

**KLINISCHES BILD**

Lokalisierte und systemische Krebserkrankungen sind bei zahlreichen unspezifischen Beschwerden eine wichtige Differenzialdiagnose. Nicht alle Krebsformen sind bei Diagnosestellung heilbar. Um Patienten die beste Möglichkeit auf Heilung oder bedeutende Lebensverlängerung anzubieten, ist es wichtig, die Erkrankung zum frühestmöglichen Zeitpunkt ihres natürlichen Verlaufes zu diagnostizieren, um eine systemische Ausbreitung zu verzögern oder zu verhindern. Bestimmte Krebsformen, darunter das Mammakarzinom, das Kolonkarzinom und vermutlich auch Lungenkarzinome, lassen sich verhindern, indem asymptomatische Risikopopulationen gescreent werden (Vorsorgeuntersuchungen). Die Vorsorgeuntersuchung ist der früheste Eingriff im Spektrum krebsbezogener Interventionen, die eine potenzielle Heilung ermöglichen (Tab. 103e-1).

**NACHWEIS VON KREBSERKRANKUNGEN**

Der Begriff *Krebs*, wie er hier verwendet wird, ist synonym mit dem Begriff *Tumor*, der aus dem Lateinischen abgeleitet wurde und ursprünglich einfach nur eine nicht näher definierte „Schwellung“ bedeutet. Inzwischen wissen wir, dass eine Schwellung eine häufige körperliche Manifestation eines Tumors ist und durch den gegenüber dem normalen Gewebe erhöhten interstitiellen Flüssigkeitsdruck und die erhöhte Zell- und Stromamasse je Volumen entsteht. Historisch werden Tumoren als *Karzinome* oder „krebsartige“ infiltrierende Tumoren oder als *Sarkome* oder „fleischige Tumoren“ bezeichnet. Leukämien bilden als Krebserkrankungen der blutbildenden Gewebe eine Sonderform. Sie treten oft disseminiert und ohne nachweisbare Tumormassen auf. Neben der lokalisierten Schwellung verursachen Tumoren Funktionsstörungen der von ihnen betroffenen Organe, wie eine Belastungsdyspnoe durch die mit einer Leukämie durch Ersatz der normalen hämatopoetischen Zellen einhergehende Anämie, Husten bei Lungenkarzinomen, Ikterus bei Unterbrechung der Gallenwege oder epileptische Anfälle und neurologische Ausfälle bei Gehirntumoren. Bei Tumoren der Hohlorgane treten zudem häufig Blutungen durch Reduktion von Thrombozyten und inadäquater Hemmung der Blutgerinnung auf. Obwohl somit der Anteil der Patienten mit einem Symptom, bei denen tatsächlich eine Krebserkrankung zugrunde liegt, statistisch gering ist, hat das Übersehen einer Krebserkrankung im Frühstadium für den Betroffenen erhebliche Konsequenzen. Daher sollte immer auch erwogen werden, dass die vorhandenen Symptome und Befunde von einem Tumor verursacht werden können.

Erste Hinweise auf einen Tumor werden objektiv durch eine sorgfältige körperliche Untersuchung gewonnen. Dazu gehören vergrößerte Lymphknoten bei einer Lymphomkrankung oder ein tastbarer Knoten im Mammagewebe oder in anderen Weichgeweben. Ein derartiger Knoten lässt sich auch durch die Bildgebung, wie konventionelles Röntgen, Computertomografie (CT), Ultraschall, Positronen-Emissionstomografie (PET) oder Magnetresonanztomografie (MRT), aufdecken oder bestätigen. Die Sensitivität dieser Verfahren ist sehr unterschiedlich und die Größe des Verdachtsmoments sollte zur ausgewählten Technik im Verhältnis stehen. So ist die Niedrigdosis-Spiral-CT beim Nachweis von Lungenkarzinomen den konventionellen Röntgenaufnahmen überlegen. Eine andere Möglichkeit zum Aufdecken eines Tumors ist die direkte Darstellung des betroffenen Organs mittels Endoskopie.

Sobald sicher ist, dass eine tumoröse Veränderung vorliegt, ist der nächste Schritt die eindeutige Diagnosesicherung. Dazu wird in der Regel eine Biopsie mit nachfolgender pathologischer Untersuchung der Probe durchgeführt. Das zugrunde liegende Prinzip besteht darin, so viel Tumorgewebe zu gewinnen, wie mit vertretbarem Risiko möglich ist, da Tumoren heterogen aufgebaut sein können. Die Pathologen können verbindlichere Diagnosen stellen, wenn ihnen mehr Gewebe zur Verfügung steht. Neben der lichtmikroskopischen Beurteilung eines Tumors bezüglich Wachstumsmuster, Ausmaß der Zellatypie, Invasivität und weiteren morphologischen Kennzeichen, die zur ersten Einordnung hilfreich sind, ist ausreichendes Material auch wertvoll, um genetische Abweichungen und Proteinexpressionsmuster – wie die Hormonrezeptorexpression beim Mammakarzinom – nachweisen zu können, welche Aussagen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung, zur Prognose oder zum wahrscheinlichen Therapieansprechen ermöglichen können. Immer wichtiger für die Auswahl der Behandlungsoptionen wird die Definition „personalisierter“ Informationen über den Tumor des jeweiligen Patienten (Tab. 103e-2).

