

Prinzipien der Chemotherapie

Neue Therapieansätze in der Tumorbehandlung

V. Hess^a, B. Biedermann^b, R. Herrmann^a

Einleitung

Nachdem wir in den ersten beiden Beiträgen über Prinzipien der Chemotherapie (Swiss Medical Forum Nr. 40 und 43) einige Aspekte der klassischen Zytostatika-Therapie aufgezeigt haben, möchten wir in diesem Artikel neue Therapieansätze (Abb. 1) vorstellen, welche die Zytostatikatherapien ergänzen und in Zukunft vielleicht sogar teilweise ablösen werden. Im Gegensatz zur Chemotherapie, welche potentiell mit der Zellteilung **aller** Zellen interferiert, wird bei den neueren Therapieansätzen versucht, möglichst **selektiv** Tumorzellen zu zerstören, indem **tumorspezifische** Merkmale als Angriffspunkte gewählt werden. Es wird versucht, den Tumorzellen überlebenswichtige Stoffe oder Signale zu entziehen oder sie dem Immunsystem als «fremd» zu erkennen zu geben.

gerichteten Therapieansätzen. Nachdem durch Konstruktion von humanisierten Antikörpern anfängliche Schwierigkeiten wie die Immunisierung gegen die damals verwendeten Mausantikörper behoben werden konnten und nachdem es technisch möglich wurde, solche monoklonalen Antikörper (MoAb) in grossen Mengen zu produzieren, hat diese Therapieform Mitte der 90er Jahre in die Klinik Eingang gefunden. Die heute am meisten verwendeten und als einzige bisher für wenige Indikationen registrierten Antikörper sind der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab (Mabthera[®]) und der Anti-Her2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]). Initial wurden diese MoAb als Monotherapien getestet, heute werden sie oft in Kombination mit Zytostatika verabreicht, da sich klinisch ein Synergismus zeigte. MoAb können auch mit radioaktiven Substanzen gekoppelt werden, wodurch es zu einer lokalen Tumorbestrahlung kommt. Weitere MoAb sind zur Zeit in klinischer Erprobung.

^a Abteilung für Onkologie, Medizinische Universitätskliniken, Basel

^b Ergolzstrasse 44
CH-4414 Füllinsdorf

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. R. Herrmann
Medizinische Universitätskliniken
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

rherrmann@uhbs.ch

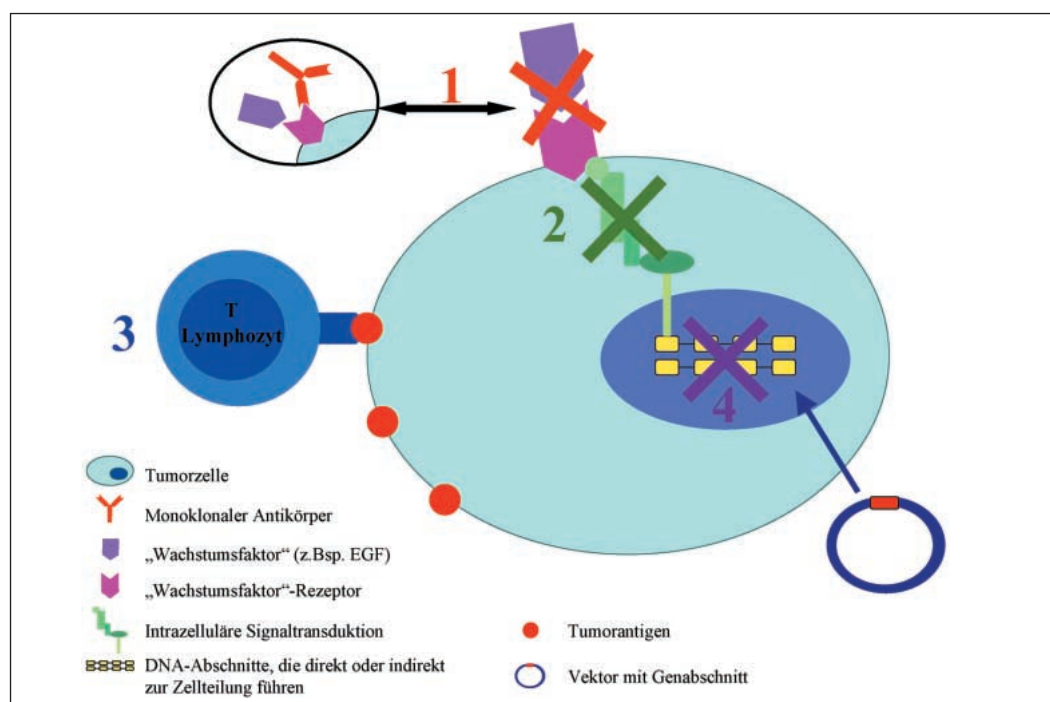
Monoklonale Antikörper

Gegen tumorassoziierte Oberflächenmoleküle gerichtete Antikörper gehörten zu den frühesten möglichst **spezifisch** gegen Tumorzellen

