

Redaktion

Michael Hallek, Köln

Jürgen Wolf, Köln



Jung, fit, Nichtraucher – auch das ist typisch bei Lungenkrebs!

Sabine Hatzfeld · Bärbel Söhlke

zielGENau e.V., Köln, Deutschland

In diesem Beitrag

- Jeder, der eine Lunge hat, kann an Lungenkrebs erkranken
- Situation von Lungenkrebspatienten in Deutschland
- Strukturen zur Steuerung von Diagnostik und Therapie
- Bedeutung des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) für die Patienten
- Fokusverschiebung auf die genomische Tumorursache
- Unzureichende Lungenkrebsforschung
- Vernetzung und Verteilung von Wissen
- Verbesserung der Situation durch Patientenpartizipation

Zusammenfassung

Das Bild vom Lungenkrebs als eine Erkrankung der 70-jährigen Raucher ist unvollständig. Die Zahl der Jüngeren und Nichtraucher, die oft gut behandelbare Mutationen tragen, ist alles andere als gering. Zielgerichtete Therapien können bei diesen Betroffenen das Überleben im Vergleich zu den einstigen Behandlungsstandards um ein Vielfaches verlängern. Zwar steigt die Zahl der molekulargenetischen Tests und der zielgerichtet therapierten Patienten kontinuierlich an, jedoch geschieht dies zu langsam. Der wohnortunabhängige Zugang möglichst vieler Patienten zu moderner Diagnostik und innovativen Therapien sowie die Sicherstellung der Qualität von Diagnostik und Therapieempfehlung erfordern vernetzte forschungsnahe Strukturen. Wie so eine Kooperation hervorragend funktionieren kann – und dabei auch die aktive Beteiligung von Patienten ermöglicht –, zeigt das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Betroffene leben heute länger, sie organisieren sich und haben erstmals eine Stimme im deutschen Gesundheitssystem. Informierte Patienten tragen selber dazu bei, dass sie von diagnostischen Fortschritten und effektiveren Therapien profitieren.

Schlüsselwörter

Mutationen · Molekulare Diagnostik · Zielgerichtete Therapien · Personalisierte Therapie · Nationales Netzwerk Genomische Medizin

Schmerzen im Kreuz? Sicher noch Nachwirkungen von der Geburt. Im Fitnessstudio seit Monaten ungewöhnlich stark außer Atem? Am besten intensiver trainieren! Ein Husten, der bei einer Nichtraucherin seit Monaten nicht weggeht? Erst mal beobachten und ein Asthmaspray nehmen. Geschichten wie diese hört man in Vorstellungsrunden von Lungenkrebspatientengruppen mit spezifischer Treibermutation oft. Sie haben nichts mit dem zu tun, was das Wort „Lungenkrebs“ normalerweise in den Köpfen auslöst – sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten. Denn vorherrschend ist das Bild eines 70-jährigen männlichen Rauchers, der jahrzehntelang Zigaretten konsumiert hat – der „typische“ Lungenkrebspatient.

Nach wie vor ist zu wenig im Bewusstsein verankert, dass Lungenkrebs auch relativ junge, sportliche und bewusst gesund lebende Menschen trifft. Diese Minderheit ist größer, als man gemeinhin denkt, und ihre Zahl steigt seit Jahren, ohne dass dafür eine wirklich plausible Erklärung bekannt ist – denn auch das „Passivrauchen“, das gerne herangezogen wird, um diese Fälle bei Nichtrauchern doch noch irgendwie mit Rauchen zu verknüpfen, hilft nicht, wenn man genauer nachfragt. Weil man bei solchen Patienten nicht mit Lungenkrebs rechnet, ist es leider keine seltene Ausnahme, dass es mehrere Monate dauert von den ersten Symptomen bis zur richtigen Diagnose.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Jeder, der eine Lunge hat, kann an Lungenkrebs erkranken

Diese Patienten sind z. B. oft EGFR-, ALK- oder ROS1-positiv. Im Durchschnitt sind sie bei ihrer Diagnose eher 50 bis 55 Jahre alt, viele von ihnen sind erst in ihren 30ern oder 40ern, manche sogar noch jünger. Die meisten haben nie geraucht, und sie sind mehrheitlich weiblich.

