

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Lernziele

1. Interdisziplinäre Diagnose und Therapie eines Lungenkarzinoms ED
2. Behandlung von Hirnmetastasen

► **Beschreibung der Arbeitsumgebung**

Die Apotheke des AGAPLESION DIAKONIEKLINIKUMS ROTENBURG versorgt diverse Krankenhäuser, Gesundheitseinrichtungen und Rettungsdienste mit Arzneimitteln, Desinfektionsmitteln, Infusionslösungen und klinischer Ernährung.

Mit dem Umzug in neue Räumlichkeiten im Jahre 2002 wurde auch die zentrale Zubereitung von Zytostatika etabliert. Die Ambulanzen und Stationen fordern jährlich ca. 20.000 Zubereitungen (Zytostatika, Antikörper, Supportivmedikation) online an.

► **Bewertung**

In Deutschland ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen. Hauptursache ist das aktive Rauchen. Bei Männern haben 90 % der Erkrankten aktiv geraucht, bei den Frauen mind. 60 %. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind weiterhin miteinander korreliert.

Früherkennungsmaßnahmen sind in Europa nicht etabliert. In den USA zeigte eine Studie zum Vergleich von Niedrigdosis-CT (LD-CT) mit konventionellen Röntgenaufnahmen in der Risikopopulation eine lungenkrebsspezifische Senkung der Mortalität. Durch die unspezifische Symptomatik werden viele Patienten erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Heilung des Patienten ist nur durch Operation möglich. In frühen Stadien verbessert sich das Überleben nach einer R0 Resektion durch Gabe einer adjuvanten Chemotherapie nicht, eine postoperative Strahlentherapie hat sogar einen negativen Einfluss auf die Prognose. In den Stadien IIa, IIb und IIIa wird eine postoperative adjuvante Chemotherapie empfohlen. In den Stadien IIb, IIIa und IIIb kann nach interdisziplinärer Diskussion ein komplexes Therapiekonzept mit neoadjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie, sowie nach der Operation eine adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie in Frage kommen. Ab Stadium IIIb ist die Erkrankung meist inoperabel. Dann wird eine kombinierte Strahlenchemotherapie angeraten.

Das Problem wie auch in diesem beschriebenen Fall ist, dass die Erkrankung in den frühen Stadien oft unauffällig verläuft und die Patienten dann erst in einem so späten Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden, dass der Therapieansatz nur palliativ sein kann. Die mediane Überlebenszeit liegt im Stadium IV bei Patienten mit multiplen Metastasen zwischen 8 und 12 Monaten. Ziele der Behandlung sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit, als auch die Linderung körperlicher und psychischer Beschwerden.

Die Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC wurde lange Zeit nur nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten Jahren werden zunehmend gezielte Therapien angewendet, unter Berücksichtigung histologischer und genetischer Marker.

Für diese individualisierten Therapien stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung.

Als Tyrosinkinasehemmer werden beispielsweise Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib eingesetzt. Auch die Antikörpertherapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab oder Angiogenesehemmer Bevacizumab sind Therapieoptionen. Ob diese Therapieoptionen langfristig die Prognose der Patienten verbessern, bleibt abzuwarten.

In der palliativen Situation ist die Symptomkontrolle von entscheidender Bedeutung. Das anfänglich gute Ansprechen auf die Strahlentherapie der Hirnmetastasen konnte mit der folgenden First-line-Therapie Carboplatin/Pemetrexed nicht fortgesetzt werden. Auch die Second-line-Therapie führte nicht zum erwünschten Aufschub des schnellen Voranschreitens der Erkrankung. Die hinreichende Supportivmedikation zur Analgesie und Antiemese sind für den Patienten von großer Bedeutung. Besonders wichtig sind auch die Maßnahmen gegen Luftnot und zu hohen Hirndruck.

In diesem Fall einer hämatogen metastasierten Tumorerkrankung lagen zwischen Diagnosestellung und dem Tod des Patienten nur 5 Monate.

