

HIV-assoziierte Lungenkarzinome

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	3
3.1 Vorbeugung	3
3.2 Früherkennung	3
3.2.1 Bevölkerung (Screening)	3
4 Klinisches Bild	3
5 Diagnose	3
5.2 Diagnostik	3
5.2.1 Erstdiagnose	3
6 Therapie	3
6.1 Therapiestruktur	3
6.1.1 Antiretrovirale Therapie	3
6.1.2 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	4
6.1.2.1 Stadien I - III	4
6.1.2.2 Stadium IV	4
6.1.2.2.1 Solitäre Metastasen	4
6.1.2.2.2 Medikamentöse Tumorthherapie	4
6.1.3 Kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	5
7 Rehabilitation	5
9 Literatur	5
15 Anschriften der Autoren	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	8

HIV-assoziierte Lungenkarzinome

ICD-10: B21, C34.-

Stand: Dezember 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Jan Michael Siehl, Frank Griesinger, Marcus Hentrich, Christian Hoffmann, Mark Oette, Markus Ruhnke, Bernhard Schaaf

für den Arbeitskreis -Neoplasien der DGHO

1 Zusammenfassung

Unter den Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) ist das Lungenkarzinom eine der häufigsten Tumorerkrankungen und trägt einen erheblichen Teil zur Morbidität und Mortalität bei HIV-positiven Patienten bei [1- 3]. Da es bisher nur wenige prospektive Daten zur Therapie dieser Patientengruppe gibt, stellt die Behandlung HIV positiver Lungenkarzinompatienten eine besondere Herausforderung dar, die eine enge Zusammenarbeit von Onkologen, Strahlentherapeuten, onkologischen Chirurgen und Infektiologen erfordert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome zählen zu den Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM), welche inzwischen die häufigste Todesursache bei HIV-positiven Patienten sind [4]. Da aufgrund der kombinierten, antiretroviralen Therapie (cART) die Lebenserwartung bei einer HIV-Infektion deutlich zugenommen hat und es zunehmend ältere HIV-positive Patienten gibt, ist mit einer Zunahme HIV-positiver Lungenkarzinompatienten (HIV-LK) zu rechnen.

2.2 Epidemiologie

Das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken ist in der HIV-positiven Population etwa 2-7mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [5, 6, 7]. Das Erkrankungsalter liegt mit 45 Jahren im Median deutlich niedriger als bei HIV-negativen Patienten [8]. Mehr als die Hälfte der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt ein Stadium III oder IV der Erkrankung auf. Histologisch findet sich am häufigsten das Adenokarzinom, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, dem großzelligen Karzinom und dem kleinzelligen Lungenkarzinom. HIV-typische Histologien treten nicht auf.

2.3 Pathogenese

Wie in der Allgemeinbevölkerung gilt auch in der HIV-positiven Population das Rauchen als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms. Der höhere Anteil an Rauchern unter HIV-positiven Patienten mag somit eine Ursache des höheren Erkrankungsrisikos sein. Daneben werden die HIV-Infektion selbst, das Vorliegen einer chronischen Immunsuppression auch bei einer gut behandelten HIV-Infektion und eine chronischen pulmonale Inflammation

tion als mögliche Risikofaktoren diskutiert [2, 9, 10, 11, 12]. Die meisten Patienten haben bei Karzinom-Diagnose keinen schweren Immundefekt [13].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Analog der Allgemeinbevölkerung ist das Einstellen des Rauchens, u.U. mit Hilfe von Anti-Raucher-Trainings, die wichtigste vorbeugende Maßnahme. Der frühzeitige Beginn einer cART könnte sich ebenfalls als wichtige vorbeugende Maßnahme erweisen und sollte daher insbesondere bei starken Rauchern erwogen werden.