Bei solchen Patienten mit gut behandelbaren Mutationen bewirken personalisierte „zielgerichtete“ Therapien auf Basis einer molekularen Diagnostik Verbesserungen des Gesundheitszustandes, wie man sie noch vor wenigen Jahren überhaupt nicht kannte. Die meisten dieser Betroffenen können zunächst ein relativ normales Leben führen. Viele können weiterarbeiten und haben die Erkrankung jahrelang unter Kontrolle. Sie gehen mit Lungenkrebs um wie mit einer chronischen Erkrankung.

Wenn man die Situation von Lungenkrebspatienten verbessern will, sollte man also auch die Gruppe der relativ jungen Betroffenen in den Blick nehmen. Es muss viel stärker im Bewusstsein der Öffentlichkeit und auch der Ärzte ankommen, dass wirklich jeder, der eine Lunge hat, an Lungenkrebs erkranken kann in jedem Alter. Auch wenn niemand mehr rauchen würde und über Jahrzehnte niemand geraucht hätte, wäre Lungenkrebs leider immer noch eine der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen.

Situation von Lungenkrebspatienten in Deutschland

Lungenkrebs tötet mehr Menschen als Darm-, Brust- und Prostatakrebs zusammen. Bei der Mehrheit der Patienten wird von Anfang an fortgeschrittener Lungenkrebs diagnostiziert ohne Chance auf Heilung. Bis vor einigen Jahren war Chemo die wesentliche Therapie – mit so geringer Wirksamkeit, dass die meisten Betroffenen innerhalb eines Jahres starben. Unter Immuntherapie oder Chemo-Immuntherapie-Kombinationen hat sich das mediane Überleben immerhin etwa verdoppelt.

Wesentlich bedeutendere Verbesserungen der Prognose hat die genomische Lungenkrebsmedizin für einen stetig wachsenden Teil der Patienten erreicht. In den

letzten Jahren wurden immer mehr sog. Treibermutationen entdeckt und effektive zielgerichtete Therapien dagegen. So Behandelte können um ein Vielfaches länger überleben als unter Chemotherapie, und die Lebensqualität wurde gleichzeitig stark verbessert.

Im Jahr 2009 wurde die erste genomisch definierte Lungenkrebstherapie in Deutschland zugelassen. Seitdem hat eine Art Revolution stattgefunden mit rasanter Erkenntnisgewinnung in der Forschung und deutlichen Verbesserungen in Diagnostik und Behandlung. Aber mehr als 12 Jahre nach der Zulassung dieses ersten EGFR-Inhibitors werden längst noch nicht alle geeigneten Patienten entsprechend getestet.

Das deutsche Gesundheitssystem tut sich schwer, die Fortschritte an die Patienten zu bringen. Es werden bei Weitem nicht alle Patienten nach den vorhandenen Möglichkeiten behandelt, was jedes Jahr zum unnötigen Verlust vieler Tausend Lebensjahre führt. Um das zu ändern, müssen v. a. die molekularen Teststraten weiter erhöht werden. Eine Next-Generation-Sequencing-basierte molekulare Diagnostik vor Therapiebeginn ist essenziell geworden. Immer häufiger benötigen Patienten Zugang zu neuen Medikamenten im Rahmen von klinischen Studien oder Off-label-Therapien, da Zulassungen und Leitlinien nicht Schritt halten mit der Entwicklung. Es ist ein Spannungsfeld entstanden zwischen schnellen Fortschritten in der präzisionsonkologischen Forschung einerseits und Zulassungsdauer, Nutzenbewertungsmethodik, Leitlinienaktualität, Zertifizierungskriterien und Kostenerstattungsregeln andererseits.

