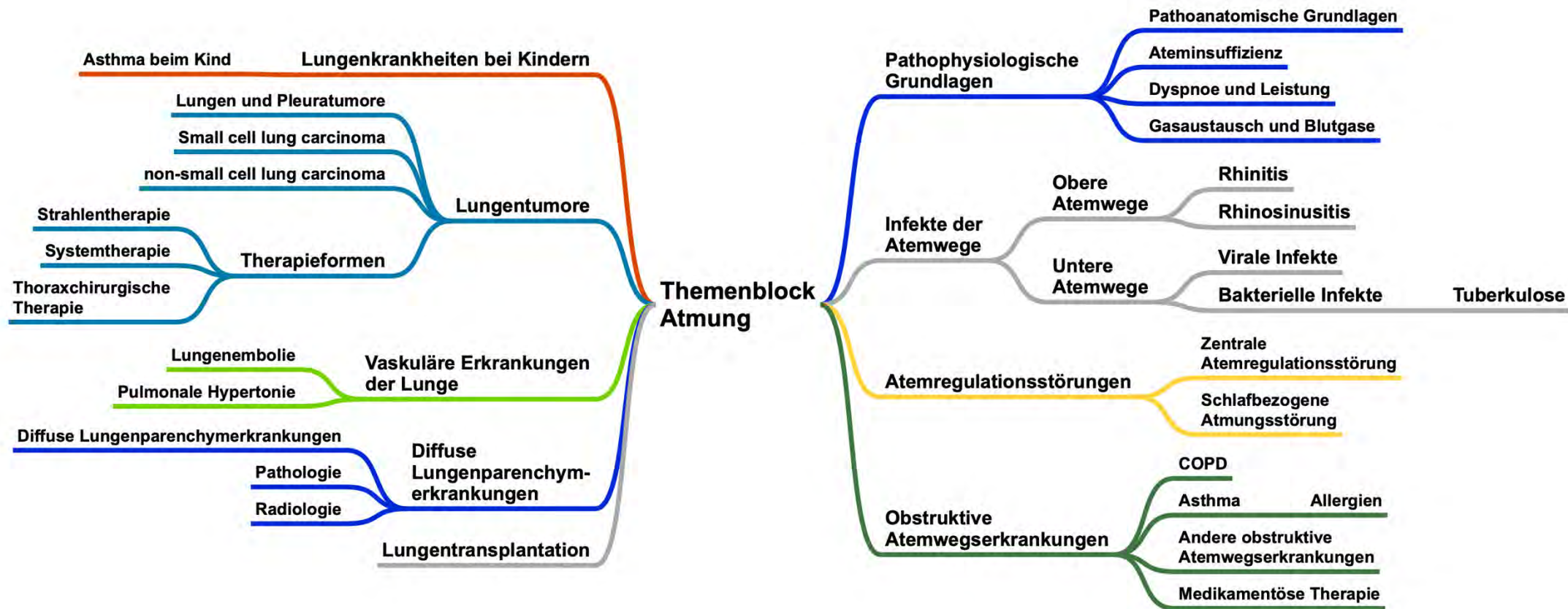


# TB Atmung & Cluster Onkologie

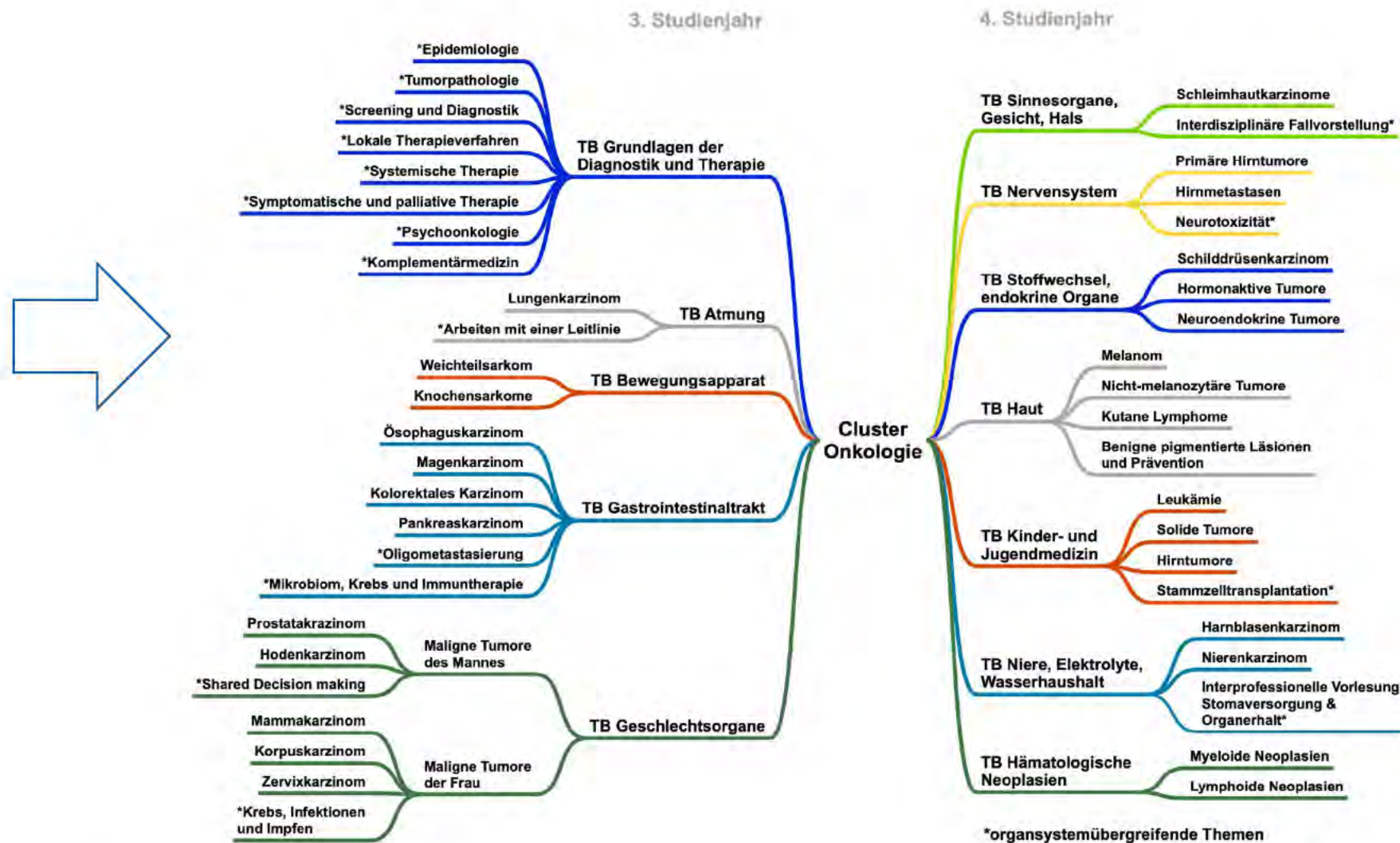
## Lungenkarzinom

Matthias Guckenberger

# Themenblock Atmung



# Cluster Onkologie



# Nicht-keinzelliges Lungenkarzinom

## Lernziele

1. Die Studierenden können die Systematik und Einteilung thorakaler Tumore wiedergeben und erläutern.
2. Die Studierenden können Risikofaktoren und Umwelteinflüsse aufzählen und erläutern, die zur Entstehung thorakaler Tumore führen.
3. Die Studierenden können histopathologische und pathophysiologische Grundlagen thorakaler Tumore wiedergeben.
4. Die Studierenden können die grundlegenden Therapiealgorithmen des Lungenkrebs beschreiben und kennen die Prognose.



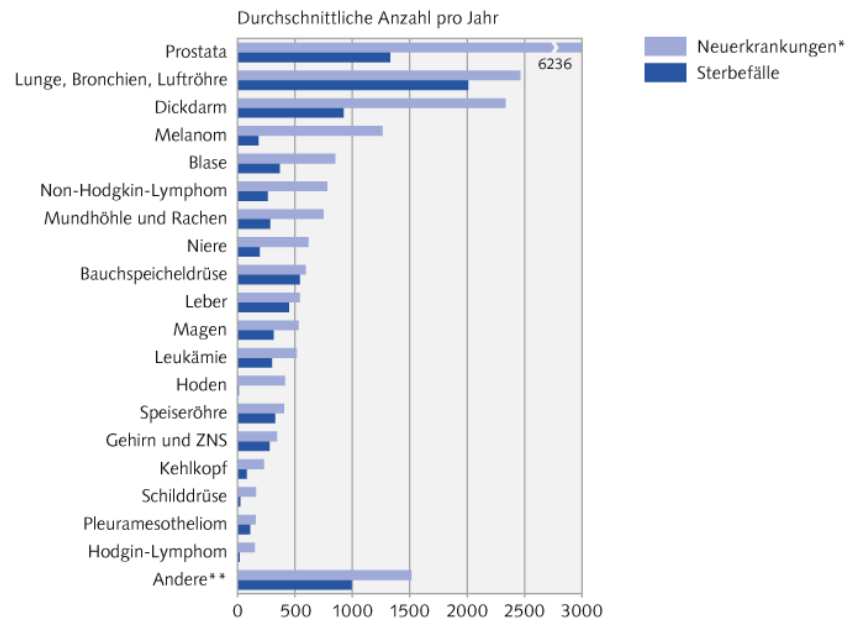
# Thorakale Tumore

- Lungenkarzinome
- Karzinoid, adenoid-zystisches Karzinom
- endobronchiale und pulmonale Metastasen
- benigne Tumoren, z. B. Hamartome
- Mediastinaltumoren, vor allem neurogene Tumoren, Thymome, Lymphome und Keimzell-tumoren
- Pleuratumoren, vor allem malignes Pleuramesotheliom

