

Jugendliche und junge Erwachsene mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom

Besonders selten, besonders belastend

Bei jungen Erwachsenen mit Lungenkrebs sind Fragen zu molekularer Testung ebenso zu beantworten wie solche zu Fertilität und psychosozialer Unterstützung. Die am ESMO-Kongress vorgestellten Daten unterstreichen die Bedeutung einer integrierten, multidisziplinären Versorgung.

Junge Erwachsene mit Lungenkrebs sehen sich einzigartigen Problemen gegenüber, nicht nur im medizinischen, sondern auch in psychosozialen Bereichen, wie Dr. Juan Carlos Laguna von der Universität Barcelona anhand eines Patientenfalls zeigte: Dem Fall einer Anwältin, die 2011 im Alter von 36 Jahren als Niemals-Raucherin die Diagnose eines Adenokarzinoms der Lunge im Stadium IVa erhielt.

Die systemische Behandlung umfasste die Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) Crizotinib (bis 2015), Brigatinib (bis 2021) sowie (ab 2021) Lorlatinib. «15 Jahre sind seit Beginn der Therapie vergangen, ihr Überleben kann als ausgezeichnet eingestuft werden», kommentierte Dr. Laguna. Jedoch sei auch die Lebensqualität zu berücksichtigen: Die Patientin entwickelte erhöhte Leberwerte, eine Hypercholesterinämie sowie eine Gynäkomastie und nahm an Gewicht zu, was eine Dosisreduktion erforderlich machte. Zudem musste sie für die Behandlung in eine andere Stadt umziehen.

Aufgrund der TKI-Therapie erfüllte sie ihren Kinderwunsch mithilfe einer Leihmutter. Zudem «bewegte die Patientin auch sehr, warum sie als junge Niemals-Raucherin überhaupt Lungenkrebs entwickelte». Die ausführliche Anamnese ergab zwar keine besonderen Umweltbelastungen oder beruflichen Expositionen, jedoch war die Grossmutter ebenfalls als Niemals-Raucherin an Lungenkrebs erkrankt. Eine Keimbahnuntersuchung erbrachte eine pathogene Keimbahnvariante (PGV) in einem Krebsgen mit niedriger Penetranz.

Dr. Laguna empfahl, bei entsprechender Symptomatik auch bei jungen Niemals-Rauchern als Verdachtsdiagnose ein mögliches Lungenkarzinom abzuklären; die Risikoevaluierung bei jungen Erwachsenen sollte neben einem möglichen genetischen Risiko auch Umweltfaktoren in der Kindheit berücksichtigen (Strahlung, Passivrauch, genetisches Risiko).

Das veränderte Gesicht von Lungenkrebs

Diese Umweltfaktoren sind wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für das «veränderte Gesicht» des Lungenkrebs, übernahm Dr. Giannis Mountzios vom Henry Dunant Hospital Center in Athen: Galt die Erkrankung lange als Domäne älterer Raucher, war in den letzten Jahren eine erhöhte Prävalenz bei Niemals-Rauchern («in bis zu 30% der Fälle») und Jüngeren zu beobachten.

Tabakkonsum verursacht global nach wie vor mehr als 80% der Lungenkarzinome. Besorgniserregend sei die Si-

tuation bei Jugendlichen: «In den USA rauchen täglich rund 4000 Kinder unter 18 Jahren ihre erste Zigarette, 1000 werden zu täglichen Rauchern – die Hälfte wird an den Folgen sterben.» (1) E-Zigaretten sieht der griechische Facharzt dabei als besonders problematisch: Eine einzige Patrone könne bis zu 20 mg Nikotin enthalten (entsprechend einer klassischen Packung Zigaretten), zusätzlich würden die verschiedenen Aromen, Posts auf Social Media und die generelle Illusion von Harmlosigkeit Jugendliche verleiten (2).