Wirkmechanismus: Der genaue In-vivo-Wirkmechanismus der therapeutisch verabreichten monoklonalen Antikörper ist nicht bekannt. Durch Bindung des Antikörpers an das spezifi-

Abbildung 1.
Schematische Darstellung moderner onkologischer Therapieansätze.

- 1 Monoklonale Antikörper
- 2 Signaltransduktions-Inhibitoren
- 3 Impftherapien
- 4 Gentherapien



sche Oberflächenmolekül (Antigen) der Tumorzellen kommt es zu einer Zellzerstörung via Antikörper-vermittelter Komplementaktivierung und Antikörper-vermittelter Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen. Daneben wird postuliert, dass der monoklonale Antikörper (z.B. Trastuzumab) eine direkte inhibierende Wirkung am von ihm besetzten Rezeptor (z.B. am Her2/neu-Rezeptor, einem Wachstumsfaktor-rezeptor der EGFR-Familie) hat.

Nebenwirkungen: Hypersensitivitätsreaktionen während der intravenösen Verabreichung der MoAb wie Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Bronchospasmen, Blutdruckabfall treten vor allem während der ersten Verabreichung und vermehrt bei grossem Tumorload (im Falle von Rituximab bei ausgeprägter Lymphozytose) auf.

Probleme: Die ausserordentlich hohen Kosten der therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper sind ein grosses Problem und zwingen zu einer besonders strengen Indikationsstellung.

Anti-CD20-Antikörper Rituximab

Der erste registrierte monoklonale Antikörper war Rituximab, welcher sich gegen das auf allen B-Lymphozyten exprimierte Oberflächenmolekül CD20 richtet. Seine Wirksamkeit zeigte sich Mitte der 90er Jahre in der Monotherapie bei rezidierten niedrigmalignen, insbesondere folliculären B-Zell-Lymphomen [1]. Die chronische lymphatische Leukämie spricht weniger gut auf die Anti-CD20-Antikörper-Therapie an als andere niedrigmaligne Lymphome. Heute wird Rituximab auch in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt und zwar bei folliculären Lymphomen [2] sowie bei hochmalignen B-Zell-Lymphomen [3]. Als Standardtherapie ist Rituximab nicht etabliert und sollte – auch wegen der hohen Kosten – weiterhin nach Möglichkeit im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden.

Anti-Her2/neu-Antikörper Trastuzumab

Die Erfolgsgeschichte von Trastuzumab ist noch jünger als jene von Rituximab, wobei die aktuellen klinischen Ergebnisse mindestens so vielversprechend sind. HER2/neu ist ein an die Zellmembran gebundener Rezeptor für den «epidermal growth factor» (EGF), welcher bei bestimmten Adenokarzinomzellen überexprimiert wird. Eine solche Überexpression findet sich bei 25–30% aller Mammakarzinome und ist dort mit einer schlechteren Prognose verbunden. Der Nachweis einer Überexpression erfolgt immunhistochemisch. Die Kombination von Trastuzumab mit Chemotherapie bei diesen Patientinnen mit metastasiertem, HER2/neu-überexprimierendem Brustkrebs bringt deutliche Vorteile gegenüber der alleinigen

Chemotherapie und zwar in bezug auf das Therapie-Ansprechen, auf die Länge der Remission und auch auf die Überlebenszeit [4], so dass Trastuzumab in dieser speziellen Situation aktuell etabliert ist. Der Nutzen von Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2/neu-überexprimierenden Mammakarzinomen in der **adjuvanten** Situation und in der Behandlung von Patienten mit Adenokarzinomen anderer Organe wird zur Zeit in Studien untersucht.

