

Bronchialkarzinom

ErbB-Familie Angriffspunkt bei Plattenepithelkarzinomen

Die Identifikation onkogener Treiber und die zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Prognose von fortgeschrittenen Adenokarzinomen der Lunge verbessert. Bei Plattenepithelkarzinomen wurden molekulare Ziele gefunden, deren Blockade aber nur mit geringen Response- und Überlebensraten assoziiert war. Anders bei ErbB-Mutationen: Die Familie von Rezeptortyrosinkinasen weist eine hohe Homologie zum EGF-Rezeptor auf; ihre Inhibition mit Afatinib verbesserte das progressionsfreie und Gesamtüberleben.

Fortschritte bei zielgerichteten Therapien sind weitgehend an Patienten mit Plattenepithelkarzinomen vorbeigegangen, so Prof. **David R. Gandara** vom Davis Comprehensive Cancer Center in Sacramento/USA in seinem Kommentar über die Suche nach onkogenen Treibern beim Plattenepithelkarzinom der Lunge. Ein molekularer Kandidat ist die ErbB-Familie.

Zu diesen Zelloberflächenproteinen gehören EGFR1/HER1, HER2/c-neu, HER3 und HER4. Schon die Lux-Lung-8-Studie hatte gezeigt, dass Afatinib bei metastasierten Bronchialkarzinomen und Plattenepithelhistologie einer reinen EGFR-Hemmung mit Erlotinib überlegen war. Die Verbesserungen von progressionsfreiem und Gesamtüberleben (PFS, OS) waren moderat. Die Sekundäranalyse zeigt, dass die Effektivität von Afatinib mit ErbB-Mutationen assoziiert war. Die unterschiedliche Wirksamkeit bestand besonders bei Plattenepithelkarzinomen mit HER2-Mutationen. Verglichen mit Erlotinib reduzierte Afa-

tinib bei 12 Patienten, die einen Tumor mit HER2-Mutationen hatten, das Risiko für Progression und Tod um 94%. Die Prognose von bronchialen Plattenepithelkarzinomen mit ErbB-Alterationen ist insgesamt ungünstig. Nach einer Afatinib-Therapie betrug das mittlere PFS 4,9 Monate und das OS 10,6 Monate. Dies unterstreicht die Notwendigkeit nach weiteren onkogenen Treibern zu suchen.

Nicht alle ErbB-Subklassen müssen onkogen sein

Gandara weist auch darauf hin, dass nicht alle ErbB-Subklassen notwendigerweise ein onkogenes Potenzial aufweisen. Die Signifikanz von Alterationen und Varianten sei unklar. Dies führte möglicherweise zu einer „Verwässerung“ der Lux-Lung-8-Resultate. Der Autor fordert ergänzende „bedside-to-bench-investigations“, die im translationalen Ansatz Wissen-

schaft, Labor und Patienten zusammenbringen, um zu besseren Therapien zu gelangen.

Afatinib ist seit mehreren Jahren für die Therapie des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms zugelassen. Der Kommentator hinterfragt, ob der klinische Benefit für den Routine-Einsatz ausreicht. Denn auch wenn das PFS und OS bei Erkrankten mit ErbB-Mutationen verlängert waren, stiegen die Responderaten nicht. Es ist naheliegend, dass die Wirkung von Afatinib eher zytostatischer und weniger zytotoxischer Natur war. Dafür spricht auch eine Studie, in der Patienten mit Adenokarzinomen Afatinib erhielten. Obwohl die Remissionsrate bei 4 Patienten mit HER2-Mutationen nur 15% betrug, lag das mediane Überleben bei 23 Monaten.

Ein molekulares Screening wird bei allen fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithelkarzinomen der Lunge empfohlen. Eine Testung soll auch bei Erkrankten mit Plattenepithelkarzinomen erfolgen, die nie oder wenig geraucht haben. Dies führt auch bei fortgeschrittenen Stadien von nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen zu einer breiten Molekulardiagnostik mit dem Next-Generation-Sequencing. Afatinib stellt laut Gandara für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und onkogener ErbB-Mutation eine vernünftige Option für die Zweit- und Drittlinienbehandlung dar.

Dr. Susanne Krome, Melle

Literatur

1. Gandara DR et al. In Search of an Oncogene Driver for Squamous Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2018 Jun 14. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0774. [Epub ahead of print].