Radon, Arsen, Luftverschmutzung

Weitere Umweltgifte stehen mit der Entwicklung eines Lungenkarzinoms (potenziell) in Zusammenhang:

- Die vom radioaktiven Gas Radon freigesetzten α -Partikel brechen DNA-Bindungen auf, «kein Schaden, der viel schwieriger zu reparieren ist als andere Formen der DNA-Schädigung»; der Zusammenhang mit Lungenkrebs wird derzeit untersucht (3).
- Arsen im Trinkwasser zeigt einen dosisabhängigen Zusammenhang mit Lungenkarzinomen (Asien, Europa) (4).
- Luftverschmutzung (Teilchengrösse $2,5\mu\text{m}$) kann NSCLC begünstigen, insbesondere bei EGFR-mutierten Personen (5).

Als weiteres Problem speziell in der Gruppe der Adoleszenten und jungen Erwachsenen (adolescents and young adults, AYA) sieht der Experte die «leider häufig» verzögerte Diagnose: Sowohl Gesundheitsfachkräfte (HCP) als auch Betroffene würden Symptome unterschätzen, die eigentlich eine Untersuchung nach sich ziehen sollten (starke Fatigue, vergrösserte Lymphknoten, Gewichtsverlust); zudem würden speziell Nichtraucher davon ausgehen, nicht von Lungenkrebs betroffen sein zu können.

Ebenfalls altersbedingt sind Probleme wie Unterbrechungen in Ausbildung oder Beruf, Einflüsse auf sexuelle Reifung sowie Fertilitätsprobleme, die das soziale und emotionale Gleichgewicht erheblich beeinträchtigen können. Abfedern liessen sich diese besonderen Herausforderungen durch ein strukturiertes, multidisziplinäres Vorgehen, inklusive psychologischer Betreuung, Einbezug von Familie, Partnern und Freunden sowie sozialarbeiterischer Unterstützung (6). Auch Peer-Support-Programme während der Behandlung können entscheidend zur Krankheitsbewältigung beitragen: Das «alle im selben Boot»-Erleben stärke Resilienz und Zugehörigkeit.

Zudem ist bei jüngeren Patienten das breite Spektrum spät auftretender Toxizitäten zu berücksichtigen: Chemotherapiebedingte Spätfolgen umfassen unter anderem periphere Neuropathien unter Paclitaxel, Myelodysplasien oder kognitive Beeinträchtigungen nach Etoposid und Ifosfamid sowie kardiale und neurologische Toxizitäten im Zusammenhang mit Cisplatin; während Strahlentherapien langfristig zu metabolischen Störungen, Hypothyreose und kardiopulmonalen Komplikationen führen können (7).

Und: Bis zu 70% der nicht kleinzelligen Lungenkarzinome bei jüngeren Patienten wiesen eine onkogene Treibermutation auf (am häufigsten EGFR mit bis zu 57%), so Dr. Mountzios; dies sei «potenziell therapeutisch angreifbar», entsprechende Untersuchungen daher von grosser Bedeutung.

Genetische Untersuchungen für welche Patienten?

Diese EGFR-Mutationen zählen zu den Keimbahnmutationen, die direkt Krebs auslösen, präzisierte Dr. Angela George vom Royal Marsden Sutton Hospital in Grossbritannien. Indirekte Auslöser hingegen sind Mutationen, welche die Suszeptibilität gegenüber Umweltfaktoren erhöhen. In wenigen Fällen können diese Mutationen vererbt werden, wobei häufig «ein wirklich langanhaltendes und starkes Ansprechen möglich ist»: Eine Patientin, die im Alter von 31 Jahren diagnostiziert wurde und zu diesem Zeitpunkt bereits Gehirnmetastasen aufwies, erreichte unter der Behandlung mit zunächst Erlotinib und nachfolgend Osimertinib mittlerweile ihren 42. Geburtstag.