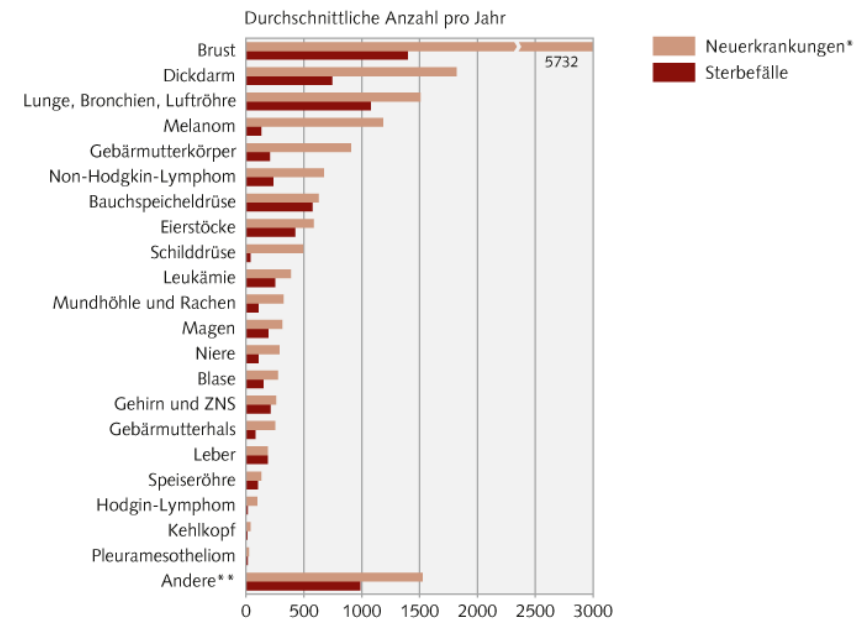
# Inzidenz

- 2015: 42.000 neue Krebserkrankungen in der CH

Neuerkrankungen und Sterbefälle bei Männern nach Krebslokalisation, 2008–2012

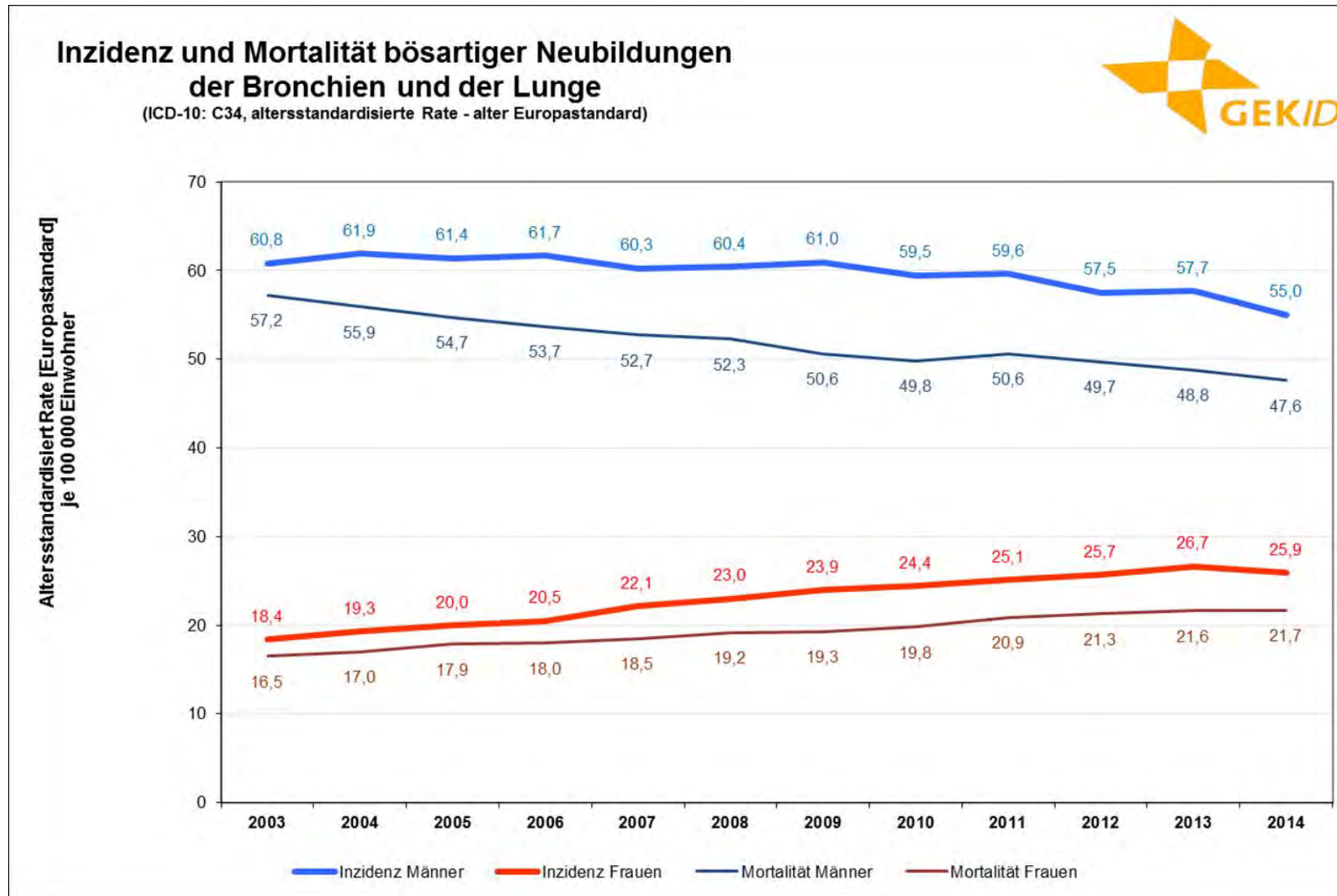


Neuerkrankungen und Sterbefälle bei Frauen nach Krebslokalisation, 2008–2012



➤ Lungenkrebs: 2.-3. häufigster Tumor mit 1.-2. häufigsten Todesfällen

# Entwicklung des Überlebens nach Lungenkrebs



# Prävention des Lungenkrebs

## Prävention



### Primärprävention

**Ziel:** Soll das Neuauftreten einer Krankheit verhindern.

- Reduktion Rauchen
- Verbot Asbest

### Sekundärprävention

**Ziel:** Frühes Erkennen der Erkrankung in einem gut-behandelbaren Stadium.

- Screening



# Risikofaktoren

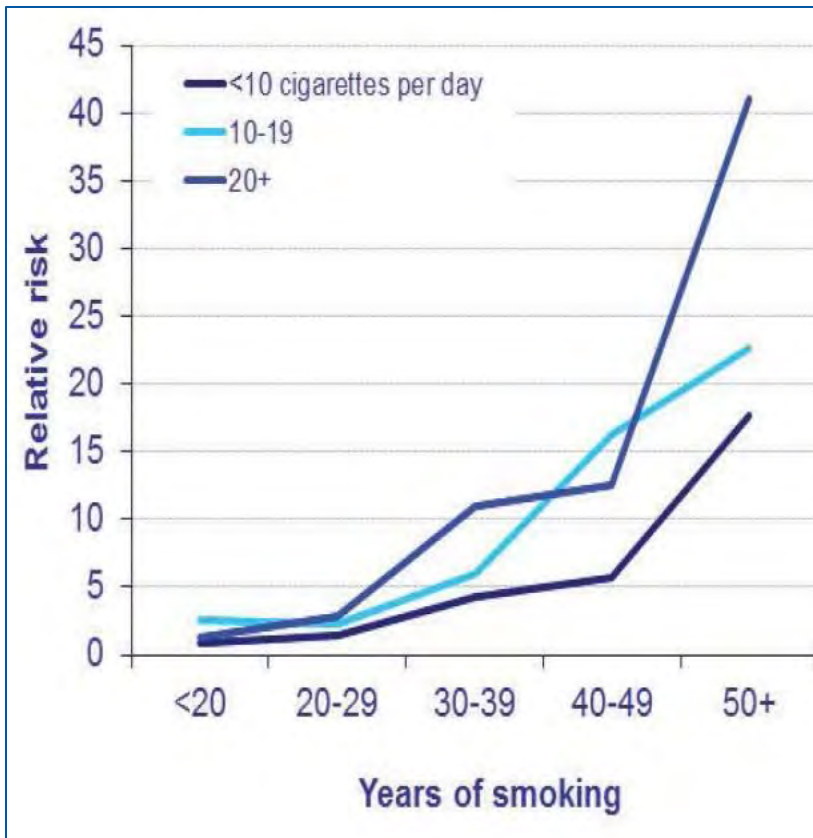
## erworben, exogen

- Rauchen, auch Passivrauchen
- ionisierende Strahlen (hohe Radonbelastung, medizinische Strahlenexposition)
- Feinstaub
- Dieselmotorabgase
- Asbest
- Quarzstäube
- berufliche Exposition (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung: Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Siliziumdioxid)

## genetisch, endogen

- Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

# Risikofaktor Rauchen



## Rauchen:

Verantwortlich für 30% aller Krebstodesfälle und 87% aller Lungenkrebs Todesfälle

Passivrauchen erhöht Risiko für Lungenkrebs um 25%

Reduktion des Risikos für Raucher-assoziierten Tod durch Einstellen des Rauchens:

Vor 40 Lebensjahr	- 90%
Vor 54 Lebensjahr	- 66%
Zur Krebsdiagnose	- 40%

➤ Never start smoking or stop smoking immediately !

# Risikofaktor Rauchen - Tabakindustrie

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993237>

## Public Health

### The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see

Pascal A Diethelm, Jean-Charles Rielle, Martin McKee

Lancet 2005; 366: 86-92

Published online

November 11, 2004

<http://image.thelancet.com/extras/03art/7306web.pdf>

OxyRomandie, Geneva, Switzerland (P A Diethelm); CIPRET-Genève, Carrefour Prévention, Geneva, Switzerland (J-C Rielle); and London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (M McKee MD)

Correspondence to:

Pascal Diethelm  
diethelm@libertysurf.fr

The tobacco industry maintained, for many years, that it was unaware of research about the toxic effects of smoking. By the 1970s, however, the industry decided that it needed this information but they were unwilling to seek it in a way that was open to public scrutiny. By means of material from internal industry documents it can be revealed that one company, Philip Morris, acquired a research facility, INBIFO, in Germany and created a complex mechanism seeking to ensure that the work done in the facility could not be linked to Philip Morris. In particular it involved the appointment of a Swedish professor as a 'co-ordinator', who would synthesise reports for onward transmission to the USA. Various arrangements were made to conceal this process, not only from the wider public, but also from many within Philip Morris, although it was known to some senior executives. INBIFO appears to have published only a small amount of its research and what was published appears to differ considerably from what was not. In particular, the unpublished reports provided evidence of the greater toxicity of sidestream than mainstream smoke, a finding of particular relevance given the industry's continuing denial of the harmful effects of passive smoking. By contrast, much of its published work comprises papers that convey a message that could be considered useful to the industry, in particular casting doubt on methods used to assess the effects of passive smoking.

## Tabak Industrie:

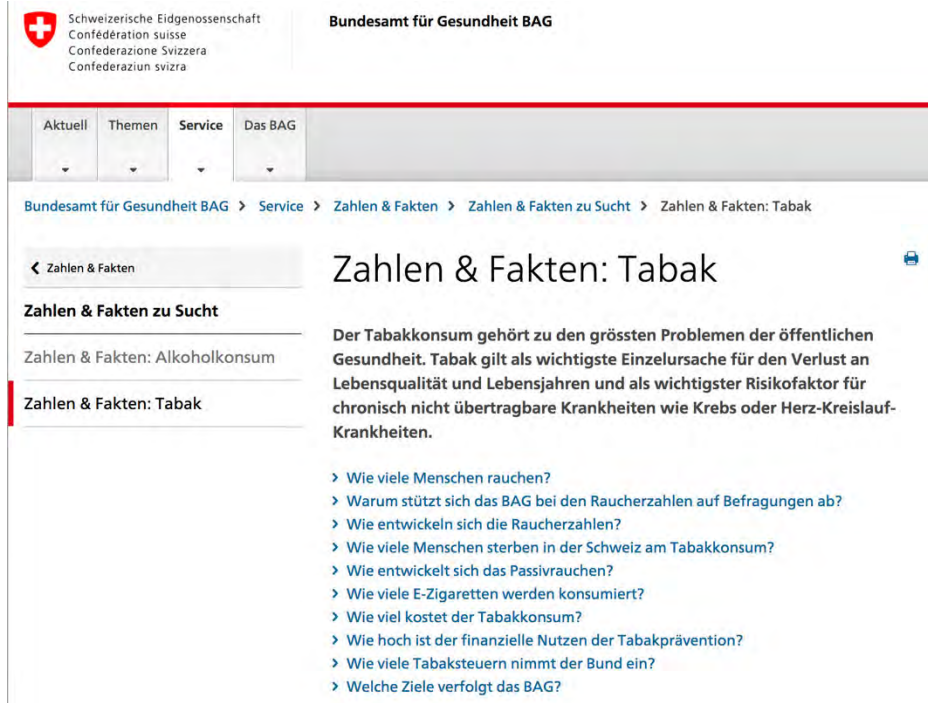
**1954** "We accept an interest in people's health as a basic responsibility, paramount to every other consideration in our business"

**1994** hearing before US Congress: chief executive officers of the seven largest American tobacco companies each testified that nicotine was not addictive

➤ Wiederholte Lüge und Vertuschung

# Rauchen

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/service/zahlen-fakten/zahlen-fakten-zu-sucht/zahlen-fakten-zu-tabak.html>



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit BAG

Aktuell Themen Service Das BAG

Bundesamt für Gesundheit BAG > Service > Zahlen & Fakten > Zahlen & Fakten zu Sucht > Zahlen & Fakten: Tabak

Zahlen & Fakten


Zahlen & Fakten zu Sucht

Zahlen & Fakten: Alkoholkonsum

Zahlen & Fakten: Tabak

Der Tabakkonsum gehört zu den grössten Problemen der öffentlichen Gesundheit. Tabak gilt als wichtigste Einzelursache für den Verlust an Lebensqualität und Lebensjahren und als wichtigster Risikofaktor für chronisch nicht übertragbare Krankheiten wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Krankheiten.

- > Wie viele Menschen rauchen?
- > Warum stützt sich das BAG bei den Raucherzahlen auf Befragungen ab?
- > Wie entwickeln sich die Raucherzahlen?
- > Wie viele Menschen sterben in der Schweiz am Tabakkonsum?
- > Wie entwickelt sich das Passivrauchen?
- > Wie viele E-Zigaretten werden konsumiert?
- > Wie viel kostet der Tabakkonsum?
- > Wie hoch ist der finanzielle Nutzen der Tabakprävention?
- > Wie viele Tabaksteuern nimmt der Bund ein?
- > Welche Ziele verfolgt das BAG?



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Gesundheit BAG

## Faktenblatt

### Tabakkonsum in der Schweiz im Jahr 2016

2016 rauchten 25,3% der Personen über 15 Jahre in der Schweiz, das heisst ein Viertel der Bevölkerung. Dieser Anteil hat sich seit rund zehn Jahren nur marginal verändert (im Rahmen des Schweizer Suchtmonitorings 2011-2016 und der Erhebung des Tabakmonitorings 2001-2010). Der Tabakkonsum in der Schweiz stagniert also.

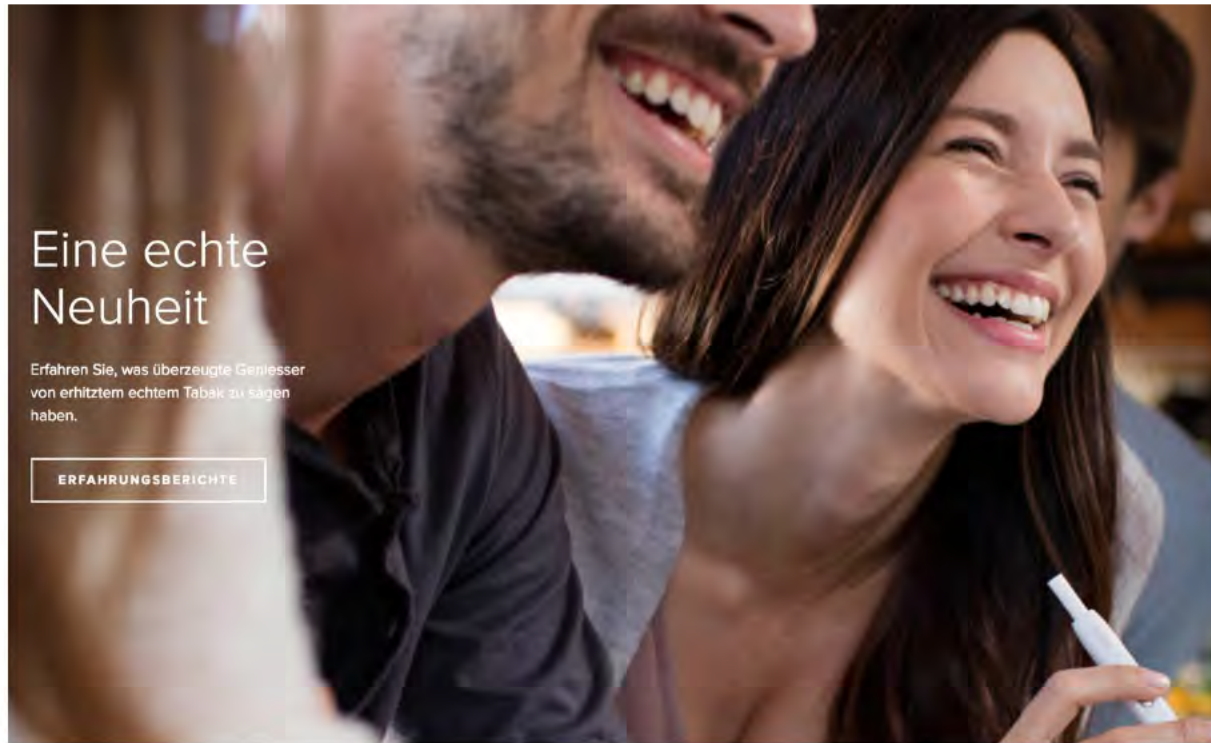
Drei in den letzten Jahren zu beobachtende, potentiell problematische Phänomene sind an dieser Stelle zu erwähnen. Zum einen die Entwicklung des Konsums von Wasserpfeife, der bei den Täglich-Rauchenden seit 2011 relativ regelmässig zunimmt und bei den jüngsten Altersgruppen besonders hoch ist (z.B. wurde sie 2016 von 43,1% der gelegentlich rauchenden 15-19-Jährigen konsumiert). Zum andern das aktuelle Niveau des Tabakkonsums und das Alter bei Beginn des täglichen Konsums: Je jünger eine täglich rauchende Person begonnen hat, desto mehr raucht sie später. Schliesslich sagen 31,0% der Rauchenden, sie hätten die Absicht, innerhalb der nächsten 6 Monate mit dem Rauchen aufzuhören. Der Rückgang der Absicht, mit dem Rauchen aufzuhören gegenüber 2014 (34.7%) ist besorgniserregend.

## ➤ Detaillierte Zahlen und Fakten



# E-Zigaretten

14- bis 18-Jährigen in den USA: 2017 noch 11.7 Prozent und 2018 bereits 20.8 Prozent



➤ Chance oder Gefahr ?



# E-Zigaretten

## Randomisierte Studie in UK

- 3 Monate e-Zigaretten verhelfen 18% von Rauchern zu einer Abstinenz nach einem Jahr im Vergleich zu 10% bei Verwendung von Nikotinplastern
- **ABER:** 80% bleiben e-Zigaretten Konsumenten !

