

Bei einem Teil der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome bestehen Mutationen, deren Genprodukte das Tumorwachstum in besonderem Mass fördern. Mit neuen Medikamenten, Tyrosinkinasehemmern und monoklonalen Antikörpern, lassen sich diese Genprodukte gezielt angreifen und die Tumorprogression hinausschieben.

Synopsis

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Neue Medikamente

UP. Masche

Unter den Lungenkarzinomen gehören 80 bis 85% dem *nicht-kleinzelligen* Typ an, bei dem es sich histologisch vor allem um Plattenepithel-, Adeno- und grosszellige Karzinome handelt. Viele nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose so fortgeschritten, dass nur eine Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie in Frage kommt. Bei den Zytostatika stehen Platinderivate im Vordergrund, wobei sie bei der Ersttherapie mit anderen Substanzen kombiniert werden wie Taxanen, Gemcitabin (Gemzar® u.a.), Pemetrexed (Alimta® u.a.) oder Vinorelbin (Navelbine® u.a.).

In den letzten Jahren sind als neue Medikamente Tyrosinkinasehemmer und monoklonale Antikörper auf den Markt gekommen, die bei einem Teil der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome eine gezielte Behandlung erlauben, indem sie sich gegen Onkoproteine oder andere spezifische Moleküle richten. Solche Onkoproteine (die sich auch als «Biomarker» verstehen lassen) sind Folge von Genveränderungen und aktivieren Signalwege, die das Zellwachstum beschleunigen.

Diese neuen Medikamente werden nachstehend vorgestellt – in Form von *Kurzinformationen*, welche die Substanzen in den Behandlungsrahmen stellen und ihre typischen Nebenwirkungen aufzeigen. Für genauere Angaben, insbesondere was Dosierung, Kontraindikationen oder Anpassen der Dosis bei Auftreten von Nebenwirkungen anbelangt, müssen aber die Fachinformationen konsultiert werden.

Es handelt sich bei diesen neuen Medikamenten um *sehr teure* Präparate, mit Monatspreisen, die sich zwischen 3000 und 15'000 Franken bewegen. Noch nicht alle Substanzen sind in der Schweiz registriert; da sie aber über eine Zulassung in den USA oder in den EU-Ländern verfügen, ist dieser Schritt absehbar; ausserdem ist davon auszugehen, dass sie in der

Schweiz bereits für «Compassionate»-Anwendungen zur Verfügung stehen. Ausserdem gibt es Substanzen, die in der Schweiz zwar zugelassen sind, aber noch nicht in der Spezialitätenliste figurieren.

Alle beschriebenen Studien befassten sich mit Personen, die ein lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom aufwiesen (Stadium III_B oder IV); als Ergebnis ist im Prinzip jeweils der primäre Studienendpunkt aufgeführt (als Medianwert).

Die Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms folgt heute relativ komplexen Behandlungspfaden. Einen Algorithmus, in den die neuen Medikamente eingebettet sind, liefert die Leitlinie der deutschen onkologischen Fachgesellschaft (<https://goo.gl/Ubeusf>).

Angriffspunkt EGFR

Der EGFR («epidermal growth factor receptor»; HER1) gehört zur Gruppe der *Tyrosinkinasezeptoren*, deren Aktivierung das Zellwachstum anregt. Bei vielen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen wird der «normale» EGFR (Wildtyp) verstärkt exprimiert. Überdies lassen sich bei 10 bis 20% der nicht-asiatischen bzw. bei 40% der asiatischen Personen, die an einem nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom erkrankt sind, *Mutationen* des EGFR (EGFR^{mut}) nachweisen, die ebenfalls mit einer verstärkten EGFR-Wirkung einhergehen. Auf solche EGFR-Mutationen trifft man hauptsächlich bei Adenokarzinomen, bei jüngeren Frauen und bei Leuten, die nicht oder nur wenig geraucht haben. Das Gen für den EGFR liegt auf dem Chromosom 7; häufigste Orte für EGFR-Mutationen finden sich im Exon 19 (EGFR^{del19}) und im Exon 21 (EGFR^{L858R}).

Schon seit einiger Zeit gibt es zwei EGFR-Hemmer, nämlich *Gefitinib* (Iressa®) und *Erlotinib* (Tarceva®), die sich bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit einer EGFR-Mutation als wirksamer erwiesen haben als eine herkömmliche Chemotherapie. Meistens entwickelt sich im Verlauf der Behandlung aber eine Resistenz gegenüber den EGFR-Hemmern.

Afatinib

Afatinib (Giotrif®) ist im Unterschied zu Gefitinib oder Erlotinib ein *irreversibler* EGFR-Hemmer, was möglicherweise einen Vorteil hinsichtlich Resistenzen bedeutet. Afatinib kann eingesetzt werden beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer EGFR^{del19}- oder EGFR^{L858R}-Mutation.