


Klinische Onkologie: Die Onkologie auf der Pirsch

Bernhard C. Pestalozzi

Klinik und Poliklinik für Onkologie, Universitätsspital Zürich

Zielen und Schiessen

Das Schlagwort des vergangenen Jahres in der Onkologie ist fraglos «targeted therapy». Wie die telegenen, «intelligenten» Lenkwaffen aus den Golfkriegen zielen und schiessen die Onkologen nun mit höchster Präzision auf den Feind. Die flächendeckenden Bombardements des Zweiten Weltkriegs – die zerstörerischen zytostatischen Chemotherapien – scheinen überholt. Imatinib zielt auf BCR-ABL, Rituximab auf CD20, Trastuzumab auf HER2, Bevacizumab auf VEGF, Cetuximab, Gefitinib und Erlotinib zielen auf EGFR. Es ist Jagdsaison in der Onkologie und in der Pharmawerbung. Sind die «Targets» (Angriffspunkte) der neuen Geschosse aber wirklich so verschieden von den bisher bekannten, oder dienen diese Vorstellungen mehr dem «Target» (Umsatzziel) der pharmazeutischen Industrie? Die Titelseite des «Time Magazine» vom 28. Mai 2001 (www.time.com/time/covers/0,16641,28-05-2001,00.html) illustriert es: Der Boom der «targeted therapy» begann mit Imatinib (Glivec®). Erstmals in der Onkologie war ein Medikament auf der Basis der molekularen Pathophysiologie entwickelt worden. Die Biologie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist wohl besser bekannt als die jeder anderen Neoplasie. Schon 1960 wurde das Philadelphia-Chromosom entdeckt, 1973 die reziproke Translokation t(9;22), die eine Juxtaposition zweier Gene zur Folge hat, nämlich des ABL-Gens (Chromosom 9q34) und des BCR-Gens (22q11). Dadurch entsteht eine abnorme mRNA und ein abnormes chimäres Fusionsprotein, das verschiedene Signaltransduktionswege aktiviert, die zur malignen Trans-

formation führen. BCR-ABL ist eine von vielen Tyrosinkinase. Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) hemmen in der Regel nur einige davon. Der spezifische Tyrosinkinaseinhibitor STI571, Imatinib (Glivec®, Gleevec®) wurde entwickelt zur optimalen Hemmung der ABL-Tyrosinkinase, die bei der CML aktiviert ist und eine neoplastische Transformation auslöst. Imatinib zielt also auf die zentrale, pathogenetisch wirksame molekulare Struktur der CML. Durch grosse Phase-III-Studien konnte auch die klinische Bedeutung von Imatinib in der Behandlung der CML eindrücklich bewiesen werden. Ein grosser Fortschritt. Imatinib erfüllt die Anforderungen an eine «targeted therapy», wie sie unter anderem Sledge [1] gefordert hat (vgl. Tab. 1 ): Es gibt eine molekulare Zielstruktur (Philadelphia-Chromosom, BCR-ABL-Fusionsprotein), diese ist biologisch relevant für den malignen Prozess, und sie ist messbar in klinischem Material (CML-Zellen des Knochenmarkaspirats), die Messung dieser Zielstruktur korreliert mit dem klinischen Ergebnis (eine vollständige molekulargenetische Remission ist prognostisch günstig, das molekulargenetische Rezidiv kündigt das hämatologische Rezidiv an). Da Imatinib auch die Tyrosinkinase des c-Kit-Rezeptors blockiert, wirkt es ebenfalls bei der Mehrzahl der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die durch Mutationen dieses Tyrosinkinaserzeptors entstehen.

