

Wenn die Diagnose Lungenkarzinom gestellt wird, ist die Erkrankung in den meisten Fällen schon weit fortgeschritten. Da dieser Krebs in frühen Stadien häufig gar keine oder nur unspezifische Beschwerden verursacht, nehmen viele Betroffene lange Zeit nicht wahr, dass in ihrem Körper etwas nicht stimmt und gehen viel zu spät zum Arzt. Oft hat der Tumor sich dann schon weit ausgebreitet oder sogar an anderen Stellen Metastasen gebildet. Entsprechend schlecht sind die Heilungschancen. Bis heute ist das Lungenkarzinom deshalb weltweit die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung.



Martin Schuler ist Onkologe und war an Studien für das Medikament Sotorasib beteiligt. UKESSEN

Allerdings hat sich bei der Behandlung in den letzten Jahren einiges getan, die Möglichkeiten sind durch die Immuntherapie und verschiedene zielgerichtete – sogenannte „personalisierte“ – Therapien vielfältiger und besser geworden. Und auch wenn sie die Erkrankung in der Regel nicht vollständig zum Verschwinden bringen können, so gelingt es doch oft, das weitere Tumorstadium zumindest für eine gewisse Zeit auszubremsen, sodass die Betroffenen länger mit ihrem Krebs leben können.

Das Portfolio der verfügbaren Medikamente in der Krebsmedizin wird durch die Forschungserfolge auf diesem Gebiet ständig größer. Ein neues Präparat in der Behandlung von Lungenkrebs ist Sotorasib, ein Wirkstoff aus der Gruppe der personalisierten Tumorthérapien. In den USA hat das Medikament bereits die Zulassung erhalten, in der Europäischen Union ist sie beantragt. Sotorasib zielt auf das „KRAS-Protein“, ein Eiweiß auf der Zelloberfläche, das zum Krebstreiber werden kann, wenn es mutiert – was bei Menschen mit einer bestimmten Art des Lungenkarzinoms häufig der Fall ist.

Sotorasib ist der erste Hemmstoff (Fachbegriff: Inhibitor) für dieses Protein überhaupt. An den klinischen Studien für diesen neuen Wirkstoff waren aus Deutschland die Universitätsmedizin Essen und das Universitätsklinikum Köln beteiligt. Die Ergebnisse und die beobachteten „Erfolge in der Therapie würden „sehr viel Hoffnung“ machen, sagt der Onkologe Martin Schuler, stellvertretender Direktor des Westdeutschen Tumorzentrums der Universitätsmedizin Essen: „Sie markieren aus unserer Sicht einen Durchbruch in der Krebsmedizin.“

Sotorasib eignet sich allerdings nicht für die Behandlung aller Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom. Denn bei dieser Krebsart gibt es – wie bei anderen auch – verschiedene Formen. Weil die neuen Therapien nicht generalisiert wirken, sondern auf ganz bestimmte molekulare Mechanismen zielen, kommen sie immer nur für jene Tumore in Frage, bei denen genau diese Prozesse eine Rolle spielen. So ist Sotorasib in den Vereinigten



Tumore in der Lunge werden oft erst spät erkannt. Das senkt die Chancen der Behandlung.

GETTY

Fortgeschrittenen Krebs zielgerichtet bekämpfen

Ein neues Medikament könnte die Therapie des Lungenkarzinoms erleichtern. In den USA ist es bereits zugelassen / Von Pamela Dörhöfer

Staaten zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die eine sogenannte KRAS p.G12C-Mutation tragen – und bei denen der Tumor „trotz Vorbehandlung unter Standardtherapie“ weiter gewachsen ist oder neue Metastasen aufgetreten sind, erklärt Martin Schuler. Zur Standardtherapie bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen gehören neben der Operation die Strahlen- und die Chemotherapie; auch bereits zugelassene zielgerichtete Therapien werden eingesetzt.

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ist die häufigste Form von Lungenkrebs, es macht

etwa 85 Prozent aller Fälle aus, der Rest sind kleinzellige Lungenkarzinome. Untergruppen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind das Plattenepithelkarzinom, das von Drüsenepithelzellen ausgehende Adenokarzinom und das großzellige Karzinom. Die KRAS p.G12C-Mutation findet sich vor allem bei Adenokarzinomen der Lunge, wenn die Patient:innen rauchen oder geraucht haben. „Etwa ein Drittel aller Adenokarzinome der Lunge in Deutschland trägt eine KRAS-Mutation, davon etwa die Hälfte eine KRAS p.G12C-Mutation“, sagt Schuler. In Deutschland sind schätzungsweise jedes Jahr mehr als 5000 Menschen betroffen.