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808779>

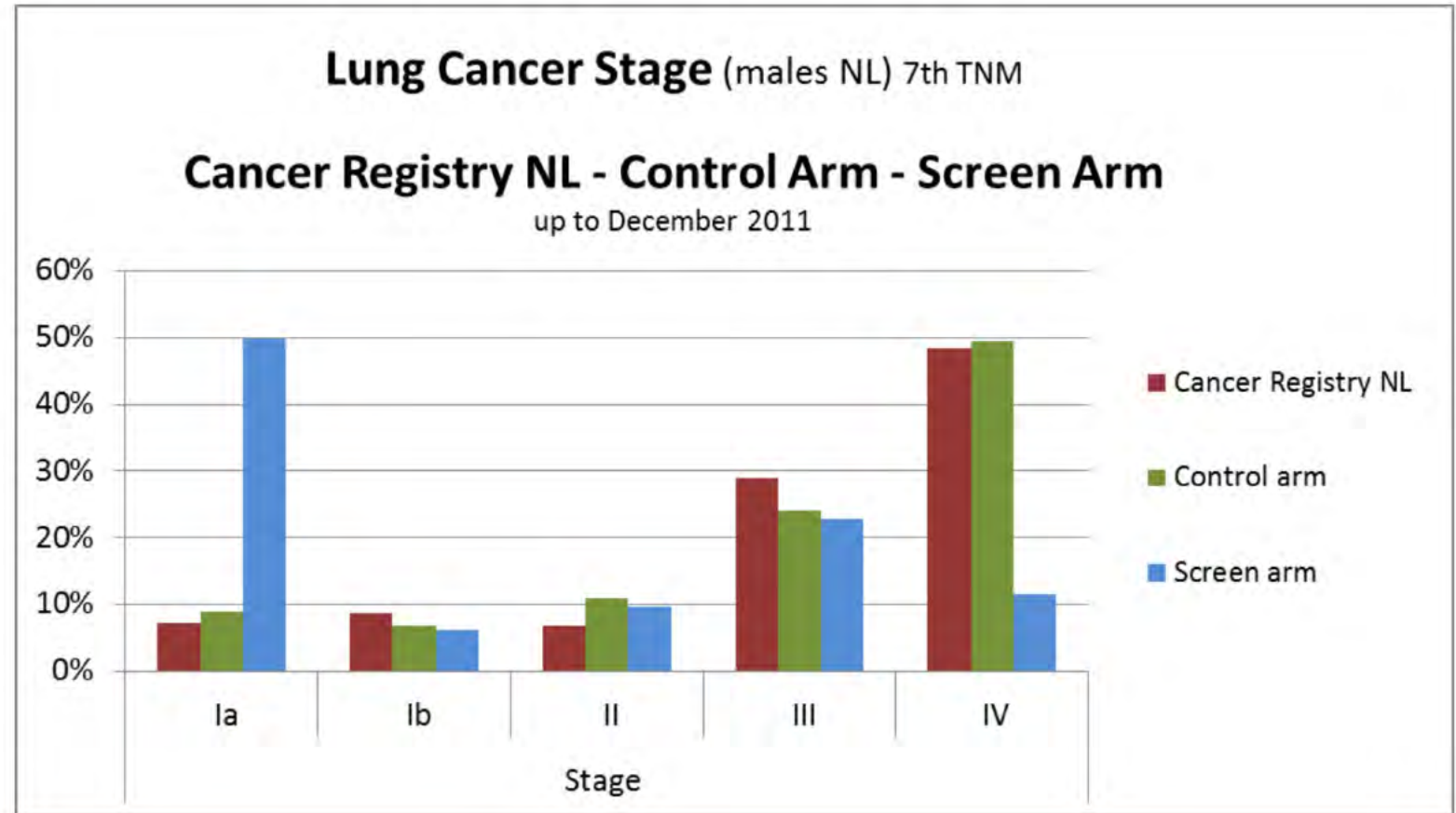
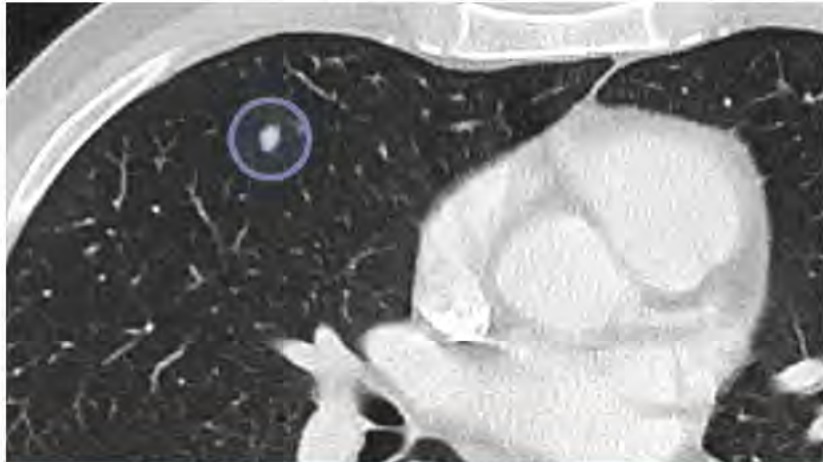
“some studies suggest that smoking e-cigarettes may be **less dangerous than smoking conventional cigarettes**“

„At present, it is **impossible to reach a consensus on the safety** of e-cigarettes“

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1502466>

➤ Differenzierte & kritische Betrachtung notwendig

# Screening mittels low-dose CT



➤ Statt 50% werden nur noch 10% der Patienten im Stadium IV diagnostiziert

# Klinisches Bild

Ursache	Symptom
lokal tumorbedingt	Husten Dyspnoe Thoraxschmerzen Hämoptysen blutig tingiertes Sputum beim Husten obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom) Dysphagie Stridor Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens) Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis) Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
metastasenbedingt	Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) Ikterus
allgemein	Gewichtsverlust Schwäche Fieber Nachtschweiß paraneoplastische Syndrome* autoimmun (Kollagenosen) endokrin hämatologisch einschl. Gerinnung kutan, z. B. Dermatomyositis metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom) renal

- In frühen Stadien  
asymptomatisch
- Chronischer Husten  
(8 Wochen)
  - Ausführliche Anamnese
  - Klinische Untersuchung
  - Röntgen Thorax
  - LuFu

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/186544/Chronischer-Husten-Was-ist-zu-beachten>

# Diagnostik

Untersuchung	Empfehlung
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung
CT Thorax / Oberbauch mit Kontrastmittel, oder PET-CT	Methode der ersten Wahl
Bronchoskopie mit Biopsie	bei bildgebendem Verdacht und zugänglicher Raumforderung
Transthorakale Biopsie	bei bildgebendem Verdacht und peripherem Rundherd

➤ Primärtumor & Ausbreitungsdiagnostik

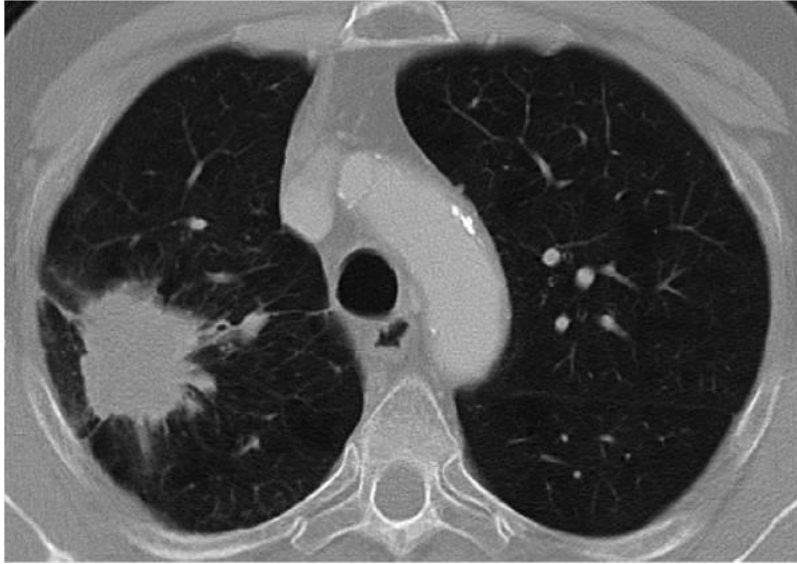
➤ Diagnose Sicherung

➤ Histopathologische Differenzierung

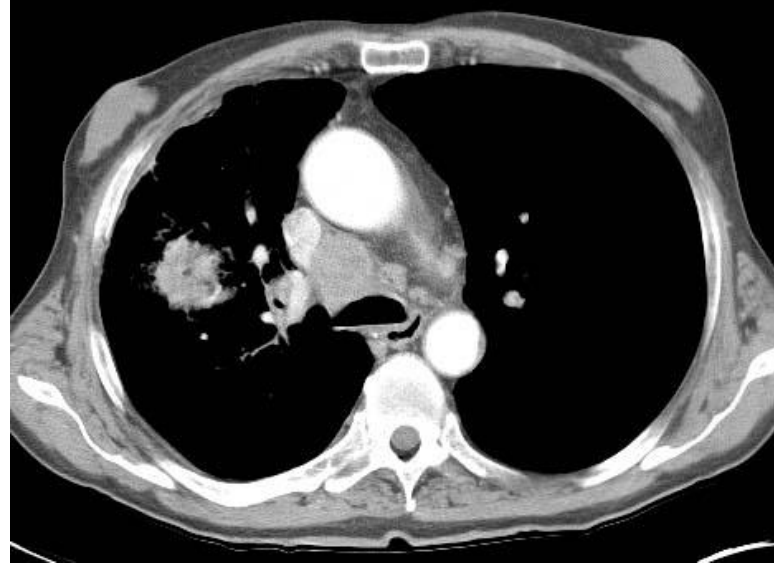
➤ Zeitnahes Vervollständigen der Diagnostik



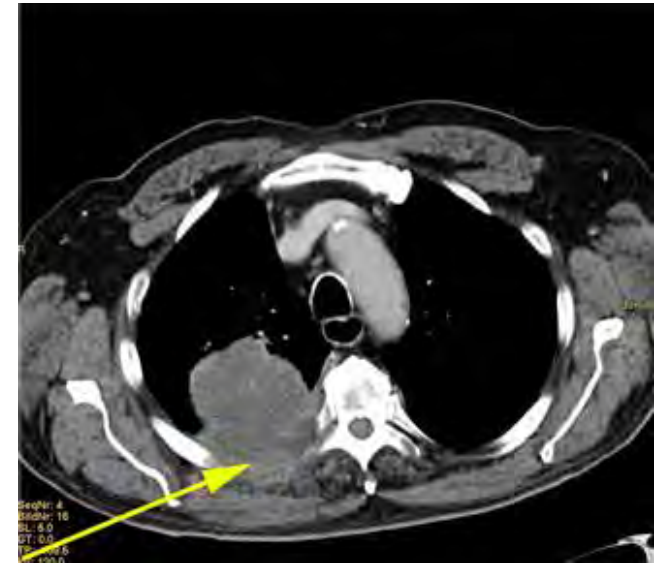
# CT Diagnostik



- Weichteildicht
- Spikuliert



- Lungenrundherd
- Lymphadenopathie



- Lokale Destruktion

➤ CT Diagnostik ist MRI und PET bezüglich Anatomie überlegen

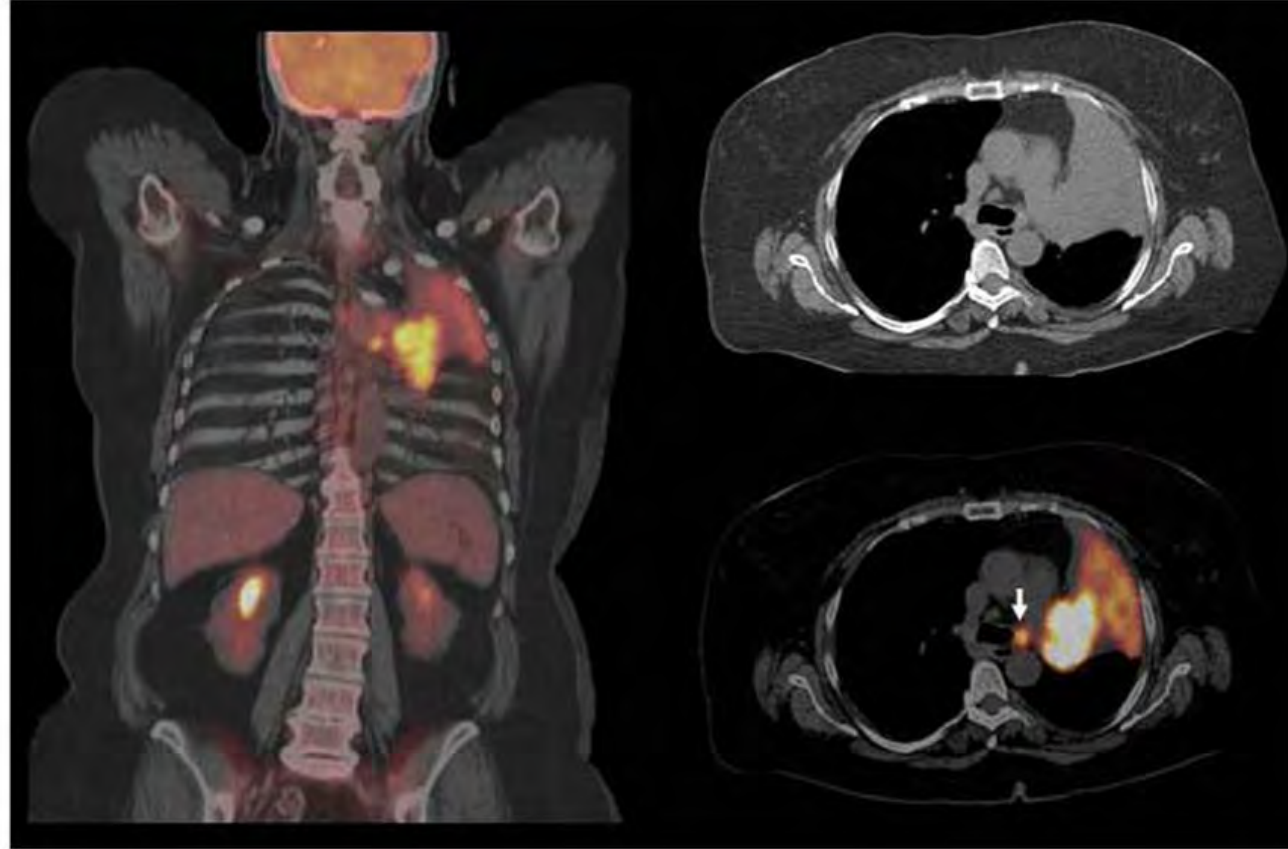


# Differentialdiagnose solitärer Lungenrundherd

<b>Maligne Rundherde</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bronchialkarzinome</li><li>- Metastasen</li><li>- Sarkome</li><li>- maligne Lymphome</li></ul>
<b>Gefäßprozesse</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- a.v.Fisteln</li><li>- Varixknoten</li></ul>
<b>Benigne und semimaligne Rundherde</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hamartochondrome</li><li>- Bronchusadenome</li><li>- Neurofibrome, Fibrome</li><li>- Lipome</li><li>- Osteome</li></ul>
<b>Entzündliche Rundherde</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tuberkulome</li><li>- Pneumonien</li><li>- Abszesse</li><li>- Eosinophile Infektion</li><li>- Aspergillome</li><li>- Echinokokkus</li></ul>
<b>Zysten</b>	
<b>Fremdkörper</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- aspirierter Fremdkörper</li><li>- äußerlich liegende Objekte</li></ul>

