entfernungen vom Typ Lobektomie (Entfernung eines Lungenlappens), begleitet von

einer kompletten Entfernung der Lymphknoten. So kann der gesamte Tumor entfernt und sichergestellt werden, dass die Lymphknoten nicht schon vom Krebs befallen sind. Diese Chirurgie stellt einen weit geringeren Eingriff dar als die klassische Thorakotomie. Denn der Chirurg führt nur zwei kleine Schnitte zwischen den Rippen durch, durch die er die Instrumente und die Kamera einführt. Der Patient kann nach sechs Tagen nach Hause zurückkehren. Je nach Krankheitsstadium kann die Chirurgie von einer Chemo- oder Strahlentherapie begleitet werden, doch die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn man nur auf die Chirurgie zurückgreifen muss. Diese muss von einem Thorax-Chirurgen mit großer Erfahrung in dieser Technik durchgeführt werden. Wir weisen darauf hin, dass eine aus China stammende neue Technik, die bereits in einem medizinischen Thorax-Zentrum in Luxemburg angewandt wird, es erlaubt, diesen Eingriff mit nur einem einzigen Schnitt durchzuführen, durch den alle Instrumente eingeführt werden (Vats Uniportal).

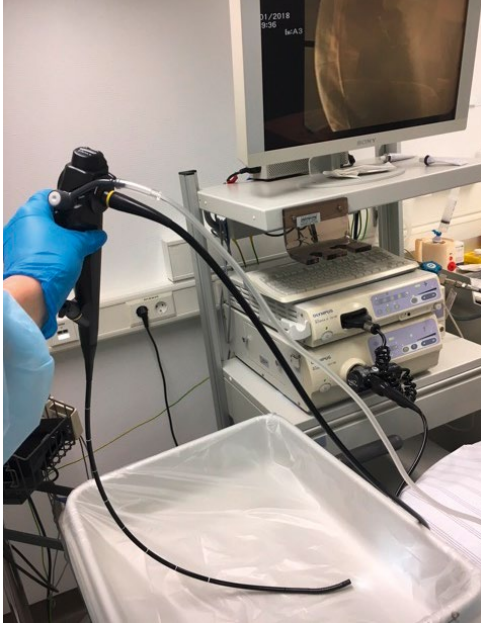
- Die Chemotherapie

Sie nimmt in der Behandlung des Lungenkrebses eine zentrale Stellung ein und kann mit der Chirurgie oder Strahlentherapie kombiniert werden. Derzeit wird vor allem Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel eingesetzt, in vier Anwendungen in je drei Wochen Abstand. Bei einer unvollständigen Antwort kann eine Erhaltungstherapie auf Grundlage eines einzigen Medikaments vorgeschlagen werden mit dem Ziel, die Krankheit so lange wie möglich unter Kontrolle zu halten. Die Chemotherapie ist bei örtlich fortgeschrittenen, nicht operierbaren Krebsfällen indiziert und wird hier oft von einer Strahlentherapie begleitet, oder bei Tumoren mit Metastasenbildung.

Übelkeit und Erbrechen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Ihnen wird oft durch die Verschreibung von Antiemetika vorgebeugt. Zudem kann ein Absinken der roten und/oder weißen Blutkörperchen auftreten. Bei Infektionen müssen Patienten oft stationär behandelt werden. Und schließlich ist Haarausfall möglich.

- Die Strahlentherapie

Sie wird meist mit der Chemotherapie kombiniert und spielt bei lokal weit fortgeschrittenen Krebsfällen eine wichtige Rolle. Seit mehreren Jahren wird die automatisierte stereotaktische Strahlentherapie per Cyberknife® eingesetzt, die eine sehr zielgenaue Strahlentherapie ist, die nur wenige Sitzungen



Flexibles Videobronchoskop

erfordert und bei peripheren, kleinen Krebsgeschwüren eingesetzt wird, die jedoch aufgrund von Gegenindikationen im Atemwegsbereich oder anderen (Körpergegend, Ablehnung der Chirurgie) nicht operiert werden können.

Diese Behandlung, der ein unter radiologischer Kontrolle ausgeführtes Einsetzen von Markierungen (Clips) am Tumor vorangeht, kann ein langfristiges Weiterleben ermöglichen. Die Strahlentherapie kann schließlich eingesetzt werden, um Schmerzen zu lindern, die durch die Ausbreitung des Krebses auf die Brustwand entstehen.

- gezielte Krebstherapie (*targeted therapy*)

Dank der Entdeckung der Molekularschädigung der Tumore durch Genmutation (EGFR, Kras, HER2, BRAF) sowie durch Umlagerungen (ALK, Ros1, Met) konnten neue Medikamente entwickelt werden. Diese Anomalien müssen vom *Laboratoire National de la Santé* systematisch gesucht werden, sobald die Gewebediagnostik des Adenokarzinoms gestellt ist. Denn wir verfügen derzeit über Medikamente, die die Tyrosinkinase des EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib) hemmen und im Vergleich zur Chemotherapie bei Adenokarzinomen mit Metastasen eine verlängerte Überlebensrate gezeigt haben. Für eine Genumlagerung verwendet man Crizotinib. Im Fall einer Genveränderung BRAF (Mutation V600 E) kann man seit einigen Monaten entweder Dabrafenib oder Trameetinib verschreiben. Diese Medikamente werden besser vertragen als die Chemotherapie. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Akne und Verdauungsstörungen, die durch eine geeignete Behandlung allerdings effektiv eingedämmt werden können.



