Onkologie: Von ungezielter Chemotherapie zu den «targeted therapies»

Lorenz Jost

Korrespondenz:
Dr. med. Lorenz Jost
Leitender Arzt Onkologie
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

Bereits metastasierte solide Tumoren sind mit wenigen spektakulären Ausnahmen wie z.B. den Keimzelltumoren des Hodens trotz Einführung von neuen Zytostatika-Klassen (Taxane, Camptothekine) nicht kurativ behandelbar. In den letzten Jahrzehnten haben daher wechselnde Konzepte grosse Hoffnungen geweckt, sie aber nicht, zumindest nicht im Sinne breiter Anwendbarkeit, erfüllt:

- Seit Jahrzehnten studierte Tumorvakzinationen haben selten zu dauerhaften Remissionen geführt. Ein Überlebensvorteil konnte bisher in randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden. Ob das bessere Verständnis des Immunsystems grössere Früchte tragen wird, bleibt abzuwarten.
- Die in vitro erfolgreiche Idee, die natürliche oder erworbene Zytostatika-Resistenz solider Tumoren durch eine Modulation sogenannter Multidrug-Resistenzproteine zu überwinden, hat wegen zu hoher Toxizität die Erwartungen in der Klinik nicht erfüllt.
- Der Gentherapie, bei der z.B. funktionierende Kopien ausgefallener oder mutierter Gene in Tumorzellen eingeschleust werden, ist vorwiegend mangels effizienter Vektoren der Erfolg versagt geblieben.

Was sind denn die Erfolgsgeschichten der neuen molekularbiologischen Erkenntnisse?

Günstige Daten finden sich für sogenannte humanisierte, chimäre monoklonale Antikörper, bei denen ein humanes Immunglobulingerüst mit der Antigenbindungsstelle von z.B. Mausantikörpern kombiniert wurde. Zusätzlich hat die Auswahl besserer Antigene zu erfolgreicheren Produkten geführt (Tab. 1). Leider kann es auch bei den Antikörpertherapien zur Resistenzbildung durch Selektion von Tumorzellen kommen, die kein oder wenig Antigen exprimieren. Die Beladung der Antikörper mit Radioisotopen kann diese Resistenzbildung überwinden oder verzögern.

Ein vorrangiges Ziel der Forschung war es auch, oral zu verabreichende Moleküle zu entwickeln, die spezifisch eine bei Tumoren aktivierte Signalübermittlung hemmen. Ein Ziel boten durch Mutation entstandene tumorspezifische onkogene Fusionsproteine mit Tyrosinkinase-Aktivität.

Glivec® ist der bisher einzige in der Schweiz zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor. Gehemmt

Tabelle 1. Monoklonale Antikörper.

Antikörper	Target	Zelltyp	Status
Mabthera [1] *(Rituximab)*	CD20	B-Lymphozyten, B-Zell-Neoplasien	Kassenpflichtig für follikuläre und diffus grosszellige Non-Hodgkin-Lymphome. Monotherapie od. Kombination mit Chemotherapie. Überlebensvorteil gesichert.
Herceptin [2] *(Trastuzumab)*	ErbB2 (Her2neu)	Ca. ⅓ der Mammakarzinome	Kassenpflichtig für metastasierte Tumoren mit starker Überexpression (3+) von ErbB2. Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie. Überlebensvorteil gesichert.
Mabcampath [3] *(Alemtuzumab)*	CD52	T- und B-Lymphozyten	Kassenpflichtig für refraktäre chronisch lymphatische Leukämie
Erbitux [4] *(Cetuximab, IMC-C225)*	EGFR	Grossteil aller Karzinom-Typen	Experimentell. Viele laufende Phase-I–III-Studien, v.a. bei HNO-Tumoren Monotherapie und kombiniert mit Radio- oder Chemotherapie.
Avastin [5] *(Bevacizumab)*	VEGFR	tumoraktivierte Endothelzellen	Experimentell, Phase-I–II-Studien.

Tabelle 2. Tyrosinkinase-Hemmer.

TK-Hemmer	Target	Zelltyp	Status
Glivec [6, 7] *(Imatinib)*	BCR-ABL	CML, GIST	Kassenpflichtig. Hohe Remissionsrate
Iresssa [8] *(ZD1839)*	EGFR	Grossteil aller Karzinom-Typen	FDA-Zulassung für refraktäres Bronchus-CA, Laufende Phase-II–III-Studien. Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie (für Bronchus-CA negativ)
Tarceva [9] *(OSI-774)*	EGFR	Grossteil aller Karzinom-Typen	Experimentell, Phase-II–III-Studien. Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie
PTK 787 [10]	VEGFR	Endothelzellen (alle Tumoren)	Experimentell, Phase-II–III-Studien. Monotherapie oder Kombination mit Chemotherapie
Flavopiridol [11]	CDK	alle Zellen	Experimentell, Phase-I–II-Studien. Kombination mit Chemotherapie, Monotherapie negativ
Sarasar [12] *(Lonafarnib)*	u. a. k-RAS	solide Tumoren	Hemmung der Farnesylierung von Signalmediatoren. Experimentell, Phase-II–III-Studien

wird die durch eine Translokation t(9:22) produzierte *bcr-abl*-Tyrosinkinase der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) [6]. Leider haben wenige Malignome eine so spezifische und zur malignen Entartung ausreichende Mutation. Die seltenen, therapierefraktären gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) gehören dazu und sprechen auf Glivec® an. [7] Leider haben sich bereits Glivec-Resistenzen abgezeichnet. Ob sie durch eine Kombination mit klassischen Therapien überwunden werden können, wird studiert.