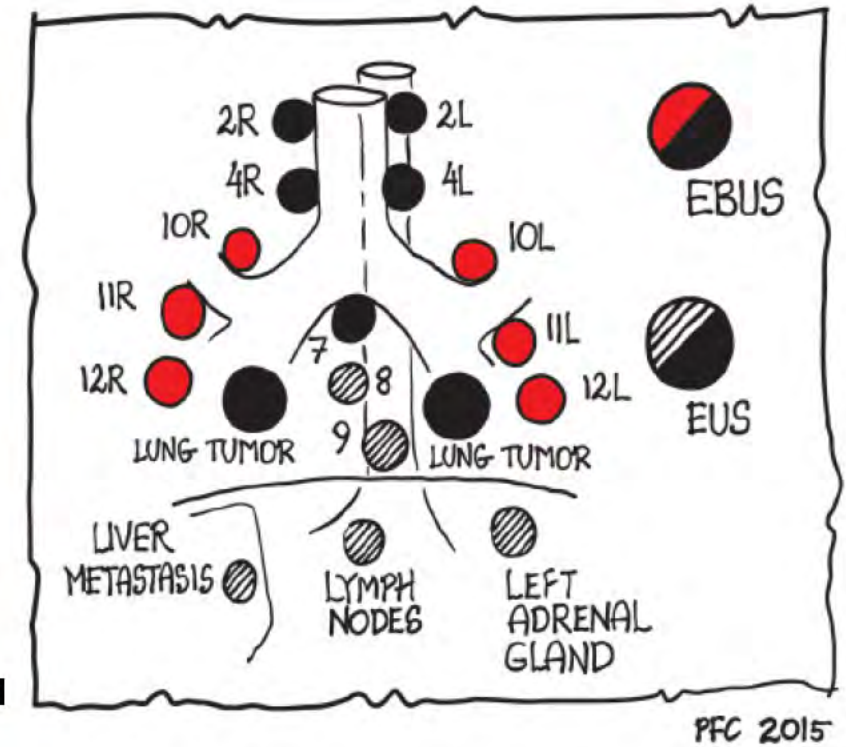
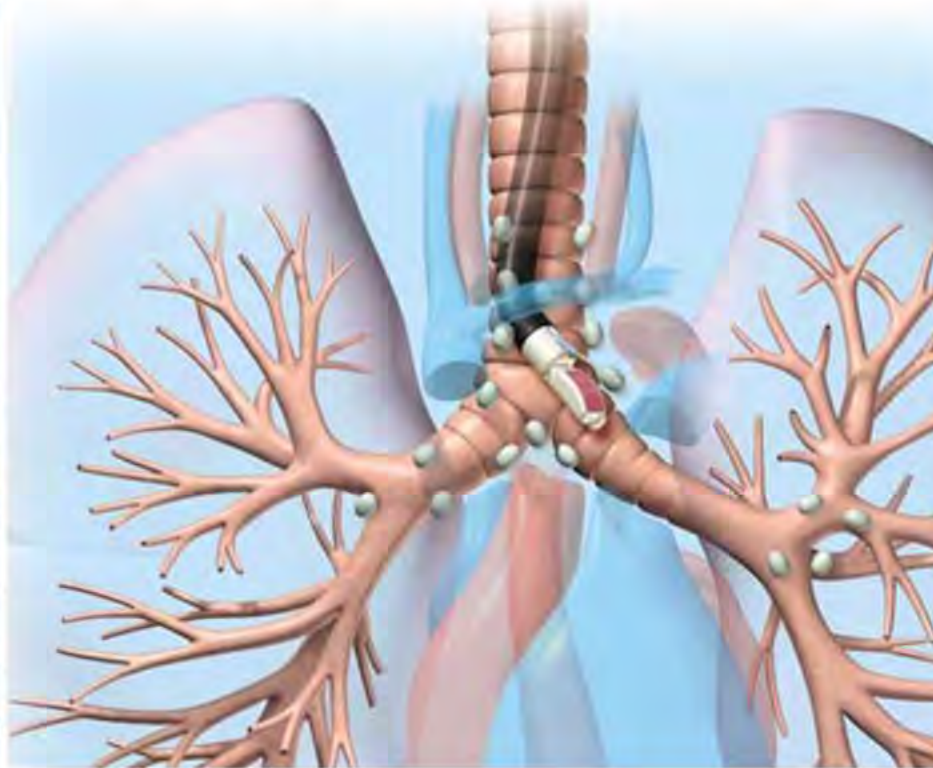
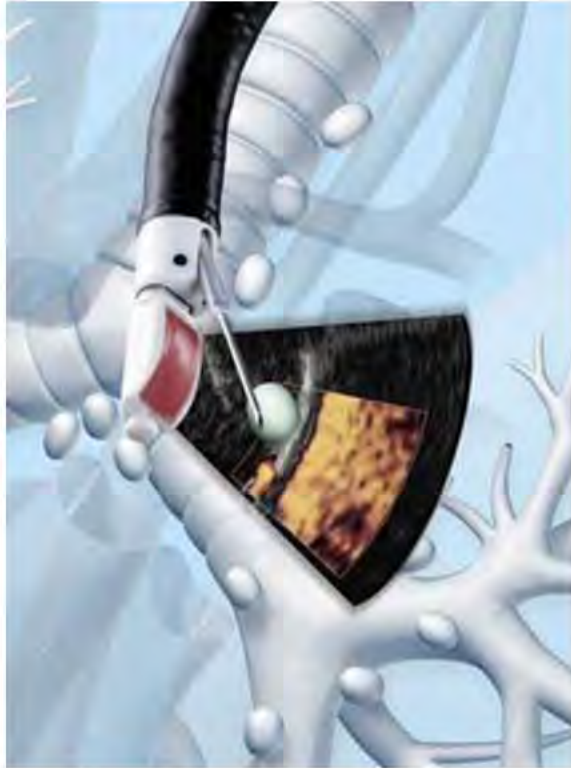
➤ Histopathologische Sicherung essentiell

# FDG-PET Diagnostik



- Lokale, regionäre und distante Ausbreitung
- Genauere Differenzierung maligne vs benigne

# Endobronchialer US (EBUS); Endoskopischer US (EUS)

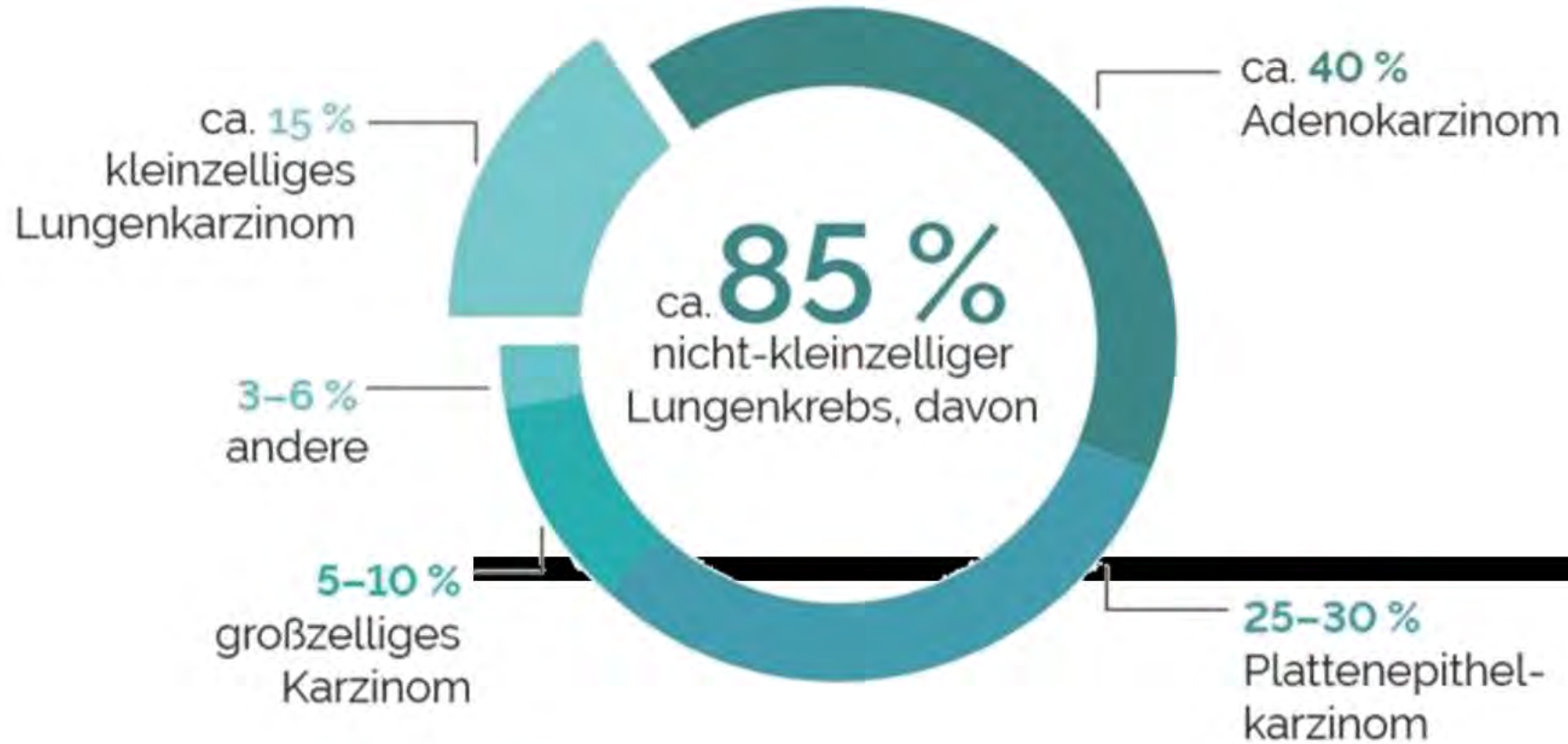


## Wann und was muss histologisch gesichert werden:

- Die Tumorerkrankung im Allgemeinen (Primarius, LK, Fernmetastasen)
- Mediastinale Lymphknotenausbreitung



# Histologische Subtypen des Lungen Ca



➤ NSCLC: Zunehmende Inzidenz des Adeno Ca

# Histopathologie

Today (2013)