**DIAGNOSESICHERUNG**

Histologisch ähnliche Tumoren können – wie Untersuchungen mittels Mikroarray-Gen-Chip-Analyse zeigen – sehr unterschiedliche Genexpressionsmuster mit unterschiedlicher Biologie aufweisen und

Histologisch ähnliche Tumoren können – wie Untersuchungen mittels Mikroarray-Gen-Chip-Analyse zeigen – sehr unterschiedliche Genexpressionsmuster mit unterschiedlicher Biologie aufweisen und

**TABELLE 103e-1** Spektrum krebsbezogener Interventionen

Vorsorgeuntersuchung bei einem asymptomatischen Patienten
Erwägen einer Krebserkrankung als Differenzialdiagnose
Körperliche Untersuchung, Bildgebung oder Endoskopie zum Nachweis eines möglichen Tumors
Krebsdiagnose durch Biopsie oder Resektion:
Routine-Histologie
Spezialisierte Histologie: Immunhistochemie
Molekulare Untersuchungen
Zytogenetische Untersuchungen
Krebs-Staging: Ausbreitungsmuster?
Behandlung
Lokalisiert
Systemisch
Beste unterstützende Behandlung (Supportive Care)
Behandlung krankheitsassoziierter Symptome
Behandlung therapiassoziierter Nebenwirkungen
Palliation/Finalphase
Wenn sinnvolle, aktive Krebstherapien nicht möglich oder gewünscht sind

**TABELLE 103e-2** Diagnostische Biopsie: Standard molekularer und weiterer Spezialuntersuchungen

Mammakarzinom: Primärtumor und mögliche Metastasen
Hormonrezeptoren: Östrogen, Gestagen
HER2/neu-Onkoprotein
Lungenkarzinom: Primärtumor und mögliche Metastasen
Bei nicht squamösem, nicht kleinzelligem Karzinom: Mutation des Epidermal Growth Factor Receptor; Genfusion-alk-Onkoprotein
Kolonkarzinom: mögliche Metastasen
Ki-ras-Mutation
Gastrointestinaler Stromatumor
c-kit-Onkoproteinmutation
Melanom
B-raf-Onkoproteinmutation
c-kit-Expression und -Mutation
Leukämie (mononukleäre Zellen im peripheren Blut und/oder Knochenmark)
Zytogenetik
Durchflusszytometrie
Chromosomale Translokationen mit therapeutischer Bedeutung:
Bcr-Abl-Fusionsprotein
t(15,17)
Inversion 16
t(8,21)
Lymphom
Immunhistochemie für CD20, CD30, T-Zell-Marker
Chromosomale Translokationen mit therapeutischer Bedeutung:
t(14,18)
t(8,14)

so auch wichtige Unterschiede im Therapieverhalten zeigen. Für derartige Untersuchungen muss das entnommene Gewebe unter geeigneten Bedingungen verarbeitet werden (z. B. ist die immunologische Proteincharakterisierung an frisch gefrorenem Material meist sicherer durchzuführen als an formalinfixiertem). Daher ist die abgestimmte Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Pathologen und primär betreuendem Arzt wesentlich, um sicherzustellen, dass möglichst viele Informationen aus dem Biopsat gewonnen werden können. Diese Ziele werden am besten durch eine Exzisionsbiopsie erreicht, bei der die gesamte Tumormasse mit einem schmalen Rand normalen Gewebes entnommen wird. Falls keine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden kann, ist die Inzisionsbiopsie Methode der zweiten Wahl. Dabei wird ein Gewebekeil so entnommen, dass er einen Großteil des Tumordurchmessers enthält, um Entnahmefehler zu vermeiden. Da Biopsietechniken, bei denen der Tumor eröffnet wird, die Ausbreitung des Tumors begünstigen, sollte die Biopsie bei bestimmten Diagnosen der Beginn der kurativen chirurgischen Therapie sein. Falls die Diagnose endoskopisch oder durch perkutane Biopsie unter Durchleuchtung oder CT-Kontrolle gesichert werden soll, kann eine *Nadelbiopsie* der Tumormasse notwendig werden, die jedoch beträchtlich weniger Tumorgewebe enthält und die Diagnosestellung damit möglicherweise erschwert. Allerdings liefert dieser Eingriff meist genügend Informationen, um eine definitive chirurgische Operation zu planen. Am wenigsten verlässlich für die Diagnostik von Primärtumoren ist die *Feinnadelaspiration*. Mit dieser Technik gewinnt man üblicherweise nur eine Ansammlung von Zellen. Die Technik ist minimalinvasiv und erlaubt – wenn positiv – im Fall eines metastasierten Stadiums den Beginn einer systemischen Therapie bzw. kann zur Planung komplexer Operationen beitragen. Eine für eine Neoplasie negative Feinnadelaspiration ist kein definitiver Beweis gegen einen Tumor und der Nachweis einer Neoplasie mittels Feinnadelaspiration reicht für die definitive Diagnose bei bislang unbekanntem Tumor nicht aus.