» Eine Next-Generation-Sequencing-basierte molekulare Diagnostik vor Therapiebeginn ist essenziell

Nach den Ergebnissen einer bundesweiten Online-Befragung von 96 Ärzten in verschiedenen Kliniken, onkologischen Praxen und Versorgungszentren mit zusammen ca. 8200 Lungenkrebspatienten wurde 2021 bei nur 17% der Patienten in Stadium IV in der Erstlinie ein Tyrosinkinase-Inhibitor eingesetzt, es sollten aber etwa 30% sein, und bei 13% sogar noch allei-

nige Chemotherapie [1]. Das heißt, es gibt eine erhebliche Lücke zwischen dem Potenzial für zielgerichtete Therapien und der tatsächlichen Anwendung. Diese Zahlen und die in der Befragung ermittelten prätherapeutischen Teststraten bestätigen, dass die Fortschritte in der genomischen Lungenkrebsmedizin weiterhin viel zu schlep- pend bei den Patienten ankommen.

Strukturen zur Steuerung von Diagnostik und Therapie

Wie erreicht man nun, dass möglichst jeder Lungenkrebspatient in Deutschland umfassend getestet wird und die bestmögliche Therapie erhält?

Bei der Antwort muss man den extremen Komplexitätsanstieg in Diagnostik, Therapie und Forschung berücksichtigen, den die dynamische Entwicklung mit schnellen Wissenszuwächsen in den letzten Jahren bewirkt hat. Es gibt inzwischen viele Therapieoptionen, die von genomischen oder Biomarkeranalysen abhängen. Bei vielen Mutationen ist schwer zu interpretieren, ob der Patient auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird oder nicht. Diagnostik und Therapie auf dem aktuellen Wissensstand erfordern immer mehr Spezialwissen. Es ist gar nicht möglich, dass alle Fachärzte über das erforderliche Know-how verfügen. Deshalb muss über definierte Strukturen in der Versorgung organisiert werden, dass Patienten möglichst überall bestmöglich behandelt werden.

Die Diagnostik ist der Schlüssel zum Behandlungserfolg, aber der Zweck der Diagnostik ist natürlich die Ableitung der optimalen personalisierten Therapie. Das klingt banal, aber es kommt immer wieder einmal vor, dass der behandelnde Arzt einen umfangreichen molekularpathologischen Befundbericht nicht in die adäquate zielgerichtete Therapie übersetzen kann. In solchen Fällen sucht der Patient häufig Hilfe durch eine Zweit- oder Drittmeinung. Manchmal werden am Ende Biopsie und molekulare Diagnostik sogar wiederholt.

Um die richtige Therapie zu bestimmen, ist eine enge Kooperation der Experten – insbesondere der Molekularpathologen und Onkologen – extrem wichtig geworden. Es braucht Strukturen, die die Pati-

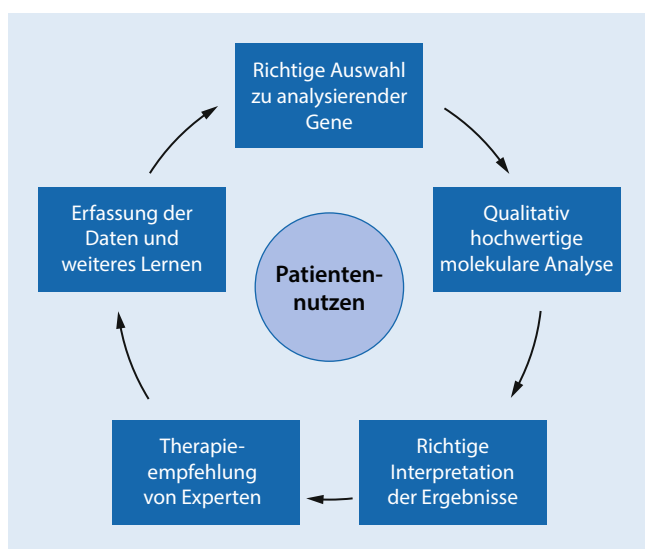


Abb. 1 ◀ Die Komplexität bei Lungenkrebs erfordert qualitätssichernde Strukturen für den Patientenzugang zu personalisierten Therapien

enten lenken und gleichzeitig die Qualität von Diagnostik und Therapieempfehlung sicherstellen (▣ Abb. 1).