Neben den bekannten (s.o.), meist gut beherrschbaren Hypersensitivitätsreaktionen wurde bei Trastuzumab als weitere Nebenwirkung eine Kardiotoxizität beobachtet, welche besonders bei gleichzeitiger Verabreichung kardiotoxischer Zytostatika (Anthrazykline) auftrat und sich durch eine verminderte Pumpfunktion mit Herzinsuffizienzzeichen äusserte. Bei älteren Patientinnen empfiehlt sich daher ein sorgfältiges **klinisches** und bei bekannter Herzkrankheit und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen auch ein **echokardiographisches** Monitoring der Herzfunktion.

Signaltransduktions-Inhibitoren

STI 571

Als «Smart bomb» hat STI 571 (Imatinib, Glivec®) in die Fach- und Laienpresse eingeschlagen und wurde innert Rekordzeit als «Glivec» registriert. Erst die nächsten 10 Jahre werden zeigen, ob die grossen Hoffnungen, die durch STI 571 bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) erweckt wurden, erfüllt werden können. Trotzdem hat STI 571 jetzt schon Modellcharakter in der Entwicklung einer «targeted therapy», welche direkt tumorverursachende genetische Störungen als Angriffspunkt nimmt.

Wirkmechanismus: STI 571 hemmt spezifisch die Tyrosinkinase [5], die vom bcr-abl-Fusionsgen des Philadelphia-Chromosoms kodiert ist. Die Hemmung der zahlreichen anderen Tyrosinkinasen ist vernachlässigbar ausser der PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinase und der Tyrosinkinase, welche Teil des auf dem **c-kit**-Gen kodierten Stammzellfaktorrezeptors ist. Durch diese Hemmung wird eine intrazelluläre Signaltransduktion, welche als Endresultat zur Zellteilung führt, unterbrochen, so dass die betroffenen Zellen sich nicht weiter vermehren können.

Anwendungsgebiete: STI 571 wurde von «Molekularingenieuren» zur Inhibition der bcr-abl-Tyrosinkinase konstruiert, entsprechend sind die **Philadelphia-Chromosom positiven Leukämien** sein primäres Anwendungsgebiet. Seine Wirksamkeit wurde bei Blastenkrisen von CML, bei akuter, Philadelphia-Chromosom positiver, lymphatischer Leukämie [6] und bei

auf **Interferon-Therapie resistenter CML in chronischer Phase** gezeigt [7]. Dort wurde bei den 83 untersuchten Patienten eine hohe Ansprechrate von über 80% dokumentiert. Bei 31% (17 Pat.) der Patienten kam es während der Beobachtungszeit zu einer eindeutigen Abnahme, bei 13% (7 Pat.) sogar zum Verschwinden des Philadelphia-Chromosoms. Als erste Therapie bei neu diagnostizierter CML muss STI 571 weiterhin in Rahmen von Studien eingesetzt und mit der Standardtherapie Interferon verglichen werden, insbesondere auch in bezug auf die Langzeitwirkung.

Da STI 571 auch die c-kit-Tyrosinkinase hemmt, wird seine Wirkung zur Zeit auch bei **soliden Tumoren, die c-kit (CD117) exprimieren**, erprobt. Eine gute Wirksamkeit wurde bisher bei den seltenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) gezeigt [8].

Nebenwirkungen: Die bisher bekannten Nebenwirkungen sind mild: Übelkeit unmittelbar nach der Tabletteneinnahme (meist vermeidbar durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme), Ödeme, insbesondere Lidödeme, Myalgien, Exantheme und dosisabhängige Thrombo- und Leukopenie. Die Beobachtungszeit ist noch zu kurz, um sehr seltene schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Langzeitnebenwirkungen auszuschliessen.

Therapie mit systemischen Zytokinen

Interferone

Interferone sind Proteine, die von Leukozyten und Makrophagen als Antwort auf einen viralen Infekt freigesetzt werden und vielfältige biologische Wirkungen haben. Insbesondere die hemmende Wirkung auf die Zellproliferation und die Angiogenese sowie die vermehrte Expression von Antigenen und MHC-Molekülen an der Zelloberfläche versprochen einen Nutzen in der Tumorthherapie. Allerdings war gerade wegen der zahlreichen und nur teilweise verstandenen biologischen Eigenschaften dieser Zytokine vorauszusehen, dass bei der systemischen Anwendung zahlreiche Nebenwirkungen auftreten werden, was heute den therapeutischen Einsatz limitiert.