Wie wirkt das Medikament? KRAS (die Abkürzung steht für „Kirsten Rat Sarcoma“) ist ein Protein, das in Zellen an der Übertragung von bestimmten Signalen in den Zellkern beteiligt ist. Dabei handelt es sich um Signale von Wachstumsfaktoren, die auf der Zelloberfläche aufgenommen werden. Kommt es zu Mutationen in dem Gen, das dieses Eiweiß kodiert, führt das im Ergebnis zu unkontrollierten Zellteilungen – KRAS wird zu einem „Onkogen“. „KRAS-Mutationen sind über alle Krebserkrankungen hinweg betrachtet die häufigsten Onkogene“, sagt Schuler. Die genetischen Veränderungen führen zu einer ständigen Aktivierung der betreffen-

den Proteine. „Durch die unkontrollierte Aktivierung der KRAS-Mutanten senden diese ständig einen Überlebens- und Wachstumsreiz in den Zellkern aus.“

Obwohl die KRAS p.G12C-Mutation als Krebstreiber seit mehreren Jahrzehnten bekannt ist, war es bisher nicht möglich, zielgerichtete Medikamente dagegen zu entwickeln. Sotorasib soll diese Lücke nun füllen. Das Medikament wirkt, indem es sich an das mutierte KRAS-Eiweiß bindet: „Dadurch wird die Mutante in einer inaktiven Struktur eingefroren, wodurch die Wirkung aufgehoben ist“, erklärt der Essener Onkologe. Da die KRAS aber einem stetigen „Recycling“ in der Zelle unterliegt, müsse das Medikament kontinuierlich genommen werden, „damit die ständig neu produzierten, mutierten Onkoproteine gehemmt werden“.

Einfach einzunehmen

Ein Vorteil von Sotorasib besteht darin, dass es nicht als Infusion in den Körper gebracht wird, sondern als Tablette eingenommen werden kann. Die am Westdeutschen Tumorzentrum im Rahmen verschiedener Studien mit Sotorasib behandelten Patientinnen und Patienten hätten die Therapie „sehr gut vertragen“, sodass eine längerfristige Behandlung möglich gewesen sei, sagt Schuler. Als „häufigere Nebenwirkungen“ nennt er Übelkeit und den Anstieg von Leberenzymen. In den „allermeisten Fällen“ sei das aber „mild bis geringgradig ausgeprägt“ gewesen.

Derzeit werden zudem verschiedene Kombinationen von Sotorasib mit anderen Substanzen geprüft, die ebenfalls bestimmte Prozesse in den mit dem Zellwachstum zusammenhängenden Signalwegen hemmen. Dahinter steht die Hoffnung, auf diese Weise das Entstehen von Resistenzen „zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern“, sagt Schuler. Ebenso wie bei der Chemotherapie kann es auch bei zielgerichteten Therapien zu Resistenzen kommen – das heißt: Einige besonders widerstandsfähige Tumorzellen passen sich an und reagieren nicht mehr auf die Behandlung. Außerdem, so Schuler, werde auch eine Kombination von Sotorasib mit einer Immuntherapie in Form von Checkpoint-Hemmern getestet. Checkpoint-Hemmer sollen vom Tumor veranlasste Bremsen des Immunsystems wieder lösen und so die körpereigene Abwehr gegen den Krebs fördern. Die klinischen Ergebnisse reichten derzeit aber noch nicht aus, um einschätzen zu können, wie erfolgversprechend diese kombinierten Ansätze sind, sagt der Mediziner.

Möglicherweise könnte Sotorasib auch eine Option bei anderen Krebsarten sein. Denn KRAS p.G12C-Mutationen kommen nicht nur bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vor, sondern etwa auch bei Dickdarmkarzinomen und Bauchspeicheldrüsenkrebs, allerdings bei weitem nicht so häufig. Auch hier, sagt Martin Schuler, sei ein „vorübergehender klinischer Nutzen“ beobachtet worden – allerdings bislang erst bei einer „sehr begrenzten Anzahl von Patientinnen und Patienten“.

RISIKOFAKTOREN UND SYMPTOME

In Deutschland erkranken jedes Jahr rund 57 000 Menschen neu an Lungenkrebs, Männer häufiger als Frauen (die jedoch aufholen, was sehr wahrscheinlich mit dem Rauchverhalten zusammenhängt). Bei Männern ist Lungenkrebs in Deutschland die häufigste Krebs-Todesursache, die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei ihnen 15, bei Frauen 21 Prozent.

Hauptrisikofaktor ist das Rauchen. Das Risiko steigt, je früher man anfängt, je länger und mehr man raucht. Auch Passivrauchen erhöht das Risiko. Weitere Risikofaktoren sind Belastung durch Staub, Asbest oder Teer bei der Arbeit sowie Luftverschmutzung. Genetische Faktoren spielen nach heutigem Kenntnisstand eher eine untergeordnete Rolle.

Die Symptome sind in den Frühstadien unspezifisch und können auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Auf Lungenkrebs hindeuten können Husten, der neu auftritt oder sich verändert, langanhaltender Husten, eine Bronchitis, die nicht ausheilt, Auswurf beim Husten, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Müdigkeit, Heiserkeit oder Gewichtsverlust. [pam](#)

Alle weiteren Quellen: [Frankfurter Rundschau Darmstadt](#) • [Frankfurter Rundschau Hochtaunus](#) • [Frankfurter Rundschau Main-Kinzig](#) • [Frankfurter Rundschau Main-Taunus](#) • [Frankfurter Rundschau Stadtausgabe](#) • [fr.de](#) (Frankfurter Rundschau)
zum Anfang dieses Artikels