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

► Literatur

1. Feyer, P., Ortner, P.: *Supportivtherapie in der Onkologie*, Urban Vogel Verlag 2009
2. Possinger, K., Regierer, A. C.: *Facharzt Hämatologie Onkologie 2. Auflage*, Urban Fischer Verlag
3. AWMF Leitlinie Hirnmetastasen, Stand 09/2011, www.awmf.org
4. Onkopedia, Leitlinie nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Stand Oktober 2012, <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
5. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Lungenkrebs, Stand 12/2013, <http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/>
6. Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Stand 30.03.2015
7. Elektronisch verfügbare Dokumente der Patientenakte
8. Fachinformation Alimta®, Lilly, Stand 11/2012
9. ABDA Datenbank

► Autorin:

Miriam Mathieu
Apotheke
Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg
Verdener Straße 200
27356 Rotenburg

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Patient A.B., männlich, 55 Jahre, Gewicht: 87kg, Größe: 177cm, KOF: 2m²

Subjektive Daten/ Äußerungen	Der Patient klagte über zunehmend stärker werdende rechtsseitige Kopfschmerzen. Der Hausarzt überweist den Patienten zur MRT zwecks Abklärung.								
Objektive Daten (Anamnese)	<p>Der Patient ist verheiratet, Berufskraftfahrer. Langjähriger Raucher (36 Packungsjahre) und in der Anamnese wird Alkoholabusus beschrieben. Seit 12 Jahren ist er allerdings alkoholabstinent. Vor einigen Jahren wurden dem Patienten Leukoplakien entfernt (Hinweis auf Nikotin- und Alkoholabusus). Zudem erfolgte in der Vergangenheit eine stationäre Aufnahme wegen Verdachts auf einen Myokardinfarkt. Dieser bestätigte sich allerdings nicht. Aufgrund der familiären Prädisposition (väterlicherseits 3 Infarkte) und einer bestehenden Hyperlipidämie wurde in diesem Zusammenhang auch auf das Risiko des Zigarettenrauchens hingewiesen.</p> <p>Diagnose: Pulmonales Adenokarzinom mit Herd im rechten Oberlappen Tumorstadium: cT1a N2 M1b (cerebral, Nebenniere beidseits, abdominelle Lymphknoten, Knochen), ISS Stadium IV EGFR-negativ (Wildtyp) Leichtgradige chronisch obstruktive Lungenerkrankung Barrett-Ösophagus</p> <p>Verlauf:</p> <table border="1" data-bbox="565 1134 1479 1896"> <tr> <td data-bbox="571 1143 1019 1896" rowspan="7"> 01/2013 </td> <td data-bbox="1026 1143 1479 1283"> Patient klagt regelmäßig über rechtsseitige Kopfschmerzen, zur Abklärung Überweisung des Hausarztes zur MRT </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1026 1290 1479 1363"> Radiologe: Verdacht auf eine Meningeosis carcinomatosa </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1026 1369 1479 1476"> Leichte Feinmotorikstörungen der linken Hand, weitere klinische neurologischen Befunde unauffällig </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1026 1483 1479 1635"> Weitere Laboruntersuchungen unauffällig nochmalige Diskussion über den kernspintomographischen Befund: Verdacht mehrerer kleiner zerebraler Metastasen </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1026 1642 1479 1809"> daraufhin Anfertigung eines CT-Thorax: rechts zentral gelegen findet sich ein größerer Tumor, ein kleinerer Satellit im Lungenparenchym sowie mehrere betroffene Lymphknotenmetastasen </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1026 1816 1479 1896"> Weitere Diagnostik und Therapie in der Lungenklinik </td> </tr> </table>		01/2013	Patient klagt regelmäßig über rechtsseitige Kopfschmerzen, zur Abklärung Überweisung des Hausarztes zur MRT	Radiologe: Verdacht auf eine Meningeosis carcinomatosa	Leichte Feinmotorikstörungen der linken Hand, weitere klinische neurologischen Befunde unauffällig	Weitere Laboruntersuchungen unauffällig nochmalige Diskussion über den kernspintomographischen Befund: Verdacht mehrerer kleiner zerebraler Metastasen	daraufhin Anfertigung eines CT-Thorax: rechts zentral gelegen findet sich ein größerer Tumor, ein kleinerer Satellit im Lungenparenchym sowie mehrere betroffene Lymphknotenmetastasen	Weitere Diagnostik und Therapie in der Lungenklinik
01/2013	Patient klagt regelmäßig über rechtsseitige Kopfschmerzen, zur Abklärung Überweisung des Hausarztes zur MRT								
	Radiologe: Verdacht auf eine Meningeosis carcinomatosa								
	Leichte Feinmotorikstörungen der linken Hand, weitere klinische neurologischen Befunde unauffällig								
	Weitere Laboruntersuchungen unauffällig nochmalige Diskussion über den kernspintomographischen Befund: Verdacht mehrerer kleiner zerebraler Metastasen								
	daraufhin Anfertigung eines CT-Thorax: rechts zentral gelegen findet sich ein größerer Tumor, ein kleinerer Satellit im Lungenparenchym sowie mehrere betroffene Lymphknotenmetastasen								
	Weitere Diagnostik und Therapie in der Lungenklinik								