Targets today

EGFR



ALK



ROS1



Targets in the future



KRAS  
and others



BRAF



HER2



RET



DDR2  
and others



MET



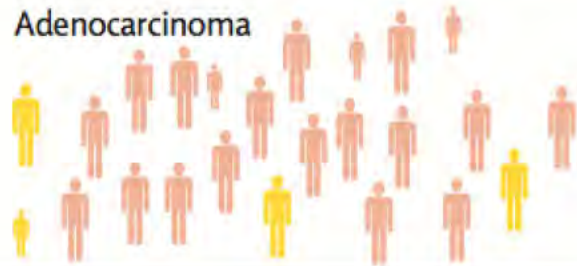
FGR1



PI3K

2008

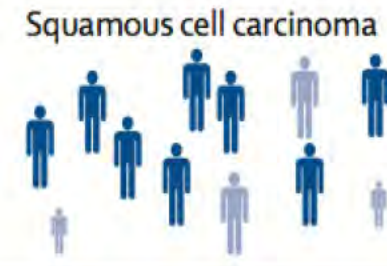
Adenocarcinoma



Large-cell carcinoma

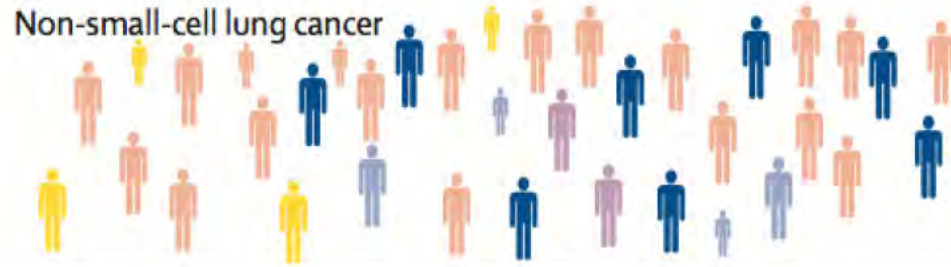


Squamous cell carcinoma



2000

Non-small-cell lung cancer



Small-cell lung cancer

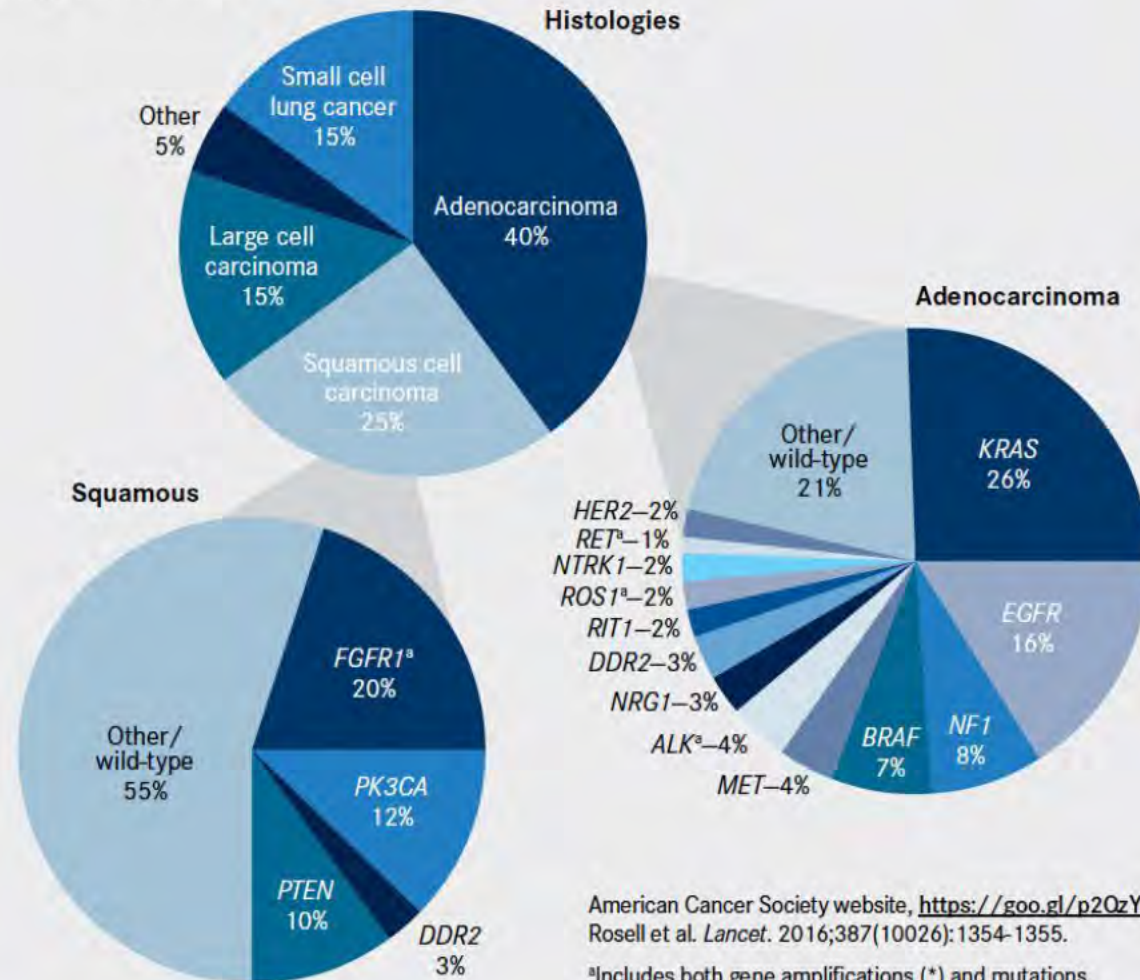


➤ Kontinuierliche Subklassifikation des Lungenkarzinoms



# Histopathologie

## Lung Cancers and Their Molecular Drivers



**EGFR:** 16%

Mutation / Amplifikation

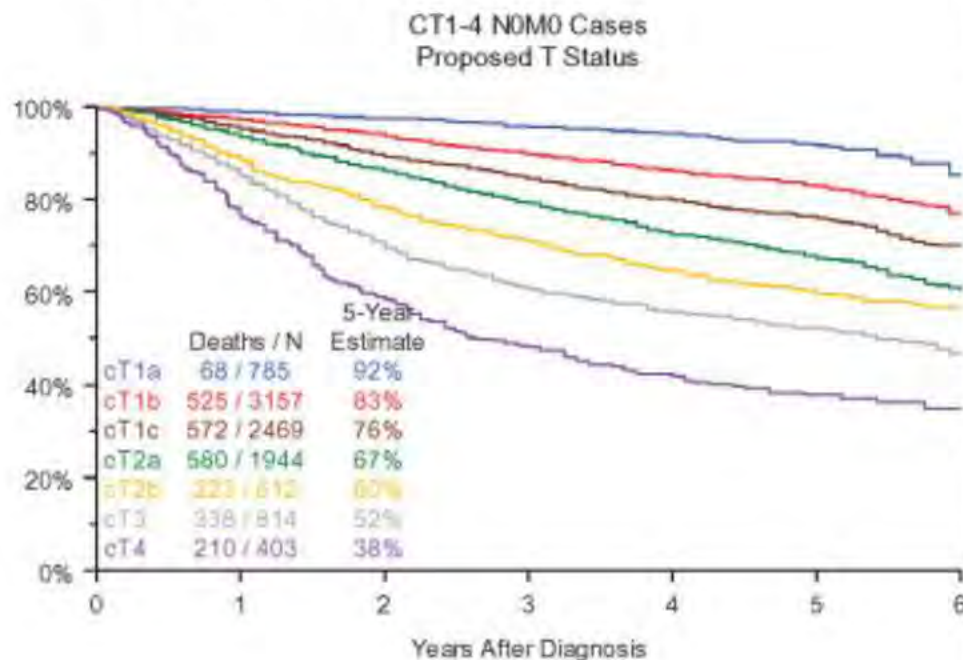
Häufiger bei

- Frauen
- Never Smoker
- Asiatische Herkunft

**ALK Translokation:** 4%

# TNM System – T Status

## Proposed T Categories



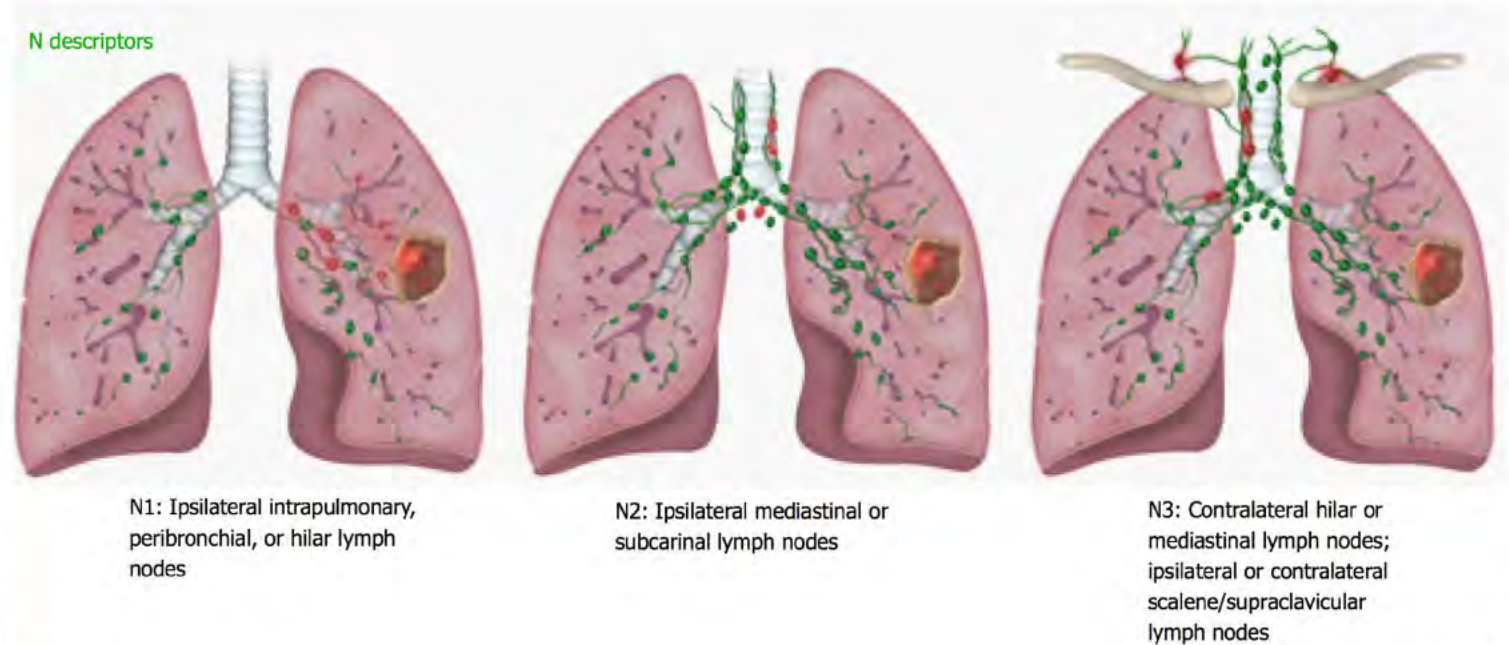
Tis	•Carcinoma in situ
T1	•größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	•Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	•größter Durchmesser < oder = 1cm
T1b	•größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
T1c	•größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
T2	•größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm <u>oder</u> •Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina •Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> •tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	•größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
T2b	•größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
T3	•größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm •Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <u>oder</u> parietales Perikard •zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	•größter Durchmesser > 7cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina •zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

- Tumordurchmesser < 1cm bis > 7cm
- Invasion von Pleura, Thoraxwand und mediastinalen Strukturen
- Tumorknoten im gleichen Lappen oder gleichen Lunge



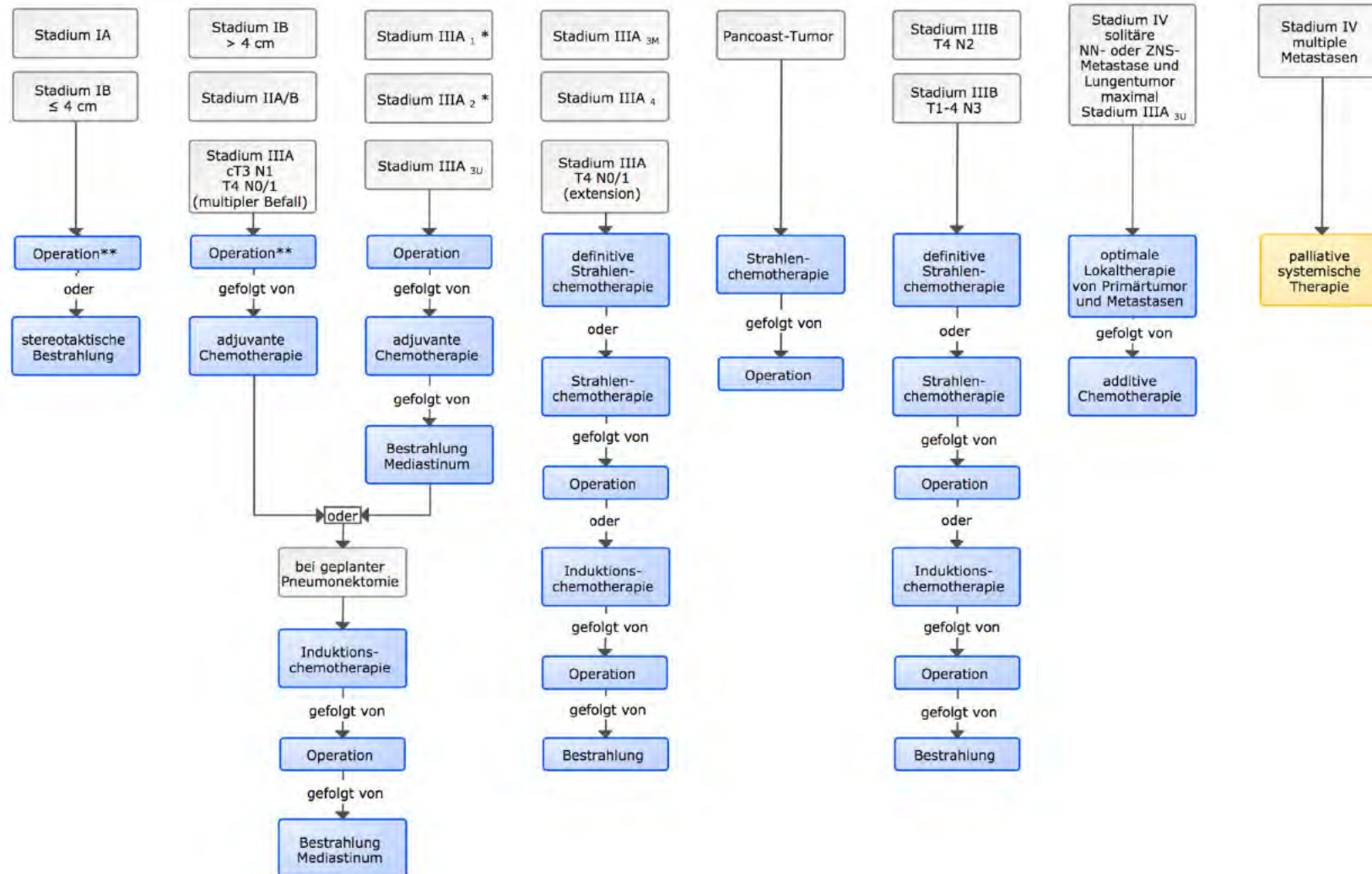
# TNM System – N Status

5-yr survival	
N0	<b>60%</b>
N1	<b>37%</b>
N2	<b>23%</b>
N3	<b>9%</b>



- Lymphknoten Ausbreitung entscheidender Prognosefaktor
- Beeinflusst Indikation zur lokalen & systemischen Therapie

# Therapiealgorithmen



# Multidisziplinäres Tumorboard



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643552>

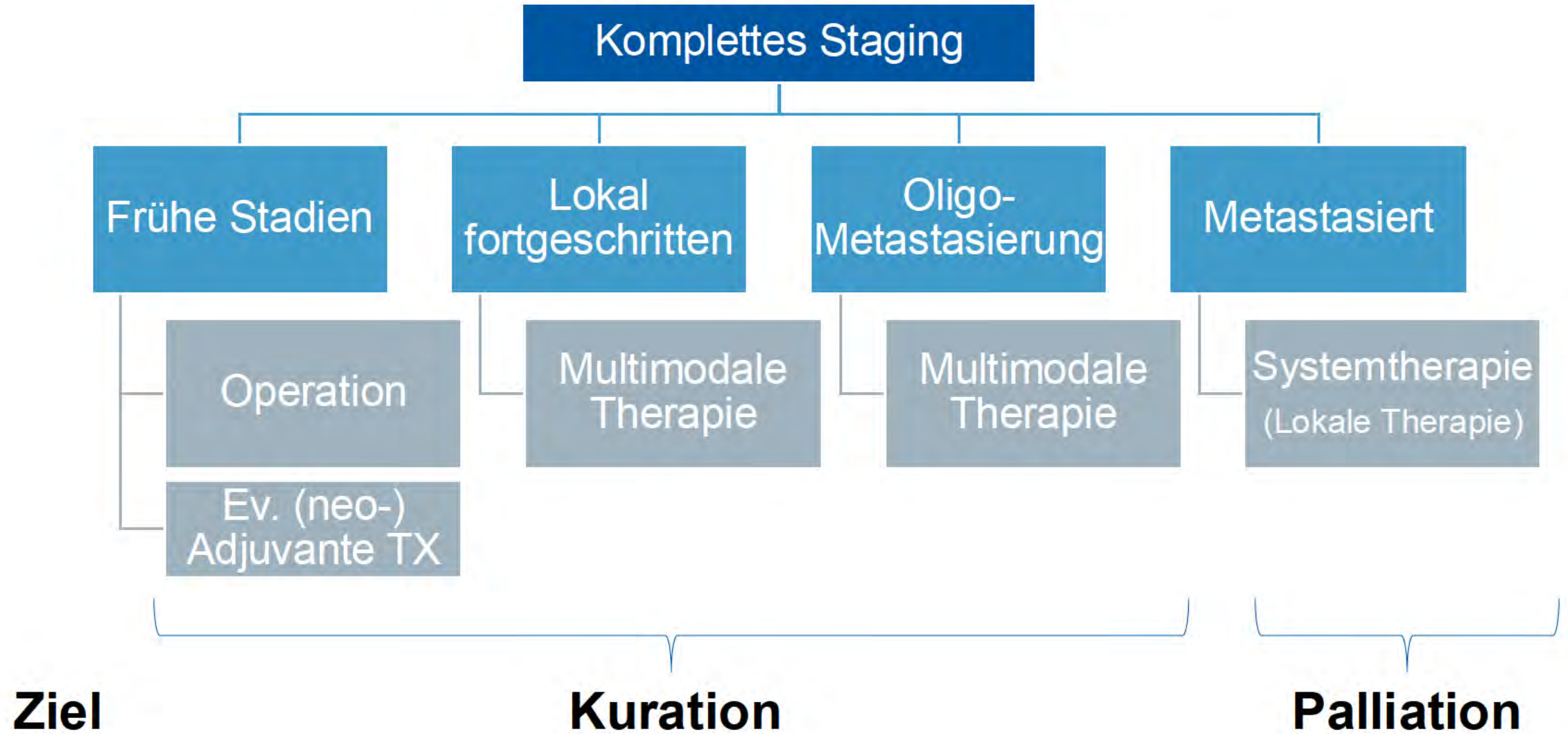
- Nuklearmediziner
- Onkologen
- Pathologen
- Pulmologen
- Radiologen
- Radioonkologen
- Thorax Chirurgen