Imatinib ist das Paradigma für die «targeted therapies», die zielgerichteten Therapien, die seither regelrecht aus dem Boden «schiessen» (Tab. 1). Retrospektiv gesehen verdient aber auch Tamoxifen, mindestens seit der Entdeckung des Östrogenrezeptors (ER), das Gütesiegel einer «zielgerichteten» Therapie. Tamoxifen ist wenig toxisch, wirkt über eine bekannte Zielstruktur in der malignen Zelle, und seine Wirksamkeit korreliert mit der Intensität und dem Prozentsatz ER-positiver maligner Brustkrebszellen. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Liganden VEGF («Vascular Endothelial Growth Factor»). Es wird deshalb als Inhibitor der «Angiogenese» bezeichnet. Zwar lässt sich die Substanz klinisch erfolgreich in Kombination mit Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom einsetzen, seine Wirksamkeit korreliert aber nicht mit den VEGF-Spiegeln, und der Wirkmechanismus ist unklar. Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen die Oberflächenstruktur CD20, die sich auf malignen und gesunden B-Zellen findet. Rituximab wirkt bei allen B-Zell-Lymphomen – besser in Kombination mit Chemo-

Legende

CG	Zytogenetik
RT-PCR	«Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction»
IHC	Immunhistochemie
ER	Östrogenrezeptoren
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisation
HER2	«Human Epithelial Growth Factor Receptor 2»
EGFR	«Epithelial Growth Factor Receptor»,
VEGF	«Vascular Endothelial Growth Factor»
Ph'	Philadelphia-Chromosom
c-Kit und BCR-ABL	Rezeptortyrosinkinasen
NSCLC	Nichtkleinzelliges Bronchuskarzinom
BC	Mammakarzinom
KRK	Kolorektales Karzinom
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor,
CML	Chronische Myeloische Leukämie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

Tabelle 1. Beispiele «zielgerichteter» Therapien

Medikament	Krankheit	Zielstruktur	Zielstruktur messbar	Ansprechrate	Korrelation mit klinischem Ergebnis
Imatinib	CML	BCR-ABL	CG (Ph ⁱ), RT-PCR (b2a2)	90%	Mutationen prädiktiv
Imatinib	GIST	c-Kit	IHC (CD117), Mutationen	60%	Mutationen prädiktiv
Rituximab	NHL	CD20	IHC	20% (Monotherapie) 60% mit Chemotherapie	IHC notwendig
Gefitinib, Erlotinib	NSCLC	EGFR	IHC, Mutationen	5–30%	Mutationen prädiktiv, IHC <i>nicht</i> prädiktiv
Cetuximab	KRK	EGFR	IHC, Mutationen	10% (Monotherapie) 50% (mit Chemotherapie)	IHC <i>nicht</i> prädiktiv
Trastuzumab	BC	HER2	IHC, FISH	20% (Monotherapie) 50% (mit Chemotherapie)	IHC und Amplifikation prädiktiv
Tamoxifen	BC	ER	IHC	50%	IHC prädiktiv
Bevacizumab	KRK	VEGF	Nein	10% (Monotherapie) 50% (mit Chemotherapie)	Serumspiegel <i>nicht</i> prädiktiv

therapie –, es werden mehrere Wirkmechanismen vermutet. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den EGFR auf den malignen Zellen, den «Epithelial Growth Factor Receptor», ebenfalls ein Zellmembranrezeptor mit intrazellulärem Tyrosinkinasedomän. Nun hat sich herausgestellt, dass Cetuximab aber auch dann gegen kolorektale Karzinome wirken kann, wenn diese den EGFR nicht überexprimieren. Auch scheint die Wirksamkeit von Cetuximab nicht mit bestimmten Mutationen des EGFR zu korrelieren. Etwas anders stellt sich die Situation bei den Tyrosinkinaseinhibitoren des EGFR, beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom, bei Gefitinib und Erlotinib dar. Hier sind gewisse Mutationen des EGFR assoziiert mit der Wirksamkeit, aber wiederum nicht die Intensität der immunhistochemischen Färbereaktion. Diese beiden kleinen Moleküle hemmen die intrazelluläre Tyrosinkinaseaktivität des EGFR. Die Wirksamkeit korreliert auch mit klinischen Faktoren, sie ist besser bei Frauen, bei Nichtrauchern, bei Adenokarzinomen und bei Patienten asiatischer Herkunft.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass es nicht die Zielgenauigkeit der Waffen allein sein kann, die über den Ausgang eines Krieges entscheidet. Unsere Aufgabe ist es herauszufinden, welche Therapien bei welchen Tumoren in welchem Mass welchen Patienten helfen können. Die Aufgabe ist komplex und schwierig, aber die jahrelange molekulare Erforschung der Krebsentwicklung zeigt neuerdings therapeutische Erfolge. Die Therapie kann verbessert werden, nicht nur dank neuen Medikamenten, sondern auch durch deren gezielteren und selektiveren Einsatz mit genaueren Analysen der molekularen Zielstrukturen des Tumors.

