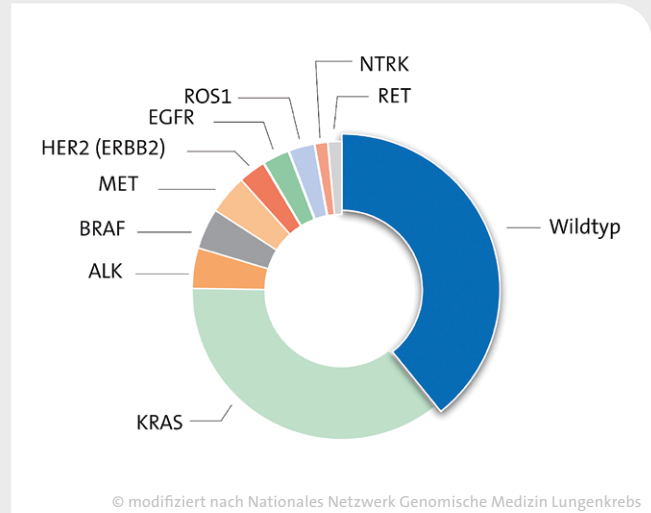


LUNGENKREBS: Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

- Dieses Informationsblatt richtet sich an Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs.
- Wissenschaftler finden insbesondere bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs immer mehr Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien. Für einige dieser Angriffspunkte gibt es schon zugelassene Medikamente.
- Zu den zielgerichteten Medikamenten gehören Kinasehemmer. Sie blockieren Signalwege, die für Teilung und Überleben der Krebszellen wichtig sind. Außerdem gehören zu dieser Medikamentengruppe Gefäßwachstumshemmer. Sie verhindern die Versorgung von Tumoren mit Sauerstoff und Nährstoffen.
- Die Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Hemmern soll dem Immunsystem helfen, Krebszellen besser angreifen zu können.



GRUNDLAGEN

Eine zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie kommt für Patienten mit Lungenkrebs infrage, wenn bestimmte Zielstrukturen auf oder in den Tumorzellen vorhanden sind. Allgemeine Informationen zu diesen Therapieformen finden Sie in folgenden Informationsblättern:

- „Zielgerichtete Krebstherapien“
- „Immuntherapie gegen Krebs“
- „Neue Krebstherapien“
- „Personalisierte Krebstherapie, Präzisionsonkologie, Tumor-Genomsequenzierung“
- „Liquid Biopsy“

→ Zielgerichtete Therapie bei Lungenkrebs?

Manche Veränderungen im Erbgut von Lungenkrebszellen treiben das Tumorwachstum an. Diese Veränderungen führen auch dazu, dass an oder in der Krebszelle spezifische Angriffspunkte entstehen. Für einige dieser Angriffspunkte gibt es bereits wirksame zielgerichtete Medikamente. Zielgerichtete Therapien werden vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen **nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom** (NSCLC) eingesetzt. Beim **kleinzelligen Lungenkrebs** (SCLC) werden entsprechende Veränderungen in der Regel nicht gefunden. Bei unveränderten Genen spricht man von einem Wildtyp.

→ Immuntherapie bei Lungenkrebs?

Immuntherapien mit Immun-Checkpoint-Hemmern werden vor allem beim fortgeschrittenen **nicht-kleinzelligen Lungenkrebs** eingesetzt – allein oder zusammen mit einer Chemotherapie. Beim **kleinzelligen Lungenkrebs** sind sie bislang nur zusammen mit einer Chemotherapie zugelassen. Diese Wirkstoffe verhindern, dass Krebszellen dem Immunsystem ausweichen können.

Auch bei dieser Therapie gibt es Strukturen, die vorhanden sein sollten, damit die Therapie mit höherer Wahrscheinlichkeit wirkt.

→ Für wen kommen die neuen Therapien infrage?

Die neuen Medikamente können zusätzlich zu den klassischen Behandlungsmethoden Operation, Chemotherapie und Bestrahlung eingesetzt werden. Ob eine zielgerichtete Behandlung oder eine Immuntherapie für Betroffene infrage kommt, hängt neben den bereits genannten Voraussetzungen von ihrem Gesundheitszustand und ihren Wünschen ab. Immer müssen mögliche Nebenwirkungen gegen den Nutzen der Behandlung abgewogen werden.

ARZNEIMITTELGRUPPEN

→ Kinasehemmer

Kinasehemmer blockieren die über Enzyme (Kinasen) vermittelte Übertragung von Signalen in Tumorzellen. Medikamente gegen folgende Veränderungen werden beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs eingesetzt:

- **EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor).** Das ist ein Enzym auf der Oberfläche von Zellen. Ist der EGFR in Tumorzellen dauerhaft aktiviert, teilen sich die Zellen unkontrolliert: Der Tumor wächst. Es gibt verschiedene Medikamente, die diesen Vorgang hemmen können. Sie heißen EGFR-Kinasehemmer.
- **ALK (Anaplastische Lymphomkinase).** In gesunden Zellen ist die Anaplastische Lymphomkinase selten und nur mit Bindungspartner aktiv. In manchen Lungentumoren ist sie allerdings ständig aktiv und fördert so das unkontrollierte Wachstum der Tumorzellen. Solche „ALK-positiven“ Lungenkrebszellen lassen sich durch bestimmte Medikamente in ihrem Wachstum bremsen. Diese Substanzen heißen ALK-Hemmer.