» Zweck der Diagnostik ist die Ableitung der optimalen personalisierten Therapie

Gemeint sind damit die richtige und vollständige Auswahl zu analysierender Gene, die qualitativ hochwertige molekulare Analyse, die richtige Interpretation der Ergebnisse mit dem wachsenden Wissen, was klinisch relevant ist, die richtige Therapieentscheidung durch die Vernetzung der pathologischen und onkologischen Experten mit den behandelnden Ärzten und die Erfassung der Daten und damit weiteres Lernen, um für weitere Patientengruppen gute Behandlungen zu finden. Die Lösung dafür im deutschen Gesundheitssystem ist das „nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs“ – ein Netzwerk von Netzwerken, das ganz Deutschland abdecken soll.

Bedeutung des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) für die Patienten

Lungenkrebspatienten erhalten im gesamten Netzwerk eine umfassende Testung auf alle therapierelevanten Biomarker und eine Therapieempfehlung auf dem neuesten Wissensstand. Sie werden in der Regel in heimatnahen dem Netzwerk angeschlossenen Krankenhäusern und onkologischen

Praxen behandelt. Diagnostik und Therapieempfehlung liegen in den Händen von Spezialisten in forschungsnahen Zentren mit hoher Expertise – wo sie aus Patientensicht bei einer so tödlichen und komplexen Erkrankung hingehören. Die Kosten für Testung und Beratung werden ambulant und stationär bei Erstdiagnose und bei jedem Rezidiv von den allermeisten Krankenkassen übernommen. Die Patienten haben einen leichteren Zugang zu klinischen Studien und zu neuen innovativen Medikamenten vor der Zulassung. Auch für seltene Subgruppen erlaubt das große Netzwerk die Durchführung international kompetitiver Studien. Es unterstützt eine hochwertige Forschung und ist ein Modell für einen schnellen Wissenstransfer. Der Nutzen für die Patienten liegt v. a. darin, wohnortnah von Spitzenmedizin zu profitieren.

Fokusverschiebung auf die genomische Tumorursache

Patienten sind zunehmend Teil von immer kleineren, genomisch definierten und unterschiedlich zu behandelnden – teilweise tumoragnostischen – Gruppen, die oft mit Problemen wie bei seltenen Erkrankungen konfrontiert sind.

Vor allem zielgerichtet behandelten Patienten ist bewusst, wie sehr sie auf weitere Forschung angewiesen sind. Sie suchen nach Wegen, um Forschung aktiv zu unterstützen. Sie wissen, dass ihr Überleben davon abhängt, ob und wann neue

Medikamente entwickelt werden, da es unweigerlich im Laufe der Therapie zu Resistenzbildungen kommt. Diese Mechanismen gilt es zu verstehen, um darauf aufsetzend neue und bessere Therapieansätze zu entwickeln. Nur so kann es gelingen, diese Erkrankung in eine chronische zu überführen. Nahezu jeder Patient stellt bereitwillig seine Daten und Tumorzellen für Forschungszwecke zur Verfügung, denn Patienten mit tödlichen Erkrankungen sind im Allgemeinen sehr daran interessiert, dass ihre medizinischen Daten genutzt werden für die Forschung und um anderen Patienten zu helfen, auch wenn sie selber davon nicht mehr profitieren.

Unzureichende Lungenkrebsforschung

Es entsteht neuer Forschungsbedarf z. B. über longitudinale Therapiestrategien, die man früher bei dieser schnell tödlich verlaufenden Krebsart nicht benötigte. Es müssen immer mehr Resistenzmechanismen verstanden werden, die man bislang nicht kannte. Forschern fehlt es zunehmend an ausreichend Tumormaterialien für die präklinische und translationale Forschung. Die Rekrutierung geeigneter Patienten für klinische Studien wird sukzessive schwieriger.

Verglichen mit anderen Krebserkrankungen wird jedoch seit Jahrzehnten viel zu wenig in Lungenkrebsforschung investiert. Insbesondere Patienten mit seltenen genetischen Aberrationen brauchen dringend mehr klinische Studien mit neuen innovativen Medikamenten, einen schnelleren Studienstart und breitere Einschlusskriterien. Hierzu ist ein Abbau regulatorischer Bürokratie dringend erforderlich. Die deutsche Interpretation von Datenschutz und Ethik bezahlen gerade Lungenkrebspatienten aufgrund der Tödlichkeit der Erkrankung mit ihrem Leben. Datenschutz und Ethik sind kein Selbstzweck; sie sollten am Patientennutzen ausgerichtet sein.