Instrumente Vats Uniportal mit zugeschaltetem Bildschirm.

- Die Immuntherapie

Obwohl sie lange Zeit bei Lungenkrebs enttäuschende Ergebnisse lieferte, hat die Immuntherapie mit der Entwicklung von Checkpoint-Hemmern große Fortschritte gemacht. Diese Medikamente heben in gewisser Weise die vom Tumor verursachte Blockierung der Aktivität der Lymphozyten auf. Wenn der Tumor PDL1 ausdrückt, war die Überlebensdauer bei nicht kleinzelligen Lungenkrebsfällen mit Metastasen nach zwei Jahren 51 % mit Pembrolizumab, gegenüber 34 % mit Chemotherapie, wie eine neuere Studie jüngst zeigte, weshalb diese Behandlungsform derzeit für dieses Stadium der Krankheit befürwortet werden muss, umso mehr, da sie besser vertragen wird. Heute haben wir gelernt, die Nebenwirkungen



Operationsfeld Intervention Vats Uniportal.

für Haut, Leber und Lunge besser zu kontrollieren. Vor kurzem komplettierte Atezolizumab diese vielversprechende Medikamentengruppe.

Beobachtung

Ein sich in Behandlung befindlicher Patient muss sich bei Komplikationen oder Nebenwirkungen der Behandlung jederzeit an die Abteilung für Pneumologie wenden können, um schnell betreut zu werden.

Weitere Behandlungen

Falls ein großer Teil der Luftröhre oder einer Hauptbronchie vom Tumor befallen ist, muss manchmal eine endobronchiale Entfernung durchgeführt werden, entweder durch Elektrokoagulation durch Argon-Plasma oder mit dem Laser, um die Atembeschwerden zu lindern. Manchmal ist das Einfügen eines Stents (Prothese) erforderlich. Im Fall einer Brustfellentzündung (Flüssigkeit im Mantel um die Lunge), muss die Flüssigkeit durch einen Einstich evakuiert werden. Die Raucherentwöhnung ist Teil der Behandlung von Lungenkrebs, da Rauchen das Risiko von Komplikationen sowie eines zweiten Krebses erhöht.

Trotz aller therapeutischen Anstrengungen entwickelt sich die Krankheit oft weiter und führt zu einer bedeutenden Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie zu Schmerzen. Also sind Schmerzbehandlungen nötig, die zu einer effizienten Kontrolle der Symptome führen, besonders auf Morphinbasis. Diese Behandlung muss genau eingestellt sein, damit der Patient so gut wie möglich entlastet wird. Eine psychologische Hilfe für den Patienten und oft auch für die Familie ist unerlässlich. Schließlich obliegt es dem Arzt, die Familie während der schwierigen Phasen der Krankheit zu informieren.

Lungenkrebs-Prävention

Das große Drama ist: Der Lungenkrebs könnte innerhalb einer Generation praktisch ausgerottet werden, wenn der Tabakkonsum heute aufhören würde. Doch ein solcher Stopp liefe natürlich den Interessen der Tabakindustrie, aber – wegen der Steuereinnahmen – auch denen des Staats zuwider. Auch wenn man die Anstrengungen des Gesundheitsministeriums und der Fondation Cancer, die zu einer deutlichen Absenkung des Tabakkonsums geführt haben, begrüßen muss, muss man darauf hinweisen, dass die einzig effiziente Maßnahme, nämlich eine spürbare Anhebung des Preises, noch immer nicht ergriffen wurde – denn eine Preiserhöhung um 10 % führt zu einer Verringerung des Konsums um 5 %. Durch diese Politik fördert der Staat das Rauchen und die Verbreitung von Lungenkrebs nicht nur in Luxemburg, sondern auch in den Nachbarländern, ohne alle wirtschaftlichen Folgen der mit dem Rauchen einhergehenden Krankheiten zu tragen. Angesichts der sich abspielenden Dramen sollte die Ethik über wirtschaftlichen Erwägungen stehen.

Zusammenfassung

In 20 Jahren ist die 5-Jahres-Überlebensrate nach Feststellung eines Lungenkrebses in Frankreich von 13 auf 17 % gestiegen, was wahrscheinlich auch für Luxemburg gilt.

Doch durch die Einführung zahlreicher neuer Medikamente sollte sich dies in Zukunft weiter verbessern – allerdings verbunden mit enormen Kosten. Eine mutige Gesundheitspolitik wäre jedoch sehr viel effizienter und würde es nicht nur erlauben, zahlreiche Todesfälle zu vermeiden, sondern auch Schmerzen und menschliche Dramen. ●

***Packungsjahr: Maßeinheit für den Tabakkonsum. Man berechnet das Packungsjahr durch Multiplikation der Anzahl der pro Tag gerauchten Päckchen mit den Jahren, in denen die Person diese Anzahl an Päckchen geraucht hat.*