

werden sie üblicherweise alle 4 - 6 Wochen durchgeführt. Später kann dann ein Kontrollintervall von 3 Monaten ausreichend sein.

Bei sehr langen Behandlungsverläufen von 5 bis 10 Jahren, die unter diesen Medikamenten auch durchaus vorkommen, ist es auch gerechtfertigt, das Therapieintervall auf 6 Monate auszudehnen. Größere Therapieintervalle sind sicher nicht berechtigt. Erstens, weil immer wieder nachgesehen werden muss, inwieweit der Tumor doch wieder wächst und ob man die Behandlung umstellen muss. Zweitens, weil man bedenken muss, dass diese Therapien, wenn sie wirken, selbstverständlich eingesetzt werden sollten.

Wenn sie nicht wirken, sollten sie, auch wegen des erheblichen Preises, dann nicht mehr eingesetzt werden.

#### Ausblick

Die personalisierte Therapie mit zielgerichteten Substanzen, die auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten sind, ist ein riesengroßer Fortschritt in der Behandlung des Lungenkrebses. Auf diesem Weg wird es in den nächsten Jahren noch weitere Entwicklungen geben, die für einzelne Patienten einen sehr großen Fortschritt in der Behandlung mit sich bringen. Ziel ist, die Tumorerkrankung zu einer chronischen Erkrankung zu machen, mit der die Patienten bei guter Lebensqualität eine sehr deutlich verlängerte Lebenserwartung haben.

#### Chemotherapie

Behandlung bösartiger Tumoren mit chemischen Substanzen, den sogenannten Chemotherapeutika oder Zytostatika.

#### Checkpoint-Inhibitoren

Das Immunsystem verfügt über Mechanismen, um überschießende Abwehrreaktionen zu verhindern. Tumoren missbrauchen Immunkontrollpunkte (auch Checkpoints genannt), um die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen. Hier greifen Checkpoint-Inhibitoren ein: Sie hemmen die Signalwege und geben damit der Körperabwehr wieder die Möglichkeit, den Tumor zu attackieren.

#### Enzym

Stoff, der eine biochemische Umwandlung beschleunigt.

#### Expimieren

Expression oder Exprimierung, beschreibt wie die genetische Information zum Ausdruck kommt und in Erscheinung tritt.

#### Epithelialer Wachstumsfaktor (EGF)

Eiweiß, das bei der Einleitung der Zellteilung als Signalmolekül auftritt. Es regt die Ausbildung einer Reihe von Zelltypen an.

#### Kontraindikation

Gegenanzeige, Umstand, der die Anwendung eines Verfahren verbietet.

#### Metastasen

Tochtergeschwulste.

#### Molekulare Marker

eindeutig identifizierbare, kurze Abschnitte der Erbsubstanz

#### Mutation

dauerhafte Veränderung des Erbgutes.

#### Progression

Fortschreiten.

#### Resistenz

Widerstandsfähigkeit.

#### Rezeptor

Andockstelle an einer Zelle für Botenstoffe.

#### Targetstrukturen

Target (englisch für „Ziel“) ist ein Molekül, an das ein Wirkstoff binden kann. Der Wirkstoff entfaltet genau dadurch seine Wirkung.

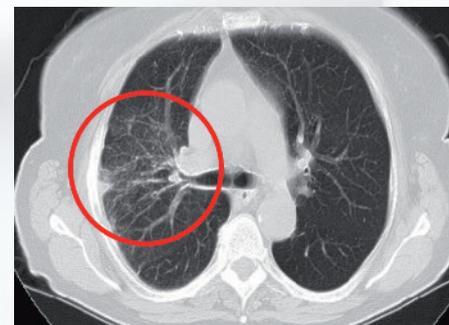
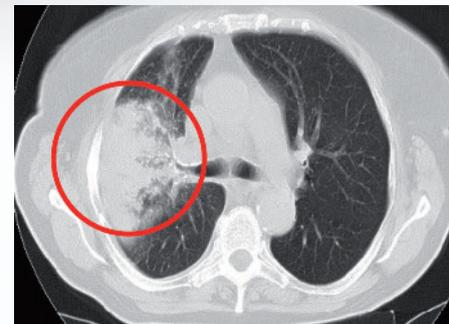
#### Translokation der EML4-ALK-Struktur

Die Erbinformation für das Eiweiß EML4 und das Enzym ALK liegen normalerweise an unterschiedlichen Stellen im Erbgut. Aufgrund einer Verschiebung (der Fachbegriff lautet Translokation) können beide Erbinformationen verschmelzen. Dann bildet der Körper einen Stoff, der Tumorwachstum fördert.