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Objektive Daten (Anamnese)	01/2013	Neurochirurgische / strahlentherapeutische Vorstellung zur Klärung der bestmöglichen Behandlung der zerebralen Metastasen: zu diesem Zeitpunkt war eine antikonvulsive Therapie nicht indiziert. Sobald Bewusstseinsstörungen auftreten sollten (Hinweis auf epileptischen Anfall), dann Wiedervorstellung in der Neurologie
	Ende Januar	Lungenklinik: Endoskopie ergab keinen Hinweis auf Primärtumor im Gastrointestinaltrakt Bronchoskopie mit Feinnadelaspiration: keine Diagnosesicherung durch endobronchialen Ultraschall erfolgte die zytologische Sicherung eines nicht kleinzelliges Lungenkarzinoms (Adenokarzinom)
	Anfang Februar	PET CT zur weiteren diagnostischen Klärung, wegen unklarer Raumforderung im Bereich der rechten Nebenniere sowie im rechten Lungenoberlappen
		PET CT: tumortypische Mehranreicherung rechtszentral und im rechten Lungenoberlappen, beidseitige Nebennierenmetastasen, zwei kleine abdominelle Lymphknotenmetastasen, multiple cerebrale Metastasen
		Aufklärung des Patienten und der Ehefrau über den palliativen Aspekt der Therapie
	02/2013	Therapieplanung: eine cerebrale Radiatio, (zeitnah wegen anhaltender Kopfschmerzen) dann Platin- und Pemetrexed-basierte Chemotherapie
		palliative cerebrale Radiatio 30 Gy
03-04/ 2013	Insgesamt 3 Zyklen 1st-line Chemotherapie/1x stationär, 2 x ambulant verabreicht, insgesamt akzeptable Verträglichkeit, 8 kg Gewichtsabnahme, im Mai stationäre Aufnahme zum Restaging	

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Objektive Daten (Anamnese)	05/2013	Tumorprogress, im Ultraschall Hals-Lymphknoten, Osteolyse in der rechten 12. Rippe, Therapiepause, Verschlechterung der Lungenfunktion, COPD
	05+06/2013	2 Kurse Gemcitabin nach 2. Kurs Gemcitabin stationäre Aufnahme in der Lungenklinik: Patient klagt über Übelkeit und Obstipation, er hat wenig gegessen und getrunken
	Ende 06/2013	Patient klagt über zunehmende Kopfschmerzen. Die Pflegekräfte beschreiben eine zunehmende Schläfrigkeit, Unruhe und Desorientierung. MRT-Untersuchung des Kopfes zeigt deutlich erweiterte Liquorräume im Vergleich zu Voruntersuchungen, Verlegung zur Neurochirurgie, dort Lumbalpunktion, kurzfristig deutlich Profit für den Patienten. Zur Druckentlastung und Liquorableitung wird ein ventrikulo-peritonealer Shunt angelegt
	5.7.2013	Der Patient verstirbt in den frühen Morgenstunden
Ärztliche Verordnungen und Therapieziele	<p>Ärztliche Verordnung</p> <p>Strahlentherapie Ab Februar 2013 Gesamtdosis 30 Gy</p> <p>Kortikoidtherapie Dexamethason 4mg p.o. 3x täglich Nach Rückgang der Kopfschmerzen zum Ausschleichen 3x ½ Tbl. für 3 Tage</p> <p>Chemotherapie Ab März 2013 Carboplatin AUC 5 in Glucose 5% 500ml über 1h d1 Permetrexed 500mg/m² KOF in NaCl 0,9% 100ml über 10 min. d1 Wiederholung d 22 Gabe von 3 Zyklen</p> <p>Supportivtherapie Folsäure 0,4mg 1x täglich, Beginn eine Woche vor der 1. Permetrexed-Gabe Vitamin B12 1000µg i.m.</p>	<p>Therapieziele</p> <p>Linderung der Kopfschmerzen</p> <p>Senkung des Hirndrucks, Linderung der Kopfschmerzen</p> <p>Palliative First-line-Therapie Chemotherapie</p> <p>Verringerung der Toxizität des Antifolats</p>