3.2 Früherkennung

3.2.1 Bevölkerung (Screening)

Das Low-dose CT Screening bei starken Rauchern hat bisher nur in einer Studie eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt [14, 15, 16]. Diese Art der Früherkennung kann auch bei HIV-positiven Patienten bisher nicht als Standard definiert werden [8]. Ebenso ist der Nutzen regelmäßiger Röntgen-Thorax- Untersuchungen und/oder einer Sputumzytologie bisher nicht gesichert.

4 Klinisches Bild

Charakteristische Symptome sind in [Onkopedia NSCLC](#) zusammengefasst.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die histologische Sicherung mit zusätzlicher Mutationsanalyse und das Staging erfolgen analog zu den Empfehlungen bei den HIV-negativen Patienten, siehe [Onkopedia NSCLC](#). Die Stadieneinteilung folgt der TNM bzw. UICC Klassifikation.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Therapie orientiert sich grundsätzlich an der Empfehlungen für HIV-negative Patienten, siehe [Onkopedia NSCLC](#) und [Onkopedia SCLC](#). Eine Besonderheit ergibt sich durch die Notwendigkeit einer gleichzeitigen antiretroviralen Therapie und ggf. einer gezielten Infektionsprophylaxe.

6.1.1 Antiretrovirale Therapie

Es ist damit zu rechnen, dass die meisten Patienten mit einem HIV-assoziierten Lungenkarzinom bereits eine cART erhalten [13]. Diese sollte weitergeführt werden. Im Falle einer medikamentösen Tumortherapie sollte die cART nach Möglichkeit vor Beginn der Tumortherapie auf ein

ungeboostertes Therapieregime ohne Ritonavir oder Cobicistat umgestellt werden. Auch mögliche Wechselwirkungen zu anderen antiretroviralen Substanzen müssen überprüft werden [17, 18], ebenso kumulative Toxizitäten bei gleichzeitiger Gabe von Chemotherapie und ART. Hat der Patient bei Diagnosestellung des Lungenkarzinoms bisher keine cART erhalten, so sollte diese vor Beginn der onkologischen Therapie begonnen werden.

Während der onkologischen Therapie sollte in regelmäßigen Abständen die Zahl der CD4 positiven Helferzellen sowie der HIV-Viruslast erfolgen. Insbesondere wenn die Helferzellzahl unter 200/ μ l fällt, sollte eine Pneumocystis jiroveci Pneumonie - Prophylaxe begonnen werden, siehe werden [Onkopedia Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie - Prophylaxe](#). Da aufgrund der onkologischen Behandlung ein CD4-Zell-Abfall eintreten kann, sollten regelmäßigen Kontrollen erfolgen. Einzelne Behandler befürworten eine Prophylaxe bereits bei gering über 200 / μ l liegender CD4-Zellzahl.

6.1.2 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

6.1.2.1 Stadien I - III

Die HIV-Infektion ist keine Kontraindikation für eine onkologischen Resektion des Tumors und ggfs. eine adjuvante Chemotherapie, sofern der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt. In frühen Stadien sind kurative Behandlungen und Langzeitüberleben durchaus möglich [13].

Bei fehlender Operabilität im Stadium III oder Komorbidität stellt die kombinierte Radiochemotherapie mit einem Cisplatin-basiertem Therapieregime die Standardtherapie dar.

6.1.2.2 Stadium IV

6.1.2.2.1 Solitäre Metastasen

35 - 40 % der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten ist der Therapieanspruch palliativ. Ausnahme sind Patienten im Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen-, Leber- oder Knochenmetastasen, bei denen ein kurativer Therapieansatz in Frage kommt.

6.1.2.2.2 Medikamentöse Tumorthherapie

Bei Patienten im Stadium IV mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patienten mit aktivierenden Exon 19- oder Exon 21- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR* Mutationen sowie mit *ALK*- und *ROS1*-Translokationen unter gezielter Therapie ist sie mit >30 Monaten deutlich länger. Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär.