#### Tyrosinkinaseinhibitoren

Stoffe, die das Enzym Tyrosinkinase hemmen.

#### Vor- und nach der Therapie



Patientin 74 Jahre mit Lungenkrebs (roter Kreis) vor und nach personalisierter Therapie mit vollständigem Verschwinden des Tumors.

#### Wo erhalten Sie weitere Informationen?

Deutsche Atemwegsliga e. V.  
Raiffeisenstraße 38  
33175 Bad Lippspringe

Telefon (0 52 52) 93 36 15

Telefax (0 52 52) 93 36 16

eMail: kontakt@atemwegsliga.de

Internet: atemwegsliga.de

facebook.com/atemwegsliga.de

twitter.com/atemwegsliga

youtube.com/user/atemwegsliga

Texte und CT-Aufnahmen: Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte, Halle  
Weitere Bilder: © Jolopes und Alexander Rath - fotolia.com



Informationsblatt



Deutsche Atemwegsliga e. V.

DEUTSCHE  
ATEMWEGLIGA E. V.



Stand: 2019

## Einleitung

Für die Behandlung des Lungenkrebses sind die therapeutischen Säulen die Operation, die Strahlentherapie und die sog. systemische Therapie. Das ist die Therapie, die entweder als Infusion oder als Tabletten zugeführt wird und den gesamten Körper beeinflusst. Die systemische Therapie stellt in praktisch allen Therapiestadien einen Baustein der Behandlung dar. Für das fortgeschrittene metastasierte Stadium des Lungenkrebses ist die systemische Therapie die wesentliche Therapiesäule. Über viele Jahre verstand man darunter ausschließlich die Chemotherapie. Die gängigen Probleme der Chemotherapie beinhalten Blutbildveränderungen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Haarausfall als wesentliche Nebenwirkungen.

In den letzten Jahren wurden die Chemotherapien weiterentwickelt und ganz besonders unterstützende Maßnahmen, so dass die Nebenwirkungen beim Lungenkrebs als moderat eingeschätzt werden können. Nichtsdestotrotz sind sie trotzdem vorhanden. Als eine wesentliche Weiterentwicklung hat sich etwa in der Mitte der 2010er Jahre die sog. personalisierte Medizin entwickelt, bei der bestimmte Zielstrukturen (Targetstrukturen) des Lungenkrebses durch ganz neue Medikamentenklassen beeinflusst werden.

## Stadien und Typendefinition des Lungenkrebses

Die genannte personalisierte Therapie ist für das fortgeschrittene metastasierte Stadium des Lungenkrebses wesentlich. Es gibt beim Lungenkrebs verschiedene Gewebstypen. Man unterscheidet zwei große Gruppen, das kleinzellige Lungenkarzinom und das nicht kleinzellige Lungenkarzinom. Beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom gibt es das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom. In Abhängigkeit des Gewebetyps bestehen mehr oder weniger Chancen, dass eine personalisierte Therapie wirken kann. Dazu wird der entsprechende Gewebetyp auf das Vorhandensein von bestimmten molekularen Markern untersucht.

## Relevante molekulare Marker

### Mutation des epithelialen Wachstumsrezeptors

Beim sogenannten EGF-Rezeptor kann eine Mutation vorliegen, die das Wachstum des Tumors antreibt. Diese sogenannte Treibermutation kann durch Tabletten bekämpft werden. Dazu stehen die Wirkstoffe Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib zur Verfügung.

### Translokation der EML4-ALK-Struktur

Diese Translokation ist ebenfalls bekannt dafür, dass sie das Tumorstadium antreibt. Dagegen gibt es die Substanzen Crizotinib, Ceritinib, Alectinib für die first-line-Behandlung und Brigatinib und Lorlatinib für die second-line-Behandlung.