Ändert die Therapieplanung bei bis zu 1/3 der Patienten

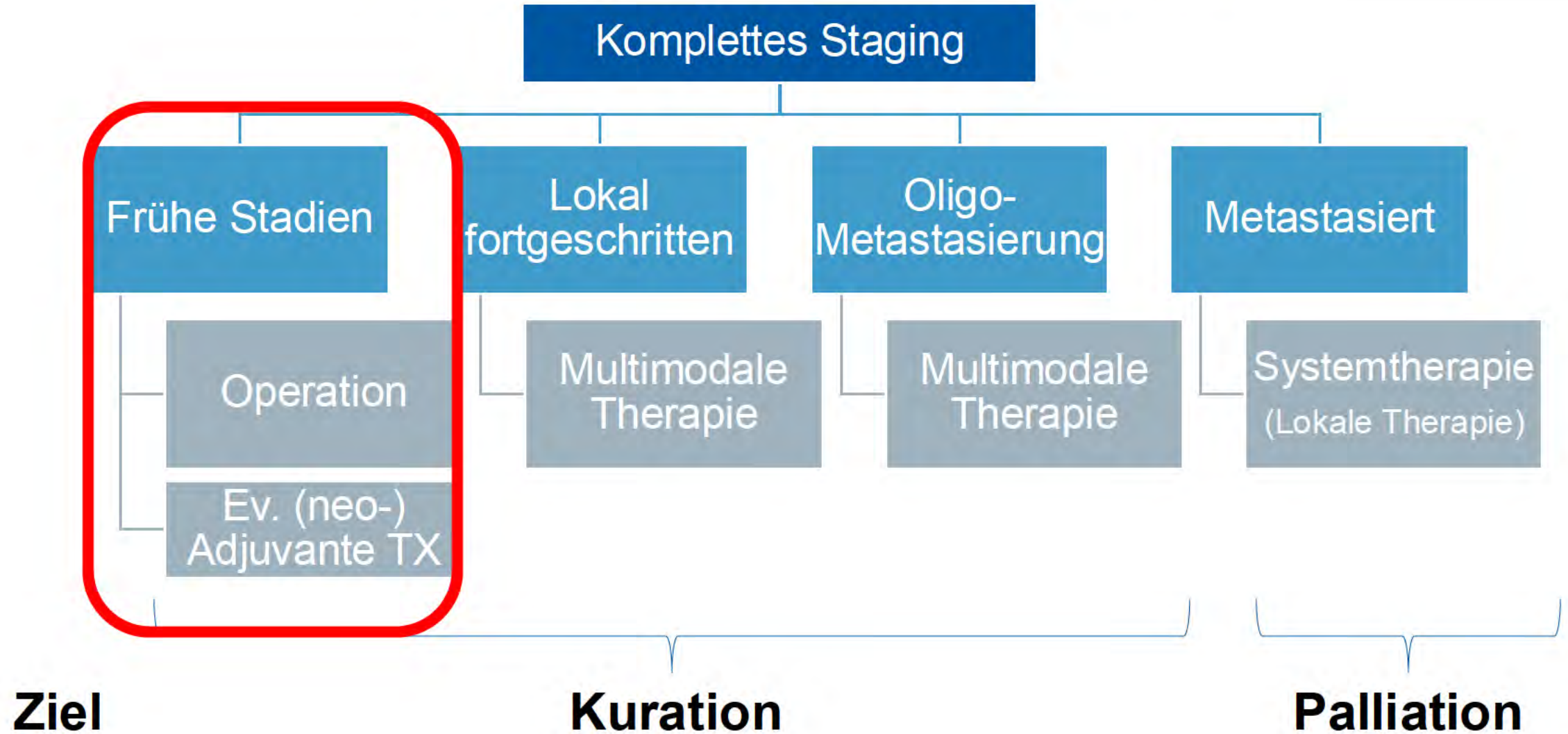
- Häufiger kurativer Therapieansatz
- Häufiger Radiotherapie & Systemtherapie



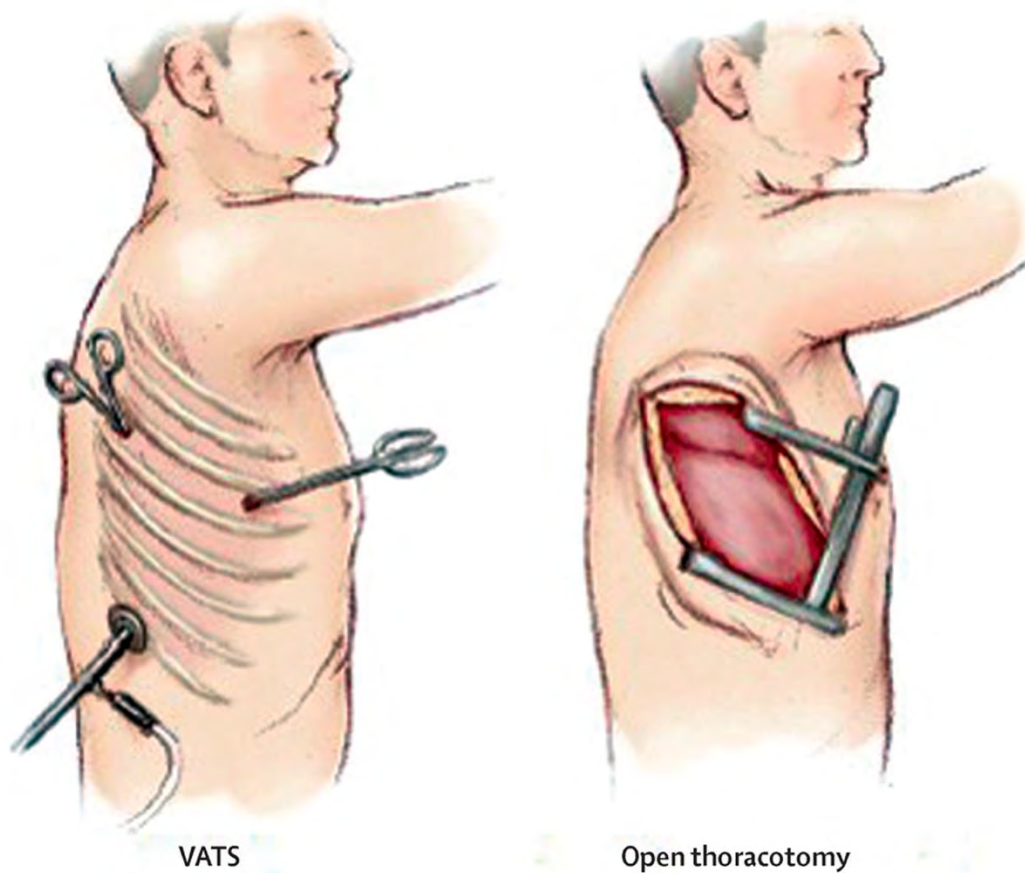
# Therapiealgorithmen - NSCLC



# Therapiealgorithmen - NSCLC



# Operative Therapie des frühen Stadiums NSCLC



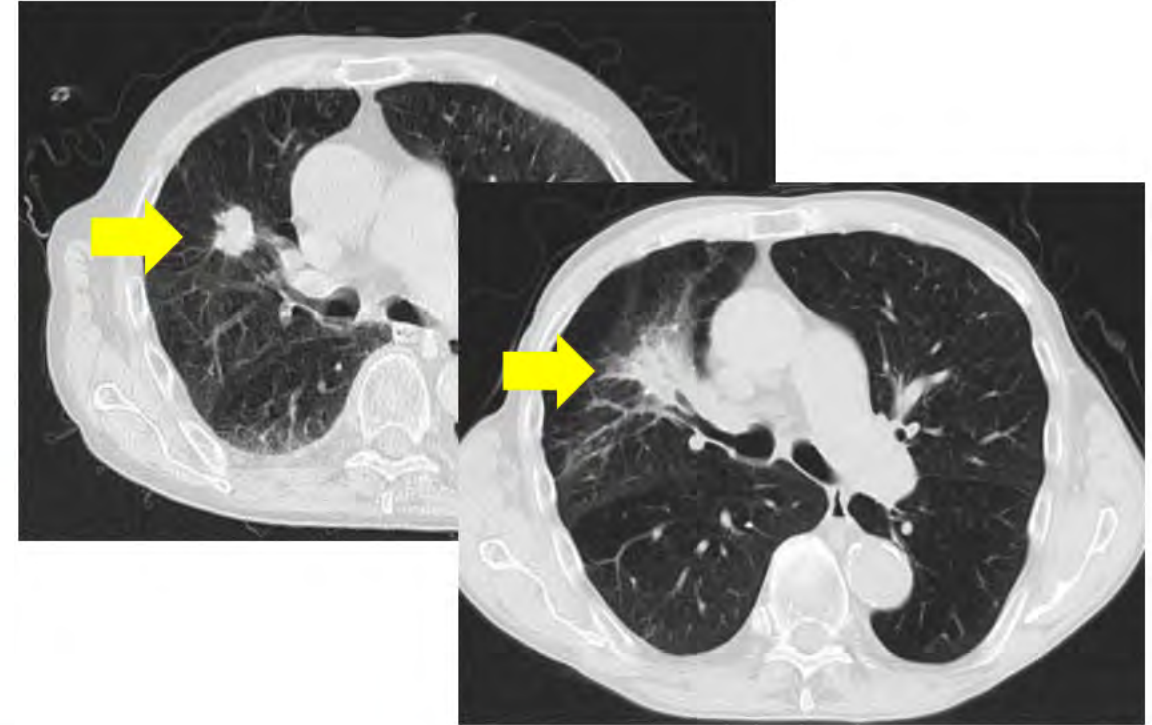
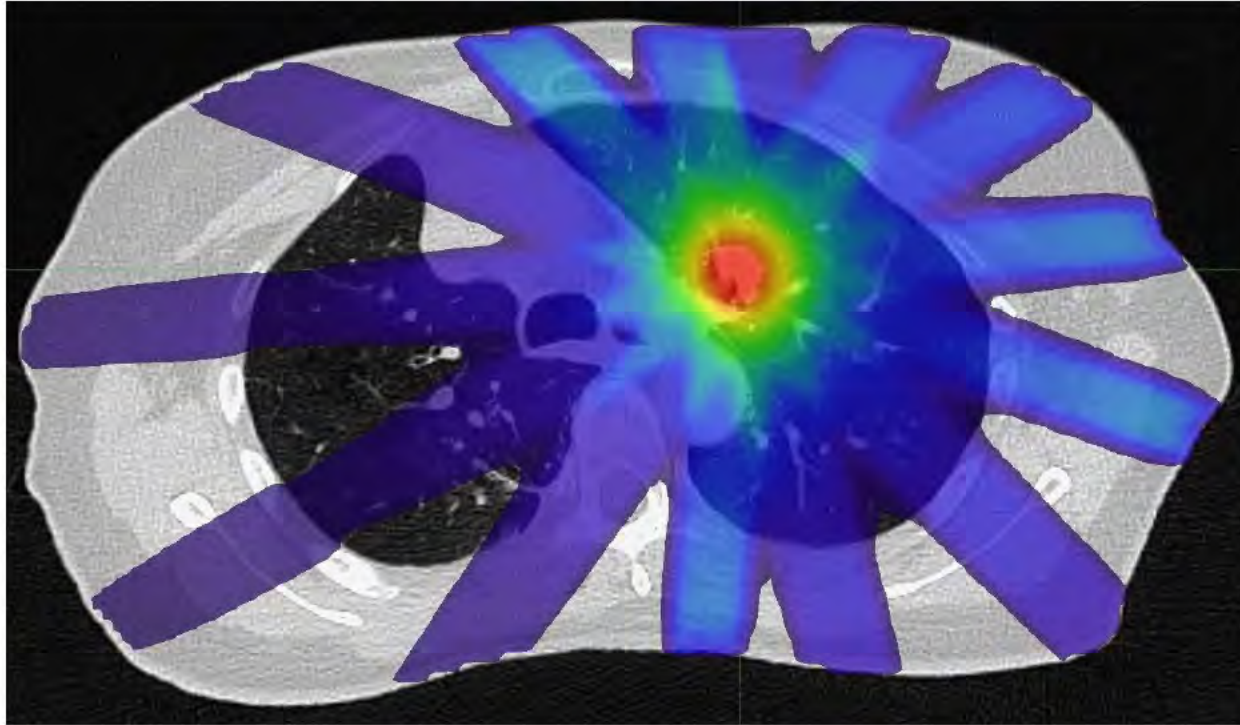
- Lobektomie: Entfernung des gesamten / aller befallenen Lungenlappen
- Systematische hiläre und mediastinale Lymphknoten Dissektion

- Lobektomie und systematische hiläre & mediastinale LK Dissektion
- Bei kleinen Tumoren (<2cm) NEU auch sublobäre Resektion



# Nicht operative Therapie des frühen Stadiums NSCLC

- Inoperabilität aus internistisch-medizinischen Gründen
- Ablehnung der Operation durch Patienten

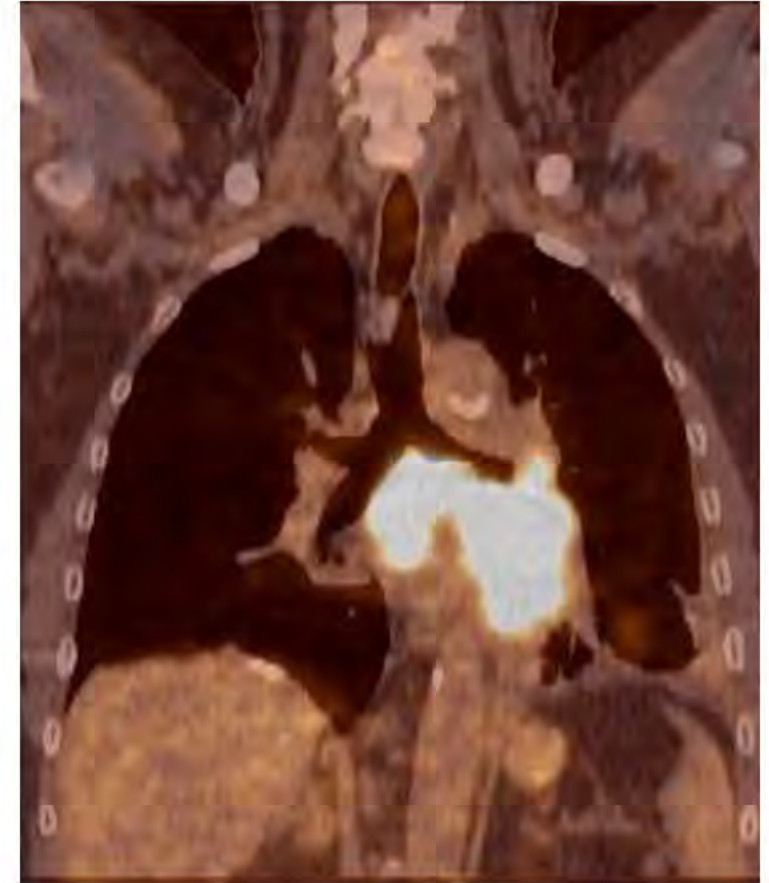


- Fokussierte Bestrahlung (Körperstereotaxie)





# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

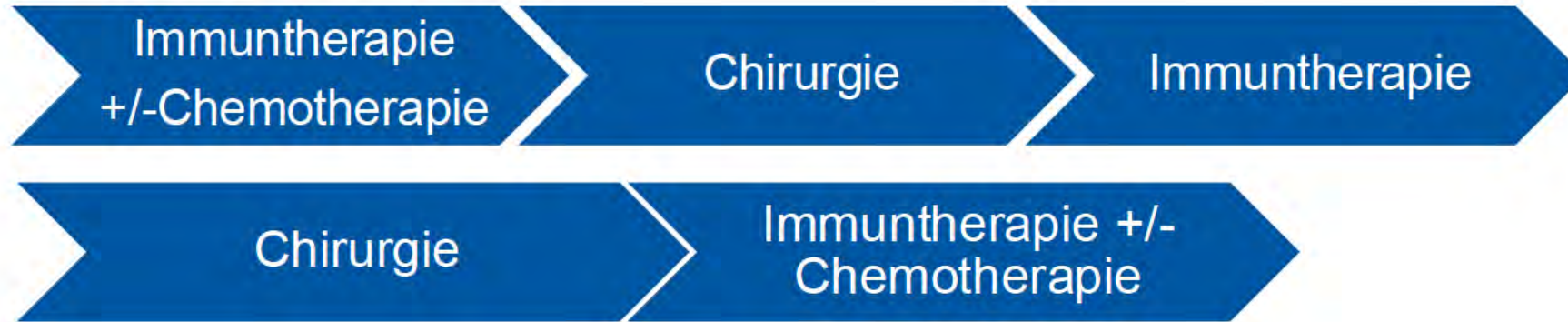


➤ Heterogenes Stadium – mediastinale LK Metastasierung



# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

## Resektables NSCLC



## Nicht-resektables NSCLC



### Multi-modale Therapie

- Systemtherapie: Immuntherapie +/- Chemotherapie; Zielgerichtete Therapie
- Lokale Therapie: Operation, Strahlentherapie

# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

Lokal fortgeschrittenes NSCLC

Resektabilität

Chirurgie

Operabilität

Multidisziplinäres TB

Pat. Präferenz

Patient & Familie

Operative Strategie

Nicht-operative Strategie

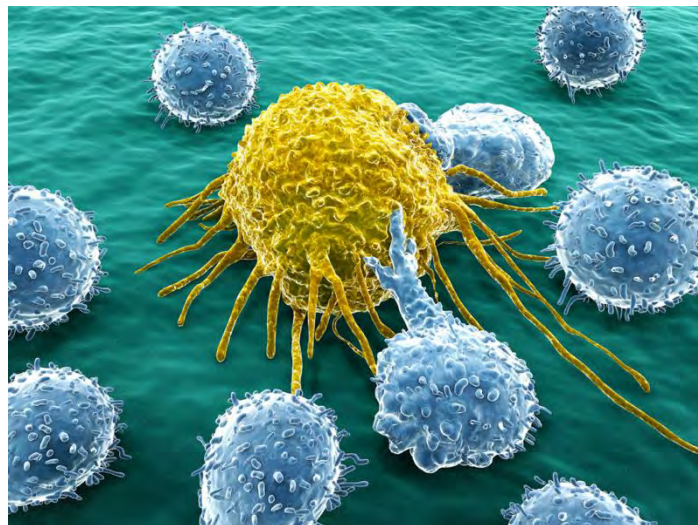


# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

Aktuelle multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen **operablen** Lungen Ca



&



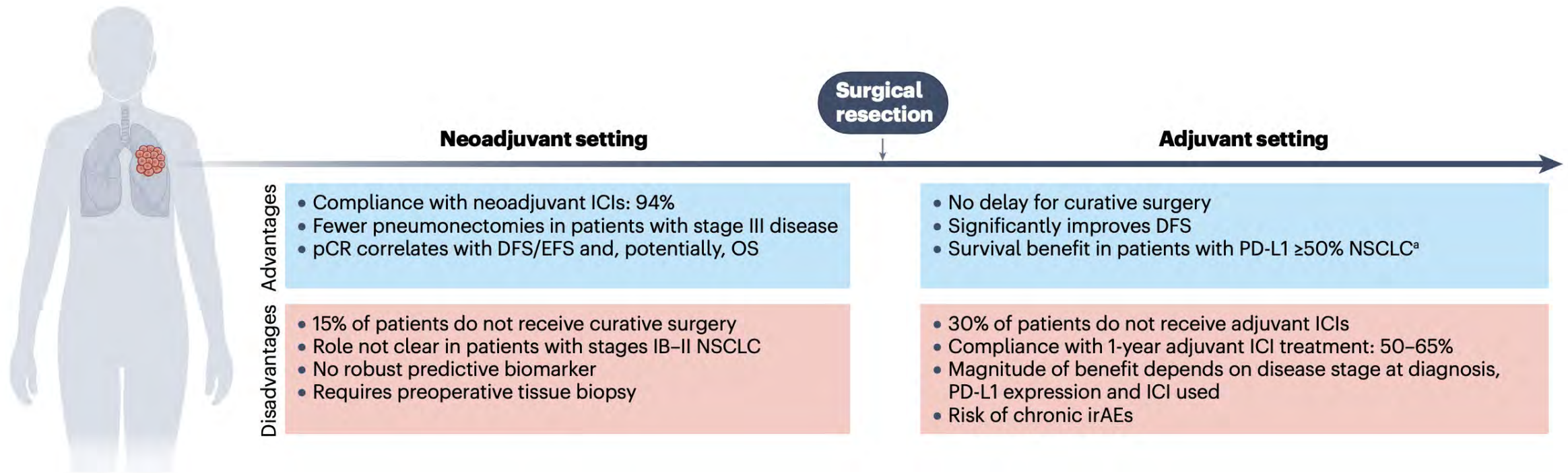
&



- Operation des Primärtumors & systematische LK Dissektion
- Zielgerichtete Therapie oder Immun(chemo)therapie

# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

## Neoadjuvante vs adjuvante Immun(chemo)therapie

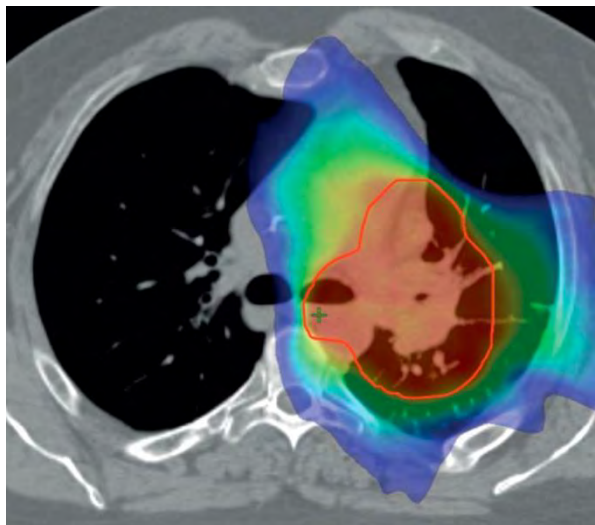


➤ Trend geht zu neoajuvanter systemischer Therapie vor Op

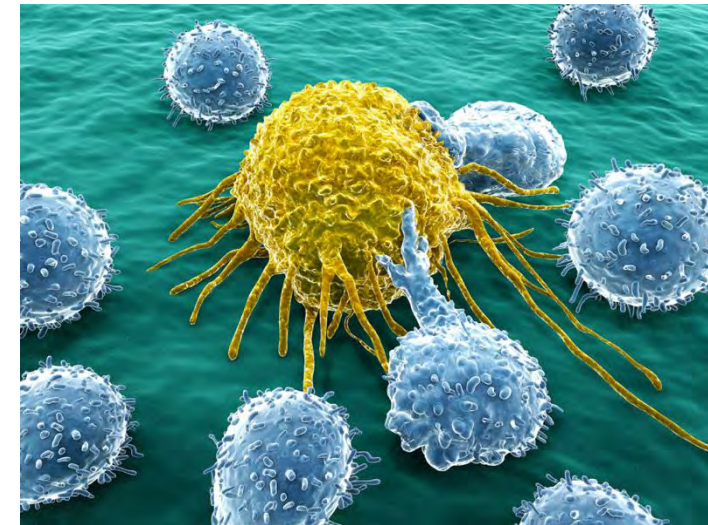


# Lokal fortgeschrittenes NSCLC

Aktuelle multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen **inoperablen** Lungen Ca



&

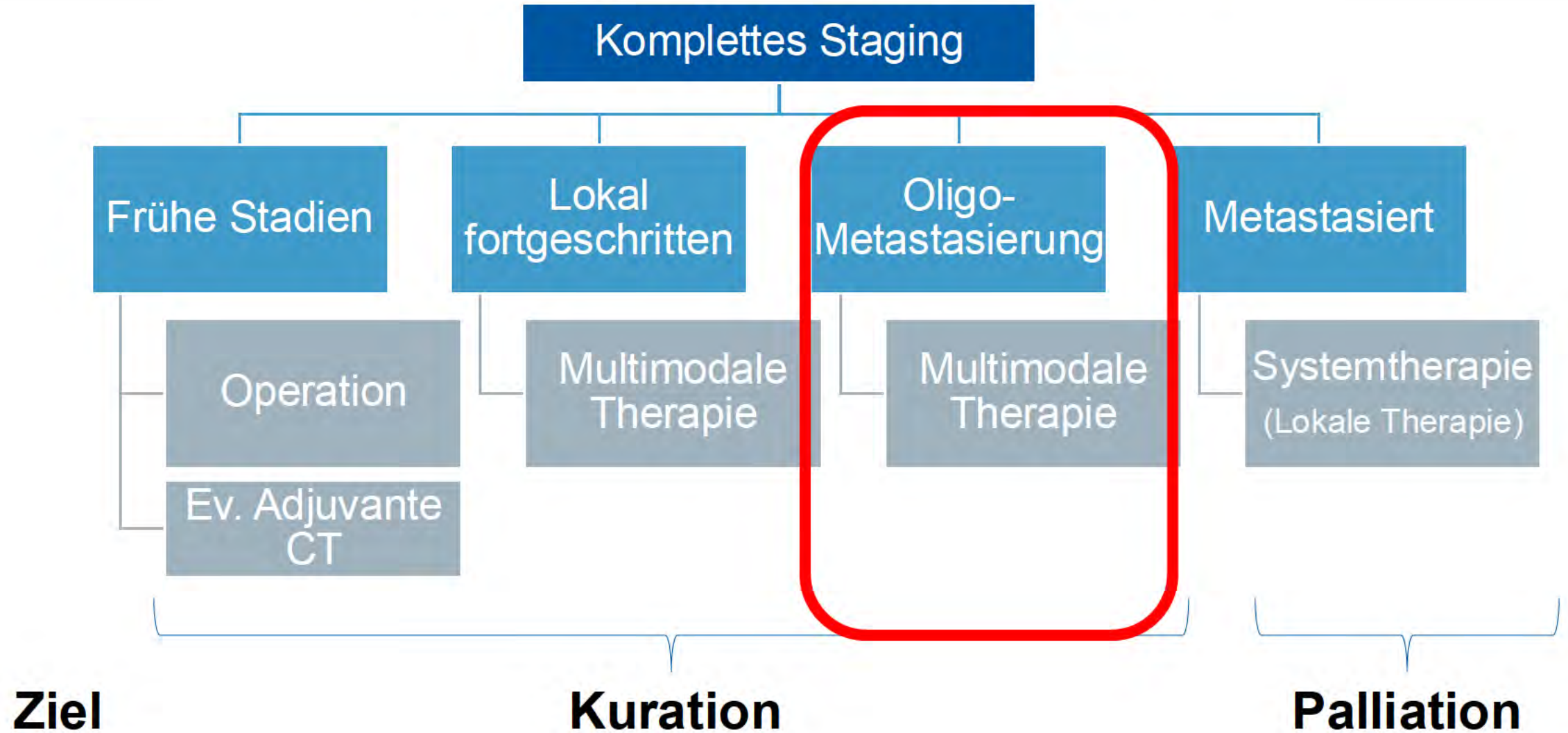


Gleichzeitige 6-wöchige Strahlentherapie und Chemotherapie

1a Immuntherapie

➤ Reduktion des Sterberisikos um 40%, der erste relevante Fortschritt sein > 10 Jahren