«Interessanterweise» entwickelten Patienten mit EGFR-Mutationen häufig viele Jahre vor der Lungenkrebsdiagnose Milchglastrübungen; würden diese prämaligen Veränderungen in der Bildgebung rechtzeitig erkannt werden, wäre «vielleicht sogar eine präemptive Behandlung möglich», so die englische Onkologin. Genetisch getestet werden sollten daher alle Patienten im jungen Alter, Nichtraucher, solche mit Lungenkrebs in der Familienanamnese (aber auch andere Krebsarten) und «vor allem bei Milchglastrübung in der Bildgebung». Einfach zu finden sind diese Keimbahnmutationen allerdings nicht: In einer Studie an 49 Patienten mit EGFR-mutiertem Lungenkrebs wurde keine einzige Keimbahn-EGFR-Mutation nachgewiesen, «sehr wohl aber andere Mutationen mit potenziellen weiteren Implikationen für die Familie, etwa MITF E318K, eine Melanom-Mutation, sowie TP53-Mutationen» (8). Laut einer weiteren Untersuchung entwickeln rund 5% der Träger der TP53-R337H-Keimbahnvariante einen Lungenkrebs (die Mehrheit EGFR-mutiert) (9).

Jährliches MRT-Screening für TP-53-Träger?

Ob TP-53-Träger im asymptomatischen Stadium von einem einmal jährlichen Screening in der Magnetresonanztomografie (MRT) profitieren würden, untersuchten Dr. George und Kollegen in der Signified-Studie an 55 Probanden (10). Das Ergebnis: Im Baseline-Screening wurden bereits vier Karzinome nachgewiesen, «davon ein Lungenkarzinom, das kurativ behandelt werden konnte; die Patientin befindet sich nach wie vor in vollständiger Remission». Beim MRT ein

Jahr später wurden sieben asymptomatische Krebserkrankungen festgestellt, unter anderem ein Gliom, Sarkome und ein Brustkrebsrezidiv.

Die Expertin forderte eine stärkere Anerkennung der potenziellen Rolle der Keimbahnmutationen beim Lungenkrebs, insbesondere bei jungen Nichtraucherinnen: So könne EGFR nicht nur als Treibermutation, sondern eventuell auch als Hinweis auf eine TP53-Keimbahnmutation dienen; für ATM- oder BRCA1/2-Mutationen liege bislang keine eindeutige Evidenz vor, TERT könnte möglicherweise ebenfalls eine Rolle spielen. Ein weiterer Schwerpunkt sollte auf der besseren Identifikation betroffener Familien liegen, um ein gezieltes Screening zu ermöglichen.

Nächstes Thema Fertilität: «In Populationen mit genetisch nachweisbaren Mutationen könnte die präimplantationsgenetische Diagnostik die Prävalenz relevanter Mutationen langfristig reduzieren.» Praktisch handle es sich dabei um eine In-vitro-Fertilisation mit nachfolgendem Screening der dreibis fünftägigen Embryonen und Implantation eines Embryos ohne Mutation. «Damit kann diese Mutation vollständig aus der Familie entfernt werden.» Natürlich müsse immer gemeinsam mit der Patientin abgewogen werden, ob und wann eine Familienplanung – auch unter Berücksichtigung der Überlebenschancen – sinnvoll sei.

Fertilität bei Lungenkrebs: unzureichende

Datenlage

Wie wichtig das Thema Fertilitätsmanagement bei Lungenkrebs ist, bestätigt auch Dr. Fedro Peccatori, Leiter der Abteilung für Fertilität und Reproduktion am Europäischen Institut für Onkologie in Mailand, anhand von Zahlen aus der Literatur: «54 Prozent der Krebspatientinnen wünschen sich nach der Chemotherapie Kinder.» (11) Ein Problem sei allerdings generell, «dass Lungenkrebs bei diesen jungen Populationen so selten ist und uns die entsprechenden Daten fehlen», stellte Dr. Peccatori fest. Gespräche über eine Schwangerschaft seien schwierig, da es aufgrund dieses Datenmangels auch an prädefinierten organisatorischen Pfaden sowie an Experten für schwangerschaftsbezogenen Probleme fehle. Als Lösungsansätze schlug Dr. Peccatori unter anderem die verbesserte Kommunikation zwischen den verschiedenen HCP vor (Onkologie, Fertilitätsspezialisten), die länderübergreifende Vereinheitlichung von Standards in Europa (etwa bezüglich des Zugangs zu Leihmutter-schaft oder präimplantationsgenetischer Diagnostik) sowie bessere Ausbildungsmöglichkeiten für HCP von Patientinnen mit seltenen Erkrankungen.