Der Schuss des Jahres: Trastuzumab adjuvant

Der wohl bedeutsamste Fortschritt in der klinischen Anwendung dieser zielgerichteten Therapien im vergangenen Jahr ist der Nachweis, dass die Verwendung von Trastuzumab beim HER2-überexprimierenden Mammakarzinom auch in der adjuvanten Situation von deutlichem therapeutischem Vorteil ist. An der Jahresversammlung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden die ersten Resultate dreier grosser randomisierter Studien bei insgesamt über 8000 Patientinnen vorgestellt, die eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom untersuchten [2, 3]. Die beiden gemeinsam analysierten amerikanischen Studien [2] sowie die internationale «HERA»-Studie [3] wurden im Oktober 2005 im «New England Journal of Medicine» publiziert. Bei allen drei Arbeiten erhielten sämtliche eingeschlossenen Patientinnen eine Standardchemotherapie, der Hälfte (oder zwei Dritteln) von ihnen wurde zusätzlich während 12 bzw. 24 Monaten Trastuzumab verabreicht. Die Ergebnisse der drei Studien sind äusserst eindrücklich und untereinander konsistent. Trotz der noch kurzen Beobachtungszeit (im Durchschnitt 1 bzw. 2 Jahre) zeigte sich bereits eine

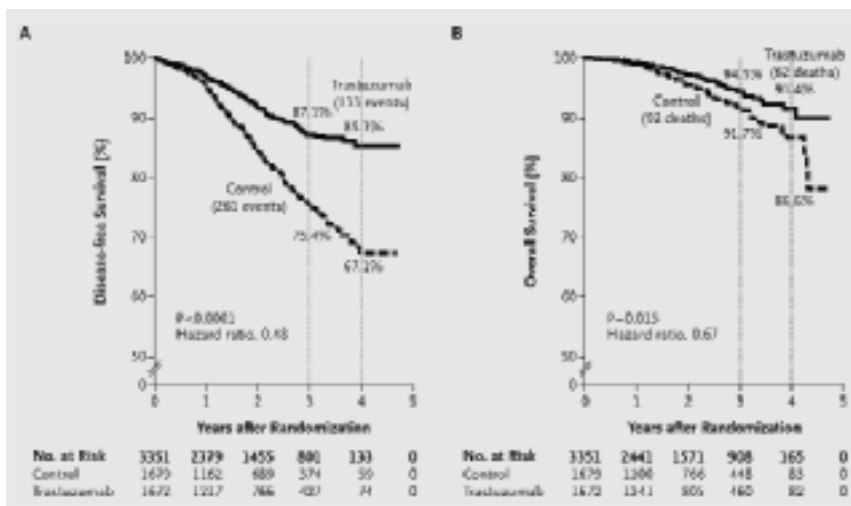


Abbildung 1

Verminderung des Rückfallrisikos und Verbesserung der Überlebensrate mit Trastuzumab (nach Romond et al. [2]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society, Waltham, Mass.).