# Therapiealgorithmen - NSCLC





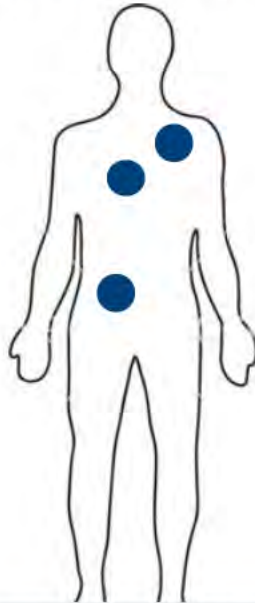
# Oligometastasierung

**Localized**



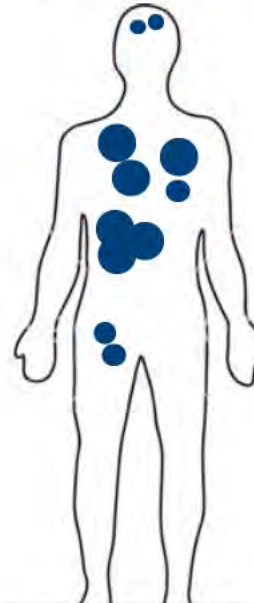
Cure with local treatment

**Oligometastatic**



Cure with local treatment possible

**Systemic**

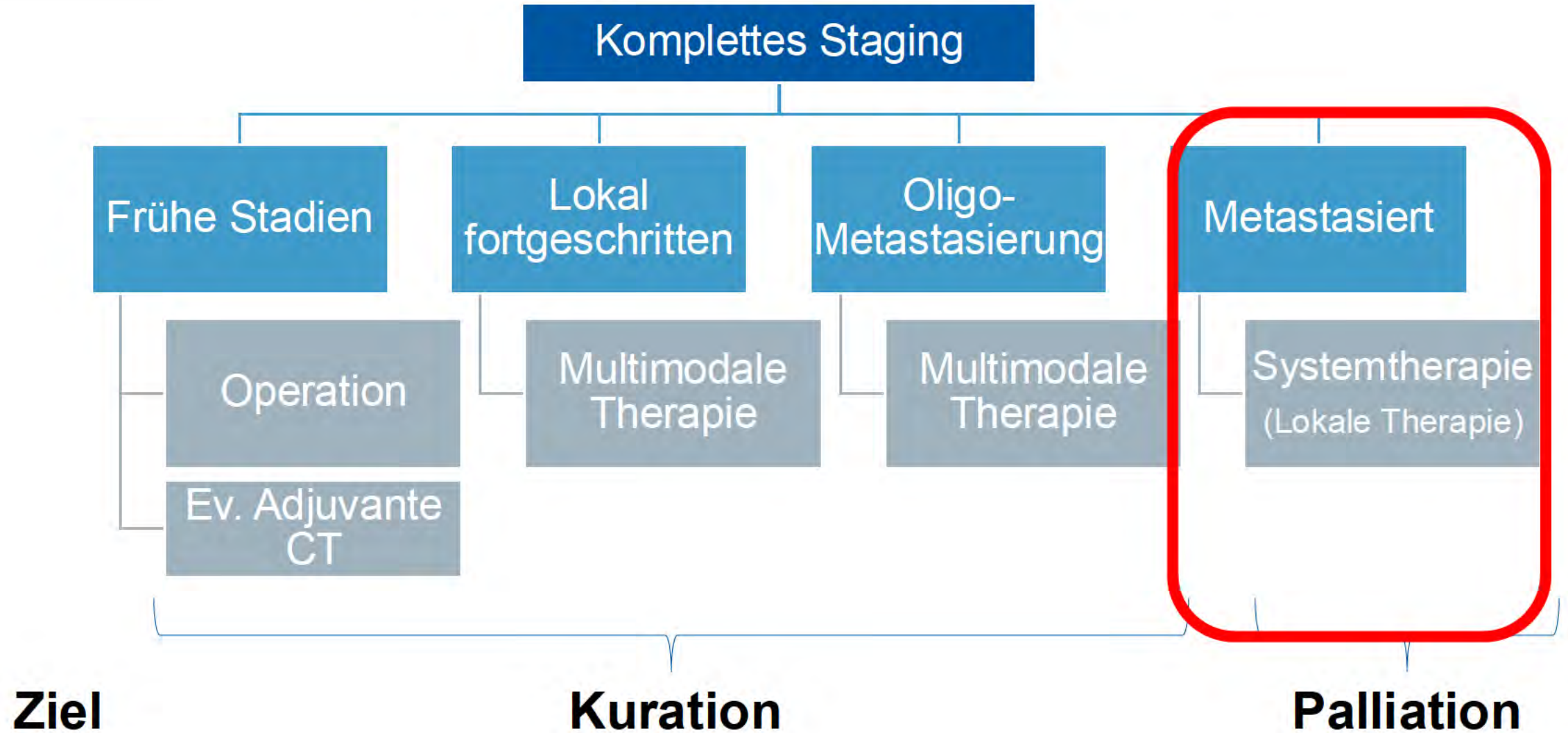


Local Tx for symptom control

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958182>

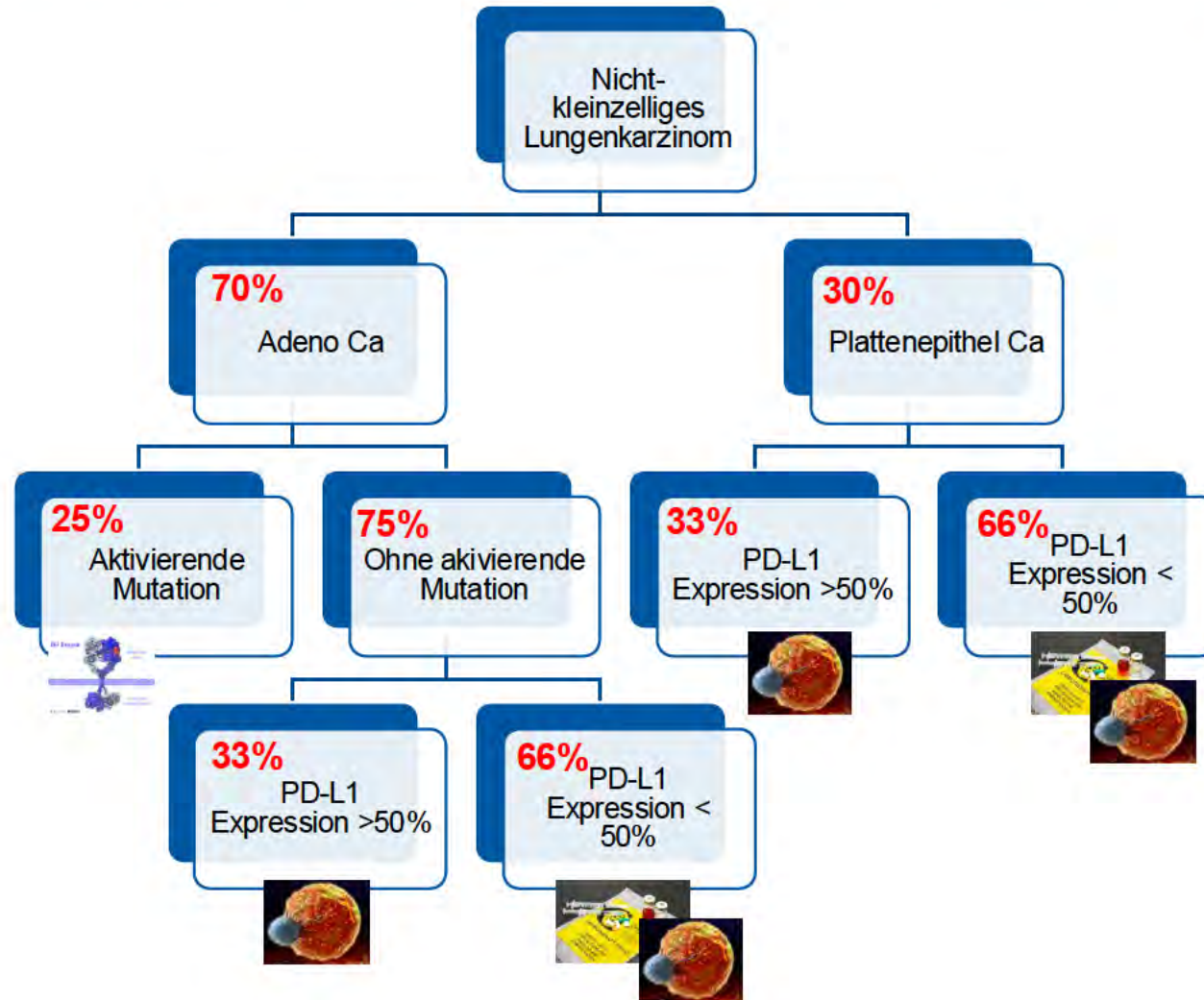
- Limitierte Kapazität zur Metastasierung
- Lokale Therapie aller Tumorherde & Systemtherapie: Kuration in ca. 20%

# Therapiealgorithmen - NSCLC





# Metastasiertes Lungenkarzinom – personalisierte Therapie

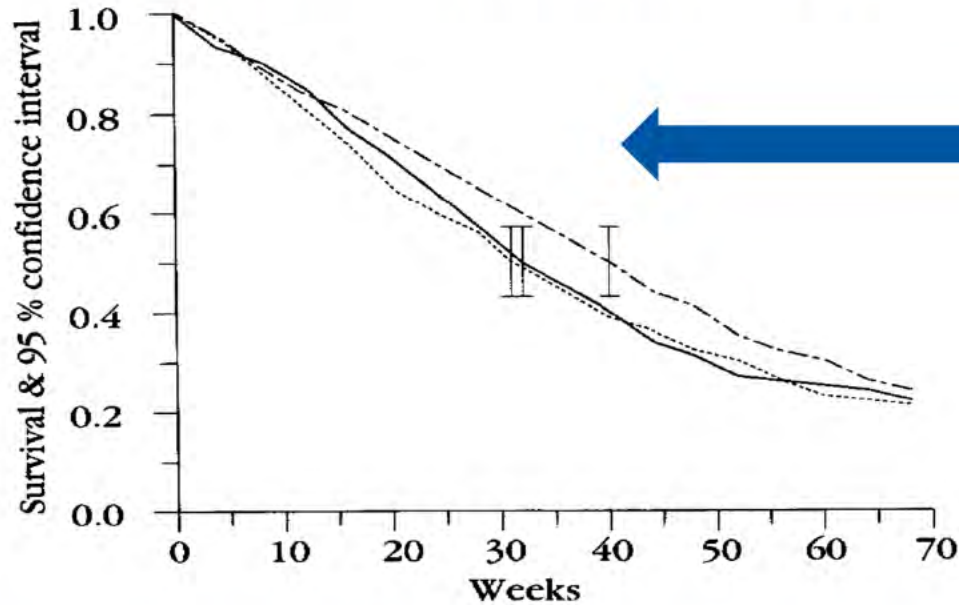


Therapie	Anteil Patienten
Immuntherapie Chemotherapie	<b>55%</b>
Immuntherapie	<b>27%</b>
Zielgerichtete Therapie	<b>18%</b>

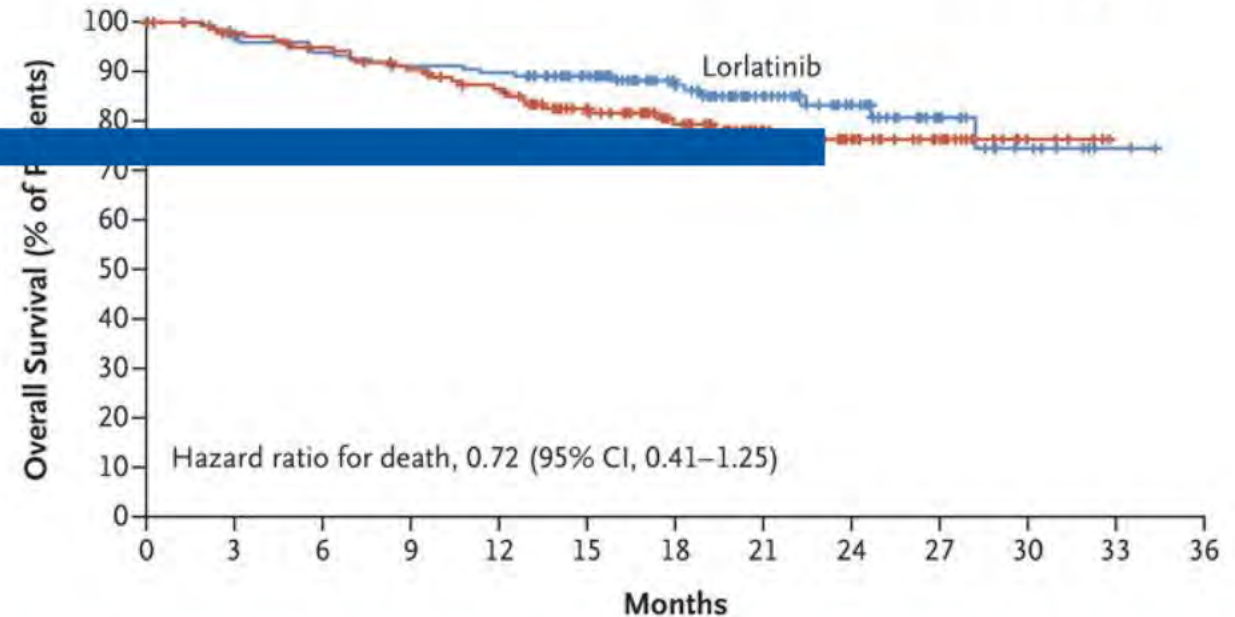


# Metastasiertes Lungenkarzinom – personalisierte Therapie

## 90er: Chemotherapy



## 2020: Targeted Therapy



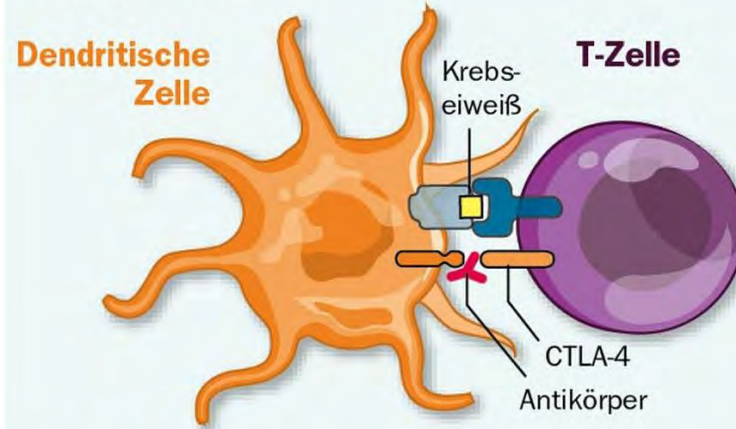
- Langzeitüberleben nach Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie:
- **ABER:**
  - Nur ein Teil der Patienten spricht auf Therapie an (primäre Resistenz / fehlendes Target)
  - Die Mehrzahl der Patienten entwickelt eine Resistenz (erworbene Resistenz)



# Immune Checkpoint Inhibition

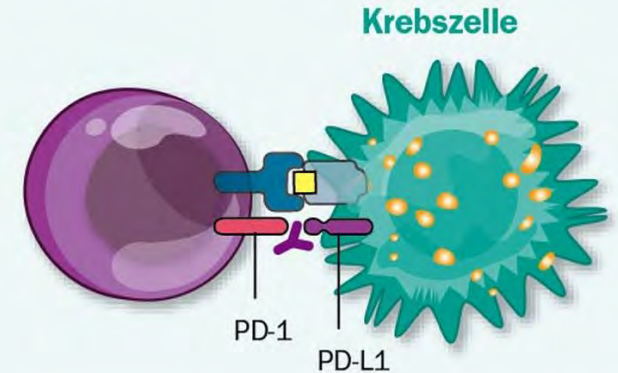


Im Lymphknoten



**Dendritische Zellen** verdauen Krebszellen und präsentieren charakteristische Eiweiße auf ihrer Oberfläche. Dort wandern sie zu den Lymphknoten. Sie treffen auf **T-Zellen**, die „Krieger“ des Immunsystems. Jene Killerzellen, die die Tumorbruchstücke erkennen, werden aktiviert. Ein Alarm wird jedoch durch den **Kontrollpunkt (Checkpoint) CTLA-4** verhindert. Erst wenn diese Blockade gelöst wird, vermehren sich die T-Zellen massenhaft. Über die Blutbahn gelangen sie nun zum Tumor.

Beim Tumor



**An der Tumorzelle** angekommen, kann die T-Zelle erneut ausgebremst werden. Auf ihrer Oberfläche sitzt der Checkpoint PD-1, der sie abschalten kann. Das nutzen mitunter Krebszellen, um sich zu maskieren. Sie bilden PD-L1 aus. Wird dieser Checkpoint blockiert, kann die T-Zelle die Krebszelle töten.

Tagesspiegel

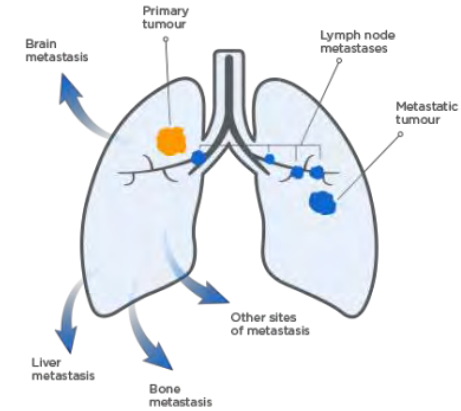
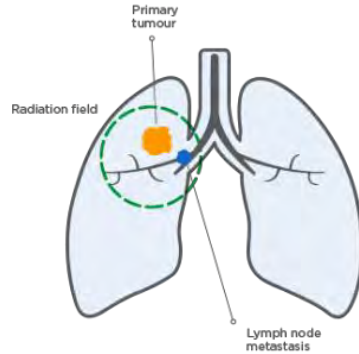
➤ Konzept: die Bremse der Immunabwehr lösen

# Zur weiteren Vertiefung





# Kleinzelliges Lungenkarzinom in 1 min



	Limited-stage	Extensive-stage
<b>Definition</b>	In einem Bestrahlungsfeld	Befall über ein Bestrahlungsfeld hinaus
<b>Therapie</b>	Sehr früh: Operation Mehrzahl: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiochemotherapie</li> <li>• Immuntherapie</li> <li>• Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung</li> </ul>	Chemotherapie & Immuntherapie Radiotherapie Lungentumor Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung
<b>Prognose</b>	Begrenzt durch hohe Metastasierungstendenz	Sehr begrenzt durch sehr hohe Metastasierungstendenz