Eine der Hauptindikationen für die Interferon- α -Therapie, die chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase, gerät seit Einführung des STI 571 ins Wanken. Es bleibt aber in (zur Zeit laufenden) randomisierten Studien zu beweisen, dass mit STI 571 nicht nur gleich hohe Ansprechraten wie bei der Interferon-Therapie erzielt werden, sondern, dass auch eine Lebenszeitverlängerung erreicht werden kann. Nach Chemotherapie-induzierter Remis-

sion bei Patienten mit multiplem Myelom oder mit niedrigmalignen Lymphomen kann das Progressions-freie Überleben durch Interferon-Erhaltungstherapie verlängert werden. Da aber das Gesamtüberleben nicht verbessert wird und die Nebenwirkungen wie auch die Kosten nicht vernachlässigbar sind, gehört Interferon in dieser Situation nicht zur Standardtherapie. Bei Patienten mit metastasiertem Karzinoid kann durch eine Behandlung mit Interferon- α gelegentlich die Symptomatik verbessert und selten auch eine Tumorrückbildung erreicht werden.

Nebenwirkungen: Akute Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen können symptomatisch mit Paracetamol behandelt werden und verschwinden in der Regel nach 1–2 Wochen Therapie. Als chronische Nebenwirkungen treten häufig Müdigkeit, psychische Probleme wie Depression, Konzentrationsstörungen, Psychosen oder Schlaflosigkeit, Inappetenz und Gewichtsverlust auf. Leuko- und Thrombopenien sowie (hämolytische) Anämien können Grund zur Dosisreduktion, welche insgesamt bei bis zu 50% aller Patienten notwendig ist, oder zum Absetzen (bei bis zu 20% aller Patienten) sein. Wahrscheinlich können diese Nebenwirkungen in Zukunft zum Teil durch die Verwendung pegylierter Interferone vermieden werden.

Interleukin-2, als wichtigster Vertreter der Interleukine in der Malignombehandlung, wird in vivo von aktivierten T-Zellen gebildet. Therapeutisch zeigte es vor allem in Kombinationstherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und beim Melanom Wirksamkeit.

Bei den soliden Tumoren wurden Zytokine vor allem bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms und des malignen Melanoms eingesetzt. Ausser der kombinierten Bio-Chemotherapie beim metastasierten Melanom, welche Ansprechraten bis 50% und dauerhafte Remissionen bei 10% erreicht [9] und welche wegen ihrer erheblichen Toxizität nur bei jüngeren Patienten in recht gutem Allgemeinzustand durchgeführt werden sollte, hat sich ausserhalb von klinischen Studien noch keine Zytokin-Therapie bei soliden Tumoren etabliert.

Impftherapien

In seltenen Fällen tragen maligne Zellen **spezifische** Antigene, mit denen sie sich vom gesunden Gewebe unterscheiden und somit zum Ziel einer gerichteten Immunantwort werden können. Häufiger finden sich **tumor-assoziierte** Antigene, die sich in ihrer Ausprägung auf den malignen Zellen von der auf gesunden Zellen unterscheiden. In den letzten 10 Jahren

wurde versucht, sie durch Präsentation auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) den T-Zellen zum «Angriffsziel» zu machen, um somit eine zelluläre Immunantwort gegen den Tumor zu stimulieren. In Studien konnte mit verschiedenen Techniken bei vielen Patienten mit soliden Tumoren eine Immunantwort gegen den Tumor erzeugt [10] werden. Die klinischen Erfolge der Impftherapie sind einerseits beim metastasierten Melanom [11], andererseits vor allem beim metastasierten Nierenzellkarzinom, für das bisher keine spezifische Therapie bekannt ist, bemerkenswert [12].

Nebenwirkungen und Probleme: Die Injektions-assoziierten Nebenwirkungen mit lokalen Hautreaktionen, mit Fieber, Schüttelfrost und Gliederschmerzen waren mild oder gut symptomatisch behandelbar. Probleme bereitet die mögliche Induktion von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, was in klinischen Studien bisher allerdings sehr selten war. Ein wesentlicher Nachteil ist die teure, aufwendige, individuelle Herstellung der «Impfstoffe».

Gentherapie [13]

Unter dem Namen «Gentherapie» werden alle Therapien, bei denen genetisches Material von aussen in eine Zelle eingeführt wird, zusammengefasst. Die wichtigsten Therapieansätze in der Onkologie versuchen

- a. tumorverursachende genetische Störungen durch «Reparatur» von Onkogenen oder durch Reaktivierung von Tumorsuppressor-Genen zu beheben;

- b. die Effizienz der gegen den Tumor gerichteten Zellen des Immunsystems (z.B. durch Einschleusen des Tumornekrosefaktors in Lymphozyten) zu steigern;
- c. die Immunogenität der Tumorzellen (z.B. durch Einführen von viralen Antigenen) zu erhöhen;
- d. Suizid-Gene, d.h. Gene, bei deren Anschaltung es zu einer Selbstzerstörung der transduzierten Zelle kommt, einzuführen oder
- e. die Angiogenese zu hemmen.