### T790M

Wenn am Wachstumsrezeptor die Medikamente nicht mehr wirken, kann eine Resistenzsituation eingetreten sein, die durch das Auftreten der Mutation T790M ausgelöst wird. Dagegen gibt es das Medikament Osimertinib. Es konnte gezeigt werden, dass Osimertinib als first-line-Behandlung bei einer EGFR-Mutation auch ohne Nachweis von T790M eine hervorragende Wirksamkeit bei einem guten Nebenwirkungsprofil hat.

### ROS, BRAF, Exon-14-Skipping

Weitere behandelbare Mutationen stellen die ROS-Translokation, die BRAF-Mutation und die Exon-14-Skipping-Mutation dar für die es auch gezielte Therapien gibt, die beim Vorliegen dieser selteneren Mutationen eingesetzt werden müssen.

### Weitere Targettherapeutika

Es gibt Therapien, deren Zielstruktur genau bekannt ist. Es gibt aber auch Therapien, deren Ziel zwar bekannt ist, für die es aber keine Marker gibt, mit deren Hilfe man entscheiden kann, ob man sie einsetzen sollte.

Dazu gehören:

- Bevacizumab - ein Antikörper, der die Blutneubildung der Tumore beeinflusst und als Infusion gegeben wird,



- Nintedanib - ebenfalls eine Substanz, die die Blutneubildung der Tumore beeinflusst und in Tablettenform appliziert wird.

## Immuntherapeutika

Eine ganz neue Klasse von zielgerichteten Therapien sind Medikamente, die die immunologische Abwehr des Organismus gegen den Tumor aktivieren. Tumoren haben eine Eigenschaft, dass sie Oberflächenmarker exprimieren können, die die zerstörerische Kraft des Immunsystems auf den Tumor verhindern. Wenn man diese Oberflächenmarker mit bestimmten immunologischen Substanzen, sogenannten Immunglobulinen blockiert, können die Immunzellen den Tumor wieder zerstören. Damit hat der Organismus die Chance, den Tumor zu kontrollieren. Diese sogenannten Checkpoint-Inhibitoren gibt es gegen die entsprechenden Oberflächenmarker auf dem Tumor oder auf den Immunzellen. Die dafür zugelassenen Substanzen sind Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und Durvalumab.

Bei Patienten, bei denen einen PD-L1-Status von über 50 % vorliegt, gibt man die Immuntherapie alleine, ansonsten in Kombination mit der jeweils besten Chemotherapie.

## Nebenwirkung der zielgerichteten Therapien

Die beiden großen Gruppen der modernen Therapien sind die Target- und Immuntherapeutika. Die Targettherapien sind gegen bestimmte Mutationen gerichtet. Bei diesen Substanzen ist das Nebenwirkungsspektrum im Wesentlichen Hautveränderungen, Durchfall bei ansonsten relativ guter Verträglichkeit. Falls diese Nebenwirkungen auftreten, können entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden oder eine Therapiepause eingelegt werden, die nicht zum Wirksamkeitsverlust der Therapie führt. Dann kann entweder mit einer Dosisreduktion oder ohne Dosisreduktion die Therapie weiter fortgeführt werden.

Die Immuntherapeutika haben als wesentliche Nebenwirkungen sogenannte Autoimmunphänomene. Das sind Entzündungen, die der Körper selbst hervorruft. Ganz besonders sind dabei die Gelenke, der Darm, Lunge, Schilddrüse betroffen. Auf diese Veränderungen muss geachtet werden. Wenn sie auftreten müssen sie konsequent behandelt werden und können auch zum Therapieabbruch führen. Sie sind aber insgesamt selten. Ansonsten ist die Immuntherapie hervorragend verträglich.

## Therapiedauer

Die Targettherapien werden bis zum Progress der Erkrankung gegeben. Bei manchen Patienten sind es mehrere Jahre mit einem sehr guten Allgemeinbefinden. Bei der Immuntherapie ist die Therapiedauer nicht ganz eindeutig geklärt. Die Empfehlungen gehen dahin, dass nach 2 - 3 Jahren die Therapie erstmal unterbrochen werden könnte. Allerdings gibt es auch Hinweise dafür, dass dann eine erneute Progression auftauchen kann. Für diese Fragestellung wird es in den nächsten Jahren Antworten geben.

## Kontrolluntersuchungen

Auch unter der Behandlung mit den Target- oder Immuntherapeutika sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig. Am Anfang der Behandlung