Bei Besprechung der Familienplanung beziehungsweise Fertilität seien auch die Auswirkungen von Chemotherapie (CT), Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und TKI zu berücksichtigen:

- Bei einer Chemotherapie spielen sowohl Regime als auch die Gesamtdosis eine Rolle, die ESMO 2020 Clinical Practice Guidelines geben dazu mehr Informationen (12). Der Erhalt der Fertilität ist möglich, der beste Weg ist das Einfrieren von Eizellen (12).

- Bei ICI ist die Datenlage mager. Diese Wirkstoffe scheinen keinen direkten Effekt auf die Fertilität einer Frau zu haben, indirekte Auswirkungen sind allerdings möglich: So kann eine Autoimmunthyreoiditis die Regelmässigkeit der Menstruation beziehungsweise eine Autoimmun-Hypophysitis die ovarielle Funktion beeinträchtigen. Bei Kinderwunsch ist auch hier das Einfrieren von Eizellen zu erwägen (13).
- Unter TKI wird dringend von einer Schwangerschaft abgeraten; Daten liegen aus Tierstudien vor, nur wenige wurden an Menschen durchgeführt. Einer Arbeit zufolge kann Osimertinib die Fertilität von Männern und Frauen beeinträchtigen, wobei für Frauen ein Trend zur Reversibilität ersichtlich ist; unter Erlotinib scheint keine Beeinträchtigung vorzuliegen, unter Gefitinib und Afatinib wurde eine verminderte Gelbkörperproduktion beobachtet (14).

Für Dr. Peccatori liegt ein klarer Auftrag an die onkologische Gemeinschaft vor, die Datenlage zu verbessern: Etwa indem die ovarielle Toxizität routinemässig in entsprechenden Studien erhoben wird, aber auch mithilfe eines neuen Registers zu Schwangerschaften unter TKI (15).

Einsamkeit, Kontrollverlust und Trauer

Welchen Herausforderungen sich junge Menschen mit einer unsicheren oder ungünstigen Krebsprognose (UPCP) stellen müssen, darüber berichtete Ass. Prof. Dr. Olga Husson vom Erasmus University Medical Center in Rotterdam auf Basis einer Untersuchung (16). Fünf zentrale Themen stehen demnach im Vordergrund:

1. Das Gefühl der Einsamkeit – «Niemand versteht mich.», ein Abgeschnittensein vom alten Leben,
2. das Empfinden von Unterlegenheit gegenüber dem «alten Ich» und das Gefühl, im Leben noch nichts geleistet zu haben,
3. Schwierigkeiten in Beziehungen,
4. die ständige Konfrontation mit Diagnose und Prognose in allen Lebensbereichen sowie
5. Kontrollverlust über die Zukunft, begleitet von Trauer über das alte Leben und das Leben, «das nie sein wird».

In vielen EU-Ländern bieten mittlerweile spezielle AYA-Care-Programme und Peer-Support-Initiativen eine gewisse Hilfestellung; die psychologische Unterstützung, etwa durch Acceptance-and-Commitment-Therapie, kann zusätzlich dabei helfen, unangenehme Gefühle zu akzeptieren und damit umzugehen, ergänzte Prof. Husson. Auch Angehörige und Partner können und sollen unterstützt werden, etwa finanziell oder durch gezielte Beratung.

Die Autoren der Untersuchung beschäftigten sich auch mit der ärztlichen Perspektive (17). Hier wurden vier Herausforderungen identifiziert: die emotionale Belastung (man kann sich leicht in Patienten hineinversetzen); das Gefühl der Hilflosigkeit (Heilung ist oft nicht möglich); das «Navigieren» durch unsichere Datenlagen; und organisatorische Aspekte der Gesundheitsversorgung: Wer übernimmt die

Verantwortung, wie werden psychosoziale Fragen adressiert?