- **ROS1 (Proto-Onkogen1-Rezeptortyrosinkinase).** Veränderungen im ROS1-Gen, für die es wirksame Substanzen gibt, sind selten: Sie werden nur bei etwa 1 Prozent der nicht-kleinzelligen Lungentumoren festgestellt. Da die ROS1-Struktur der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) sehr ähnlich ist, wirken manche gegen ALK-gerichtete Arzneimittel auch als ROS1-Hemmer.
- **BRAF (Proto-Onkogen BRAF).** Aktivierende Genveränderungen im BRAF-Gen kommen nur bei 1 – 2 Prozent der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome vor. Wirksame zielgerichtete Substanzen sind bislang nur für die BRAF-V600 Mutation zugelassen.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Wachstumsfaktor-Rezeptoren, gegen die Kinasehemmer eingesetzt werden. Außerdem können mithilfe sogenannter **Multikinasehemmer** gleichzeitig mehrere Rezeptoren blockiert werden.

→ Tumoragnostische Therapie

Es gibt zielgerichtete Wirkstoffe, die unabhängig von Tumorart und Wachstumsort eingesetzt werden können. Fachleute nennen das „**tumoragnostische Therapie**“. Voraussetzung ist auch hier, dass die Tumorzellen bestimmte Veränderungen in der Erbinformation aufweisen. In diese Gruppe gehören Wirkstoffe, die gegen Veränderungen der sogenannten NTRK-Gene gerichtet sind. Können sie eingesetzt werden, kann die Erkrankung bei einem Teil der Betroffenen nachhaltig zurückgedrängt werden. Diese Genveränderungen sind bei Lungenkrebs jedoch sehr selten.

→ Gefäßwachstumshemmer (Angiogenesehemmer)

Tumorzellen senden Wachstumssignale, die dafür sorgen, dass neue Blutgefäße gebildet werden. Hierdurch sichern größere Tumoren die eigene Nährstoffversorgung. Dagegen wirken Medikamente, die den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) oder seinen Rezeptor hemmen. Sie werden bei Lungenkrebs in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt.

→ Immun-Checkpoint-Hemmer

Zielstrukturen der Immun-Checkpoint-Hemmer sind Eiweiße auf Immunzellen und Krebszellen. Die Substanzen verhindern, dass die Krebszellen das Immunsystem ausbremsen können. Inzwischen gibt es aus dieser Wirkstoffgruppe mehrere zugelassene Medikamente, die bei Lungenkrebs eingesetzt werden können.

NEBENWIRKUNGEN

Die Angriffsstrukturen für zielgerichtete Medikamente und Immuntherapien kommen häufig auch in normalen Körperzellen vor. Welche Nebenwirkungen auftreten, hängt von der eingesetzten Substanz ab. Typisch sind zum Beispiel Nebenwirkungen an Haut, Schilddrüse oder Darm.

GRENZEN DER ZIELGERICHTETEN THERAPIE

Bislang gibt es bei Lungenkrebs nur für einen Teil der Angriffspunkte, die an den Tumorzellen festgestellt werden, gezielte Medikamente. Die Medikamente, die eingesetzt werden, zeigen zwar oftmals eine gute und teilweise auch länger anhaltende Wirksamkeit, können aber den Tumor allein nicht vollständig zerstören.

GRENZEN DER IMMUNTHERAPIE

Nur bei einem Teil der Betroffenen spricht der Lungenkrebs auf eine Immuntherapie mit Checkpoint-Hemmern an. Bei einem guten Ansprechen kann sie in manchen Fällen lange wirksam sein. Bislang ist jedoch davon auszugehen, dass durch eine Immuntherapie keine vollständige Heilung einer weit fortgeschrittenen Erkrankung möglich ist.

AUSBLICK

→ Neue Substanzen und Kombinationstherapien

Es werden immer mehr neue Substanzen entdeckt, die gezielt gegen bestimmte Eigenschaften von Tumorzellen eingesetzt werden können. So gab es beispielsweise bis vor kurzem kein wirksames Medikament bei Veränderungen im KRAS-Gen. Diese Veränderung kommt beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs vergleichsweise häufig vor. Inzwischen wurde ein zielgerichteter Kinasehemmer entwickelt, der in bisherigen Studien eine gute Wirksamkeit zeigte und zugelassen ist. Weitere Wirkstoffe sind in der Entwicklung oder stehen kurz vor der Zulassung.

Außerdem wird untersucht, ob das Ansprechen von Lungentumoren durch Kombinationen von zielgerichteten Medikamenten und Immun-Checkpoint-Hemmern weiter verbessert werden kann. Dabei werden Kombinationen der neuen Medikamente untereinander oder mit den klassischen Therapien geprüft. Hier gibt es bereits zugelassene Kombinationen, die für die Behandlung eingesetzt werden.