Bei allen medikamentösen Tumorthapien müssen Wechselwirkungen zur antiretroviralen Therapie bedacht und ggfs. vor Beginn der Chemotherapie angepasst werden. Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) war eine HIV-Infektion in der Regel ein Ausschlusskriterium in den Zulassungsstudien, so dass es bisher keine prospektiven Daten zum Einsatz der TKI beim HIV-assoziierten Lungenkarzinom gibt. Kleinere Studien zum Einsatz von TKI bei anderen Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) zeigen aber, dass dies möglich ist, hierbei aber besonders auf mögliche Wechselwirkungen zur CART geachtet werden sollte [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Bei Vorliegen einer der Treibermutationen sollte daher auch beim HIV-assoziierten Lungenkarzinom als

Erstlinientherapie ein TKI erwogen werden. Mehr prospektive Daten zum Einsatz der TKI beim HIV-assoziierten Lungenkarzinom mit Nachweis einer Treibermutation sind jedoch dringend erforderlich.

Auch bei den Zulassungsstudien der Checkpoint-Inhibitoren war die HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium, so dass bisher kaum Daten zum Einsatz dieser Substanzen beim HIV-assoziierten Lungenkarzinom vorliegen. Erste Case Reports und kleinere Fallserien zeigen jedoch, dass mit Nivolumab auch beim HIV-assoziierten Lungenkarzinom ein Therapieansprechen erreicht werden kann. Zusätzlich wurden positive Effekte der Checkpoint-Inhibitoren auf die Erholung des durch HIV gestörten Immunsystems beschrieben [25, 26]. Möglicherweise muss aber mit einer höheren Rate an unerwünschten immunvermittelten Nebenwirkungen gerechnet werden [27, 28]. Zur Beurteilung des definitiven Stellenwerts zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie des HIV-assoziierten Lungenkarzinoms sind zusätzliche prospektive Daten notwendig.

6.1.3 Kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Bei HIV-positiven Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom gelten grundsätzlich dieselben Therapie-Empfehlungen wie bei den HIV-negativen Patienten, siehe [Onkopedia SCLC](#). Das betrifft sowohl die Standardchemotherapiekombination aus Cisplatin und Etoposid als auch den Einsatz einer lokalen Strahlentherapie und ggf. einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung.

7 Rehabilitation

Die Rehabilitation und Nachsorge erfolgt analog den Empfehlungen für HIV-negative Patienten.

9 Literatur

1. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, et al.: Incidence and timing of cancer in HIV-infected individuals following initiation of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 57:756-764, 2013. [DOI:10.1093/cid/cit369](#)
2. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al.: Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 97:425-432, 2005. [DOI:10.1093/jnci/dji072](#)
3. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al.: Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:753-762, 2011. [DOI:10.1093/jnci/djr076](#)
4. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 117:1089-1096, 2011. [DOI:10.1002/cncr.25547](#)
5. Mani D, Haigentz M Jr, Aboulafia DM. Lung cancer in HIV Infection. *Clin Lung Cancer* 13:6-13, 2012. [DOI:10.1016/j.clcc.2011.05.005](#)
6. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al.: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 148:728-736, 2008. [PMID:18490686](#)
7. Engels EA, Brock MV, Chen J, et al.: Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24:1383-1388, 2006. [DOI:10.1200/JCO.2005.03.4413](#)
8. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M: HIV-associated lung cancer. *Oncol Res Treat* 40:88-92, 2017. [DOI:10.1159/000458442](#)