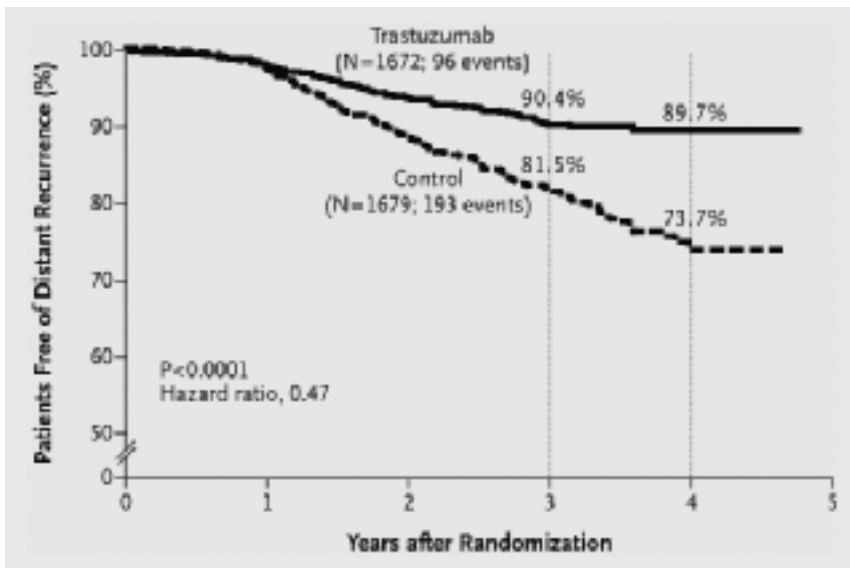


Abbildung 2

Verlängerung der Überlebenszeit ohne Fernmetastasen mit Trastuzumab (nach Romond et al. [2]; Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Massachusetts Medical Society, Waltham, MA).

Verminderung des Rückfallrisikos um etwa 50% sowie eine Verbesserung der Überlebensrate unabhängig vom Tumorstadium (siehe Abb. 1 [2]). Besonders beeindruckend ist die Verlängerung des Überlebens ohne Fernmetastasen, die im Trastuzumabarm nach drei Jahren praktisch stabil bei 90% blieb (siehe Abb. 2 [2]), während es bei Patientinnen, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, zu einem kontinuierlichen weiteren Auftreten von Fernmetastasen kam.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Bernhard C. Pestalozzi
Klinik und Poliklinik für Onkologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
bernhard.pestalozzi@usz.ch

Literatur

- 1 Sledge GW. What is targeted therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1614–5.
- 2 Romond EH, Perez EA, Suman BJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1673–84.

Das Problem der zusätzlichen Kosten ist vorläufig ungelöst. Trastuzumab (Herceptin®) ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung des HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinoms. Die adjuvante Behandlung gilt bisher nicht als Pflichtleistung der Krankenkassen. Eine Menge von 440 mg Herceptin® kostet in der Schweiz 3512 Franken, was der Monatsdosis für eine 55 kg schweren Patientin entspricht. So kann man die Medikamentenkosten für ein Jahr Herceptin® auf 42000 Franken pro (leichtgewichtige) Patientin berechnen. In der Schweiz treten jährlich 3600 neue Fälle von Mammakarzinomen auf. Gut die Hälfte davon sind adjuvant zu behandeln (1800), 25% davon überexprimieren HER2 (450). Wenn man mit einem Drittel Ausfälle rechnet (wegen befürchteter kardialer Nebenwirkungen und höherem Alter), ergibt sich die Zahl von jährlich etwa 300 Frauen, die von einer adjuvanten Therapie mit Herceptin® profitieren könnten. Dies würde Kosten von mindestens 300mal 42000 Franken, also von 12600000 Franken pro Jahr für die ganze Schweiz ergeben. Ein Aufwand, der angesichts der halbierten Rückfallrate und des nachgewiesenen Überlebensvorteils gerechtfertigt scheint. Andererseits könnte der Hersteller, der boomende Pharmariese Roche, bei der Preisgestaltung des adjuvant einzusetzenden Herceptins® ein Zeichen der Solidarität mit den erkrankten Frauen und der prämiengeplagten Bevölkerung setzen. Eine veraltete idealistische Vorstellung: Die Solidarität des glücklichen Shareholders mit dem unglücklichen Kranken.

- 3 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2005;353:1659–72.