Trotz zahlreicher Berichte erfolgreicher Therapien konnte die Effektivität einer Gentherapie bisher bei keiner Tumorkrankheit reproduzierbar bewiesen und damit für den klinischen Alltag etabliert werden. Die Erfolge, auch in den Tierversuchen, lassen aber hoffen, dass in Zukunft mit verbesserter Technik – insbesondere höherer Transfektionseffizienz – die Gentherapie Teil der antineoplastischen Therapiemöglichkeiten sein wird.

Angiogenese-Hemmer

Thalidomid

Das in den 60er Jahren als Contergan® bekannt gewordene und wegen seiner Teratogenität zurückgezogene Thalidomid erlebt in den letzten 5 Jahren ein Revival. Bei vielen neu entdeckten Indikationen, wie z.B. bei der Behandlung oraler Ulzera oder des HIV-assoziierten «wasting syndrome», sind die genauen Wirkmechanismen nicht bekannt. Auch bei den hämato-onkologischen Indikationen kann die durch Thalidomid verursachte Hemmung der Gefässneubildung zur Tumorversorgung nur einen Teil der beobachteten Wirkungen erklären.

Am besten belegt ist die Thalidomid-Therapie bei Patienten mit einem Rezidiv eines multiplen Myeloms nach einer Hochdosis-Therapie. Mit einer peroralen, ambulant durchführbaren Thalidomid-Monotherapie konnte eine Ansprechrate bei diesen bisher kaum mehr therapierbaren Patienten von 32% erreicht werden [14]. Es wurde auch beobachtet, dass die Verabreichung von Thalidomid dazu führen kann, dass Patienten mit Chemotherapie-refraktären multiple Myelomen wieder auf konventionelle Chemotherapie ansprechen [15]. Thalidomid wird zur Zeit im Rahmen von Studien und individuellen Therapieversuchen bei verschiedenen konventionell austherapierten malignen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen eingesetzt.

Die wichtigsten **Nebenwirkungen** sind ausgeprägte Müdigkeit (daher Einnahme abends vor der Bettruhe), Depression, periphere Neuropathien und ausgeprägte Obstipation.

Quintessenz

- Neue Therapieansätze versuchen durch die Wahl tumorspezifischer Angriffspunkte maligne Zellen **selektiv** zu zerstören.
- Monoklonale Antikörper wirken gegen definierte Oberflächenmoleküle von Tumorzellen.
- Das gegen die chronische myeloische Leukämie (und seltene solide Tumoren) wirksame STI 571 hemmt spezifisch die Signalübertragung von Zelloberfläche zum Zellkern und lässt als epochale Entwicklung auf weitere ähnliche Medikamente hoffen.
- Impftherapien wirken vor allem bei immunogenen Tumoren wie Melanomen und Nierenzellkarzinomen.
- Gentherapien haben bisher die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt.
- Thalidomid ist als Angiogenesehemmer v.a. beim multiplen Myelom wirksam.

Literatur

- 1 Mc Laughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link B, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- 2 Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-76.
- 3 Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:389-97.
- 4 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- 5 Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of selective inhibitor of the abl tyrosine kinase on the growth of bcr-abl positive cells. *Nat Medicine* 1996;2:561-6.
- 6 Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-42.
- 7 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
- 8 Joensuu H, Rorberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with metastatic gastrointestinal stroma tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
- 9 Richards JM, Gale D, Mehta N, Lestingi T. Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:651-7.
- 10 Jefford M, Maraskovsky E, Cebon J, Davis ID. The use of dendritic cells in cancer therapy. *Lancet Oncol* 2001;2:343.
- 11 Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998;4:328-32.
- 12 Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zoller G, Zobywalski A, Brossart P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med* 2000;6:332-6.
- 13 Ch. F. Rochlitz, *Gentherapie, Kapitel 2.4.1, S. 122*, aus «Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen», D. Huhn, R. Herrmann. 4. Auflage, Urban&Fischer; 2001.
- 14 Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
- 15 Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogues overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943-50.