Die Aufsplitterung in immer kleinere Subgruppen erfordert eine bessere Nutzung von Daten und Technologie, um zusätzliche Evidenz zu generieren. Für die Forschung und auch für die Steuerung personalisierter Therapien sollten diagnostische und therapeutische Daten entlang des gesamten Krankheitsverlaufs in zen-

tralen Datenbanken erfasst und um „patient reported outcome“, also die strukturierte direkte Rückmeldung der Patienten, ergänzt werden. Nur durch eine kontinuierliche Erfassung der Behandlungs- und Response-Daten kann sichergestellt werden, dass klinische Wirksamkeit, aber auch Unwirksamkeit Einfluss auf zukünftige Behandlungen nehmen.

Vernetzung und Verteilung von Wissen

Der Fokus auf die genomische Tumoraus-sache führt zu einem Bedürfnis nach spezifischen Informationen über Mutationen, Resistenzmechanismen und differenzierte Therapiestrategien. Es entstehen mutations-spezifische Patientengruppen, zum Teil sogar organübergreifende. Betroffene nutzen das Internet und die sozialen Medien, um sich innerhalb ihrer jeweiligen Gruppe nicht nur national, sondern auch international zu vernetzen. Patienten tauschen ihre Erfahrungen aus, bauen Wissen zu ihrer Erkrankung in der Gruppe auf; sie kennen ihre Optionen und spezifischen Risiken, wissen, wo welche Studie läuft, welche Medikamente bei welcher Resistenz wirksam sind oder eben nicht und welche die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Gleichzeitig tragen immer mehr Ärzte diesen Vernetzungsgedanken mit und unterstützen aktiv den Wissensaufbau bei Patienten.

» Immer mehr Patienten werden selber zu Experten in ihrer spezifischen Erkrankung

Es ist ein weltweit zu beobachtendes Verhalten, dass Patienten den Kontakt zu den jeweils besten Experten in ihrem Land und auch darüber hinaus suchen. Sie verfolgen aktuelle Informationen von Fachkongressen über neueste Forschungserkenntnisse. Sprachbarrieren werden mithilfe von Übersetzungsprogrammen überwunden. So werden immer mehr Patienten selber Experten in ihrer spezifischen Erkrankung. Und das kann im Einzelfall überlebenswichtig sein: wenn Patienten mit einer seltenen Mutation von einem Onkologen behandelt werden, der eben keine weiteren entsprechenden Patienten kennt.

Patienten mit Lungenkrebs sind auch endlich gesundheitlich in der Lage, sich zu organisieren. Noch vor wenigen Jahren war dies kaum möglich. Die Tödlichkeit – aber auch das mit Lungenkrebs verbundene Stigma – haben es den Betroffenen sehr schwer gemacht. In den letzten Jahren haben sich in Deutschland – ähnlich wie in den USA – mehrere mutations-spezifische Patientengruppen gebildet, um ihre Therapiesituation zu verbessern. Gemeinsam haben sie den Verein zielGENau e.V. (www.zielgenau.org) gegründet, ein Patienten-netzwerk für personalisierte Lungenkrebs-therapie als Plattform für eine gemeinsame Interessenvertretung. zielGENau ist ein Beispiel dafür, wie Lungenkrebspatienten mittlerweile in der Lage sind, sich zu organisieren und damit erstmals eine Stimme im deutschen Gesundheitssystem zu haben. Viele der Vereinsmitglieder aus allen behandelbaren genomisch definierten Subgruppen haben dank zielgerichteter Therapien bereits jahrelang überlebt. Sie wollen Wissen und Erfahrungen weitergeben, denn Patienten können viel selber dazu beitragen, dass sie von diagnostischen Fortschritten und effektiveren Therapien tatsächlich profitieren. Aus Patientensicht sind die Hauptziele neben der Steigerung der Gesundheitskompetenz ein wohnort-unabhängiger Zugang zu moderner Diagnostik und personalisierter Therapie sowie die Entwicklung spezifischerer und somit effektiverer und nebenwirkungsärmerer Therapien für die Zukunft.