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

<p>Ärztliche Verordnungen und Therapieziele</p>	<p>Ärztliche Verordnung</p> <p>Eine Woche vor der 1. Permetrexed-Gabe, dann nach jedem 3. Zyklus</p> <p>Dexamethason 8mg p.o. 2x täglich d 1 Ondansetron 8mg 2x täglich d1</p> <p>Dexamethason 4mg p.o. 2x täglich d 0 + d 2</p> <p>Ab Mai 2013 Gemcitabin 1250mg/m² KOF in NaCl 0,9% 500ml über 30 min. d1+ 8 Wiederholung d 22 Gabe von 2 Zyklen</p> <p>Supportivtherapie Dexamethason 8mg 1x täglich d 1 + 8 vor der Chemotherapie</p> <p>Tiotropiumbromid 18µg IHK 1x täglich Formoterol 12µg DA 2x täglich</p> <p>Morphin 30mg retard Novaminsulfon Tropfen 3x 40 Tropfen Bei Schmerzspitzen: Morphin 10mg s.c. oder Morphin 10mg schnellfreisetzend p.o.</p> <p>Ab Juni 2013 Pamidronsäure 90mg</p>	<p>Therapieziele</p> <p>Antiemetische Therapie</p> <p>Zusätzliche Gabe von Dexamethason zur Reduktion von Hautreaktionen</p> <p>Palliative Second-line- Chemotherapie</p> <p>Antiemetische Therapie</p> <p>Verbesserung der Lungenfunktion, Behandlung der COPD</p> <p>Schmerztherapie</p> <p>Symptomatische Behandlung von Knochen-schmerzen</p>
<p>Analyse und Plan</p> <p>Palliative Chemotherapie</p>	<p>Analyse In der palliativen Situation gilt es, symptomorientiert vorzugehen. Die Hirnmetastasen verursachen starke Kopfschmerzen. Laut Leitlinie findet die fraktionierte Strahlentherapie Anwendung bei multiplen, nicht operablen Hirnmetastasen.</p> <p>Ein weiteres Ziel ist die Senkung des erhöhten Hirndrucks</p> <p>Als Standard gilt eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in Kombination mit einer der neueren Substanzen (Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin oder Pemetrexed).</p>	<p>Plan/ Beratung</p> <p>Fraktionierte Ganzhirnbestrahlung (Gesamtdosis 30 Gy)</p> <p>Gabe von Dexamethason zur Senkung des Hirndrucks nach der Maßgabe „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ (3)</p> <p>Da Carboplatin besser verträglich ist, wird in diesem Fall Cisplatin durch Carboplatin ersetzt.</p>

Die Therapie eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Supportivtherapie	Unter Gabe von Folsäure und Vitamin B12 wurde geringere Toxizität und eine Reduktion von Neutropenien, febrilen Neutropenien und Infektionen mit Neutropenie Grad 3 und 4 beobachtet.	Gabe von Folsäure und Vitamin B12
Palliative Chemotherapie	Die Therapie mit Carboplatin und Permetrexed ist nach den MASCC-Leitlinien als moderat emetogen einzustufen	Leitlinienkonforme Therapie nach MASCC/ASORS Leitlinie mit einem Steroid und einem 5-HT3-Antagonisten.
Supportivtherapie	Beim Restaging wird Tumorprogress festgestellt.	Umstellung auf eine Second-line Chemotherapie. Gemcitabin als Monotherapie wird sehr häufig als gut verträgliche Therapiealternative bei älteren und/oder schwergradig reduzierten Patienten im Rahmen eines Therapieversuchs verwendet
Schmerztherapie	Das emetogene Potenzial von Gemcitabin ist als niedrig einzustufen.	Für die antiemetische Behandlung wird die Gabe eines Glukokorticoids nach MASCC-Leitlinie als ausreichend angesehen
Ernährung	Schmerzen sollen nach dem Stufenschema der WHO behandelt werden. Dabei ist vorgesehen, dass der Patient frühzeitig und ausreichend möglichst mit retardierten Orale behandelt wird. Opioid-Pflaster stellen eine Alternative z.B. bei häufigem Erbrechen dar.	Morphin ist bei mittleren und starken Tumorschmerzen das Opioid der ersten Wahl. Der Patient bekommt mit 10mg zuerst die niedrigste Dosierung, später wird auf 30mg gesteigert. Am Anfang wird mit Nivaminsulfon kombiniert, später werden die Schmerzspitzen mit unretardiertem Morphin behandelt. Zum Schluss wird auf Fentanyl-TTS umgestellt.
	Lt. Beschreibungen der Pflegekräfte klagt der Patient über Übelkeit, aber noch häufiger über Obstipation. Diese Symptome können sowohl Folge der Hirnmetastasen als auch der Behandlung mit Analgetika/Zytostatika sein. Die Tumorerkrankung als solche, wie auch die antitumorale Therapie und die Supportivmedikation (Analgetika) können die Entwicklung einer Mangelernährung fördern. Eine Katabolie mit gesteigertem Proteinumsatz, Appetitminderung, verminderte Darmmotilität können zu Gewichtsverlust, Muskelverlust und Abwehrschwäche führen.	Während des stationären Aufenthaltes erfolgte die Ernährung auf Basis des haus-eigenen Standards.