9. Cadranel J, Garfield D, Lavolé A, et al.: Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax* 61:1000-1008, 2006. DOI:10.1136/thx.2005.052373
10. Degen O, Arbter P, Hartmann P, et al.: Smoking prevalence, readiness to quit and smoking cessation in HIV+ patients in Germany and Austria. *J Int AIDS Soc* 17(4 Suppl 3):19729, 2014. DOI:10.7448/IAS.17.4.19729
11. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al.: HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 26:1017-1025, 2012. DOI:10.1097/QAD.0b013e328352d1ad.
12. Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, et al.: HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 45:103-110, 2007. DOI:10.1086/518606
13. Hoffmann C, Kohrs F, Sabranski M, et al.: HIV-associated lung cancer: survival in an unselected cohort. *Scand J Infect Dis* 10:766-72, 2013. DOI:10.3109/00365548.2013.810813
14. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1102873
15. Pastorino U: Lung cancer screening. *Br J Cancer* 102:1681-1686, 2010. DOI:10.1038/sj.bjc.6605660
16. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH et al.: Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 98:748-756, 2006. DOI:10.1093/jnci/djj207
17. Welz T, Wyen C, Hensel M. Drug interactions in the treatment of malignancy in HIV-infected patients. *Oncol Res Treat* 40:120-127, 2017. DOI:10.1159/000458443
18. <http://www.hiv-druginteractions.org>
19. Berretta M, Di Benedetto F, Dal Maso L, et al.: Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in HIV-positive patients. *Anticancer Drugs* 24:212-218, 2013. DOI:10.1097/CAD.0b013e32835c032f
20. Mancuso A, Zavaglia C, Bai F, et al.: Letter: Sorafenib hepatotoxicity may be enhanced during treatment of advanced hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 38:1414-1416, 2013. DOI:10.1111/apt.12536
21. Rudek MA, Moore PC, Mitsuyasu RT, et al.: A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer* 120:1194-1202, 2014. DOI:10.1002/cncr.28554
22. Okuma Y, Hosomi Y, Imamura A. Lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutation among those infected by human immunodeficiency virus. *Onco Targets Ther* 8:111-115, 2014. DOI:10.2147/OTT.S76712
23. Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al.: Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol* 32:402-408, 2014. DOI:10.1200/JCO.2012.48.6365
24. Schlaberg R, Fisher JG, Flamm MJ et al.: Chronic myeloid leukemia and HIV-infection. *Leuk Lymphoma* 49:1155-1160, 2008. DOI:10.1080/10428190802074601
25. Velu V, Shetty RD, Larsson M, Shankar EM: Role of PD-1 co-inhibitory pathway in HIV infection and potential therapeutic options. *Retrovirology* 12:14, 2015. DOI:10.1186/s12977-015-0144-x
26. Le Garff G, Samri A, Lambert-Niclot S et al.: Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS* 31:1048-1051, 2017. DOI:10.1097/QAD.0000000000001429

27. Hentrich M, Schipek-Voigt K, Jäger H et al.: Nivolumab in HIV-related non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2017; July 6, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx321>
28. Chang E, Sabichi AL, Kramer JR, et al.: Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. J Immunother 8:379-383, 2018. DOI:10.1097/CJI.0000000000000240

15 Anschriften der Autoren

Dr. med. Jan Michael Siehl

Onkologie Seestrasse
Seestr. 64
13347 Berlin
jan.siehl@onkologie-seestrasse.de

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Pius Hospital Oldenburg
Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Georgenstr. 12
26121 Oldenburg
frank.griesinger@pius-hospital.de

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Rotkreuzklinikum München gGmbH
III. Medizinische Abteilung -
Hämatologie und Onkologie
Nymphenburger Str. 163
80634 München
marcus.hentrich@swmbrk.de

PD Dr. Christian Hoffmann

ICH Stadtmitte
Adam · Hansen · Hoffmann · Sabranski · Schewe
Glockengießerwall 1
20095 Hamburg
hoffmann@ich-hamburg.de

Prof. Dr. med. Mark Oette

Krankenhaus der Augustinerinnen gGmbH Köln
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Gastroenterologie und Infektiologie
Jakobstr. 27-31
50678 Köln
moette@severinskloesterchen.de

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke

Helios Klinikum Aue
Klinik für Hämatologie/Onkologie
und Palliativmedizin
Gartenstr. 6
08280 Aue
Markus.Ruhnke@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. med. Bernhard Schaaf

Pneumologie, Infektiologie und
internistische Intensivmedizin

Münsterstraße 240

44145 Dortmund

Bernhard.Schaaf@klinikumdo.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).