Verbesserung der Situation durch Patientenpartizipation

Wichtig für eine patientenorientierte Weiterentwicklung der Präzisionsonkologie ist die Einbeziehung von Patienten – einerseits damit eine stärkere Berücksichtigung ihrer Bedürfnisse und Prioritäten gewährleistet wird, andererseits lassen sich die beschriebenen besonderen Herausforderungen durch eine enge Kooperation aller Beteiligten inklusive der Patienten besser bewältigen.

Ein mustergültiges Beispiel gelebter Patientenpartizipation ist das Innovationsfond-geförderte nNGM-Projekt „Steuerung personalisierter Lungenkrebs-therapie durch digitale Vernetzung von Behandlungspartnern und Patienten (Di-

giNet)“, das für möglichst alle Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs molekular gesteuerte Therapien verfügbar machen und gleichzeitig eine bessere Evidenz in der Flächenversorgung durch digitale Vernetzung spezialisierter Zentren mit Krankenhäusern, Praxen und Patienten erzielen will.

Patientenvertreter waren bereits am Projektantrag beteiligt und arbeiten mit in Lenkungs-, Beratungs- und Arbeitsgruppen. Grundlage hierfür sind die Erfahrungen aus einer jahrelangen Zusammenarbeit der Lungenkrebsexperten mit den Patienten. Gemeinsam wurde eine Partnerschaft auf Augenhöhe etabliert, die Wissen teilt und die die Beteiligung von Patienten(vertretern) ermöglicht, fördert und stärkt. Die Erfahrung zeigt, dass von einer solchen kooperativen Haltung, bei der den Patienten auch mehr zugetraut wird und ein Wissenstransfer in beide Richtungen zustande kommt, alle nur profitieren können.

Fazit für die Praxis

- Es gibt noch viele Möglichkeiten, die Situation von Lungenkrebspatienten in Deutschland zu verbessern.
- Neben einer wirksamen Bekämpfung des Rauchens und der Nutzung von Früherkennung könnte man alljährlich viele Tausend Lebensjahre retten, wenn man die erhebliche Lücke zwischen dem Potenzial für zielgerichtete Therapien und der tatsächlichen Anwendung schließt.
- Die umfassende molekulare Diagnostik und die Ableitung einer personalisierten Therapie sind in den letzten Jahren zum Schlüssel für ein deutlich längeres Überleben mit verbesserter Lebensqualität geworden.
- Wir brauchen mehr und schnellere Forschung unter Einbindung qualifizierter Patientenvertreter als Forschungspartner. Zu den Zielen gehört auch eine bessere Nutzung von Daten und Technologie zur Entwicklung effektiverer und nebenwirkungsärmerer Therapien für immer kleinere Subgruppen.

Korrespondenzadresse

**Sabine Hatzfeld**

zielGENau e. V.

Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

sabine.hatzfeld@zielgenau.org

**Bärbel Söhlke**

zielGENau e. V.

Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

baerbel.soehlke@zielgenau.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Hatzfeld und B. Söhlke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Loges L, Söhlke B, Ostermann H (2022) Mutations- und Biomarkeranalysen zwischen 2012 und 2021. Bundesweite Erhebung der Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland. *Journal Onkologie* 04/2022:14–22

Young, fit, nonsmoker—That is also typical in lung cancer!

The image of lung cancer as a disease of 70-year-old smokers is incomplete. The number of younger people and nonsmokers, who often carry mutations that can be successfully treated, is far from being low. For those affected, targeted treatment can prolong survival by many times in comparison to the former standard forms of treatment. The numbers of molecular genetic tests and patients undergoing targeted treatment are continuously increasing but this is happening too slowly. The access of as many patients as possible to modern diagnostics and innovative treatment independent of the place of residence as well as the quality assurance of diagnostics and treatment recommendations, necessitate a structured network close to research. The national network of genomic medicine (nNGM) for lung cancer demonstrates how such a cooperation can excellently function and also enable the active participation of patients. Affected patients nowadays live longer, they organize themselves and for the first time have a voice in the German healthcare system. Patients who are well-informed also contribute to ensuring that they benefit from diagnostic progress and more effective treatment.

Keywords

Mutations · Molecular diagnostics · Targeted treatment · Personalized treatment · National network of genomic medicine