Die Hemmung der Rezeptoren von Wachstumsfaktoren war ein weiteres Ziel der Forschung, da Onkogene oft in die Signalübermittlungen von Oberflächenrezeptoren zum Kern eingreifen. Bis in die Klinik geschafft haben es Tyrosinkinase-Inhibitoren des oft übermässig exprimierten Epidermal-growth-factor-Rezeptors (EGFR).

Die Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität des Vascular-endothelial-growth-factor-Rezeptors (VEGFR) normaler Endothelzellen bietet eine Möglichkeit, die tumorinduzierte Angiogenese zu hemmen. Einige der Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Iressa® und Tarceva® haben als Monotherapie bei auf Chemotherapie resistenten nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen zu objektiven Remissionsraten von 12–18% geführt. Eine subjektive Verbesserung verspürten sogar 40–50% der Behandelten. Allerdings hat die Kombination von Iressa® mit Chemotherapie in zwei guten plazebokontrollierten Studien beim Bronchuskarzinom so vollständig enttäuscht, dass nun eine sequentielle Gabe mit Chemotherapie gefolgt von Iressa® zu prüfen ist. Ob orale Angiogenesehemmer (z.B. PTK 787) [10] effizienter sein werden als bisherige angiostatische Proteine, muss sich noch zeigen.

Ein Hauptproblem der «targeted therapies» könnte neben den Rezeptormutationen werden, dass die Redundanz biologisch wichtiger Signalwege und die genetische Instabilität von Tumoren eine anhaltende Hemmung verhindern könnten, da sich einige maligne Zellen alternativer, nicht gehemmter Signalisationswege bedienen können und unter der Therapie selektioniert werden.

Die Hemmung der Wachstumsfaktor-Rezeptoren setzt am Anfang einer Signalkette an, die für die Tumorzellen vielleicht schon nicht mehr überlebenswichtig ist. Es wurde versucht, wieder Ziele «näher am Zellkern» zu finden. Möglichkeiten boten die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK), die wichtige Funktionen in der Kontrolle der Integrität des Erbmaterials und in der Steuerung des Zellzyklus ausüben. Durch solche Eingriffe sind wieder breitere Nebenwirkungen zu erwarten. In klinischer Evaluation ist zurzeit Flavopiridol als selektiver Inhibitor mehrerer CDK [11]. Mit einer Monotherapie wurde keine genügende antitumorale Wirkung erreicht, Kombinationsstudien laufen erst an. Inhibitoren, die nicht mehr alle CDK, sondern nur die CDK2 hemmen, könnten wirksamer und besser tolerabel werden. Einen Mittelweg zwischen der Hemmung am Rezeptor und im Zellkern bieten Inhibitoren der Farnesyltransferase, eines Enzyms, das zur Formung aktiver Signalübertragungsmoleküle wie z.B. des RAS-Onkogens benötigt wird. Ein in Erprobung befindlicher Vertreter eines Farnesyltransferase-Hemmers ist Sarasar® (Lonafarnib) [12].

Literatur

1 King KM, Younes A. Rituximab: review and clinical applications focusing on non-Hodgkin's lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2001;1:177–86.
2 Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. Semin Oncol 2002;29(3 Suppl 11):38–43.
3 Dumont FJ. CAMPATH (alemtuzumab) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and beyond. Expert Rev Anticancer Ther 2002;2:23–35.
4 Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. Semin Oncol 2002;29(1 Suppl 4): 27–36.
5 Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. Cancer Control 2002;(2 Suppl): 36–44.
6 Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Clin Cancer Res 2002;8: 935–42.
7 Muler JH, Baker L, Zalupski MM. Gastrointestinal stromal tumors: chemotherapy and imatinib. Curr Oncol Rep 2002;4:499–503.
8 Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (IressaTM) in Non-Small Cell Lung Cancer. Oncologist 2002;7(Suppl. 4): 9–15.
9 Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. J Clin Oncol 2001;19:3267–79 .
10 Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. Cancer Res 2000;60:2178–89.
11 Tan AR, Headlee D, Messmann R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of flavopiridol administered as a daily 1–hour infusion in patients with advanced neoplasms. J Clin Oncol 2002;20:4074–82.
12 Caponigro F. Farnesyl transferase inhibitors: a major breakthrough in anticancer therapy? Anticancer Drugs 2002;13:891–7.