Um diese Bereiche anzusprechen, gibt es in den Niederlanden bereits ein entsprechendes Ausbildungsmodell für medizinisches Personal, das auf den Umgang mit AYA fokussiert – von Kommunikation über Fertilitätsberatung bis zu psychosozialer Betreuung, so Prof. Husson.

Zusammenfassend unterstreichen diese Referate die Notwendigkeit eines multidisziplinären Ansatzes bei jungen Erwachsenen mit Lungenkrebs. Dieser sollte die gezielte Therapie, genetische Abklärung, Fertilitätsmanagement und psychosoziale Betreuung integrieren, um sowohl Überleben als auch Lebensqualität dieser vulnerablen Patientengruppe zu optimieren. □

Lydia Unger-Hunt

Quelle: «Adolescents and young adults (AYA) with advanced lung cancer», ESMO 2025, Berlin, 17.-21.10.2025.

Referenzen:

1. Kuwabara Y et al.: Secondhand Smoke Exposure and Smoking Prevalence Among Adolescents. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2338166. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38166
2. Cobb NK et al.: The FDA, e-cigarettes, and the demise of combusted tobacco. N Engl J Med. 2014;371(16):1469-1471. doi:10.1056/NEJMp1408448
3. Yang LX et al.: Characterizing Radon Among Public Buildings and Small/Medium-Sized Businesses in a Canadian Province. Atmosphere. 2025;16:21. https://doi.org/10.3390/atmos16010021
4. Issanov A et al.: Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review of 35 years of evidence. Toxicol Appl Pharmacol. 2024;483:116808. doi:10.1016/j.taap.2024.116808
5. Swanton C et al.: Mechanism of action and an actionable in ammatory axis for air pollution induced non-small cell lung cancer: Towards molecular cancer prevention. Ann Oncol. 2022;33:S1413. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.046
6. Gould D et al.: Training needs analysis. A literature review and reappraisal. Int J Nurs Stud. 2004;41(5):471-486. doi:10.1016/j.ijnurstu.2003.12.003
7. Pentheroudakis G et al.: Late toxicity in survivors from adolescent cancers. Cancer Treat Rev. 2007;33(7):656-663. doi:10.1016/j.ctrv.2007.06.002
8. O'Sullivan et al.: Mainstream germline genetic testing in routine oncological care of EGFR mutant non-small cell lung cancer in the United Kingdom. Ann Oncol. 2023;34:S1140. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.989
9. Barbosa MVR et al.: High Prevalence of EGFR Mutations in Lung Adenocarcinomas From Brazilian Patients Harboring the TP53 p. R337H Variant. Clin Lung Cancer. 2020;21(2):e37-e44. doi:10.1016/j.clcc.2019.11.012
10. Cojocaru E et al.: Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) screening in Li Fraumeni syndrome for early cancer diagnosis: The SIGNIFIED project. Ann Oncol. 2024;35:S770. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1255
11. Letourneau JM et al.: Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer. 2012;118(18):4579-4588. doi:10.1002/cncr.26649
12. Lambertini M et al.: Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. Ann Oncol. 2020;31(12):1664-1678. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.006
13. Garutti M et al.: Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. ESMO Open. 2021;6(5):100276. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100276
14. Simons E et al.: Lung Cancer Oncogene-Directed Therapy, Fertility, and Pregnancy. J Thorac Oncol. 2024;19(6):866-876. doi:10.1016/j.jtho.2024.01.003
15. https://redcap.partners.org/redcap/surveys/?s=MAANTKPEJ8NEC8NN.
16. Burgers VWG et al.: «Finding my way in a maze while the clock is ticking»: The daily life challenges of adolescents and young adults with an uncertain or poor cancer prognosis. Front Oncol. 2022;12:994934. doi:10.3389/fonc.2022.994934
17. Burgers VWG et al.: A qualitative study on the challenges health care professionals face when caring for adolescents and young adults with an uncertain and/or poor cancer prognosis. ESMO Open. 2022;7(3):100476. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100476