## ■ STAGING

Bei vielen Krebsformen ist die Ermittlung der Tumorausdehnung ein essenzieller Teil des Managements, weil sich daraus ableitet, ob initial eine lokalisierte Behandlung, ein Ansatz mit „kombinierten Modalitäten“ oder eine systemische Behandlung erwogen werden sollte. Radiologische und andere Schnittbildverfahren tragen dazu bei, das klinische Stadium festzulegen. Das pathologische Staging erfordert die histologische Untersuchung von Tumorgewebe. Die axilläre Lymphknotenentnahme beim Mammakarzinom sowie die ausgedehnte Untersuchung von Lymphknoten während der Laparotomie bei Lymphomen, Hodenmalignomen, Kolonkarzinomen und anderen intraabdominalen Malignomen liefert wichtige Informationen für die weitere Behandlungsplanung und bestimmt damit Ausmaß und Art der primären Tumorbehandlung.

Für Tumoren mit einer „primären Lokalisation“ definieren die Staging-Systeme eine T-Komponente, welche die Tumorgöße oder die Invasion lokaler Strukturen durch den Tumor beschreibt. Die N-Komponente beschreibt Anzahl und Art der dem Tumor benachbarten Lymphknotengruppen mit Hinweisen auf Tumorbefall und die M-Komponente gibt an, ob lokale oder Fernmetastasen vorliegen. Anschließend werden die verschiedenen TNM-Komponenten zu Stadien zusammengefasst, abhängig von der anatomischen Lage meistens Stadium I–III oder IV. Die numerischen Stadien spiegeln ein ähnliches Langzeitüberleben der jeweils aufgeführten TNM-Gruppierungen nach stadiengerechter Behandlung wider. Stadium-I-Tumoren sind meistens T1 (klein), N0 oder N1 (keine oder minimale Ausbreitung auf die Lymphknoten) und M0 (keine Metastasen). Diese Tumoren im Frühstadium sprechen auf eine kurative lokale Therapie an. Stadium-IV-Tumoren haben hingegen meist Fernmetastasen gebildet oder sind nicht resektabel in die umgebenden Organe eingedrungen. Sie werden daher in der Regel palliativ behandelt, sofern es sich nicht um Krebserkrankungen mit außergewöhnlich guter Sensitivität gegenüber systemischen Therapien, wie Chemotherapie oder Immuntherapie, handelt. Nicht geeignet ist das TNM-System für Leukämien, weil die Knochenmarkinfiltration niemals lokalisiert auftritt, oder Tumoren des zentralen Nervensystems, bei denen die Histologie des Tumors und der Umfang der anatomisch machbaren Resektion weitaus wichtiger für die Prognose sind.

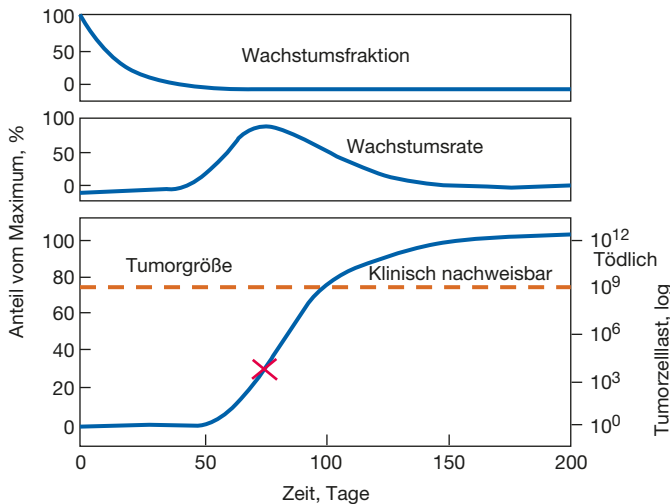
## KREBSTHERAPIE

Das vorrangige Ziel der Malignombehandlung besteht in der Eradikation der Krebserkrankung. Sofern dieses Primärziel nicht erreicht werden kann, verfolgt die Malignombehandlung eine palliative Zielsetzung mit Symptomkontrolle und Aufrechterhaltung der Lebensqualität und gleichzeitigem Bemühen, die Lebenszeit zu verlängern. Das Diktum *primum non nocere* ist nicht notwendigerweise das führende Prinzip der Tumorbehandlung. Sofern Aussicht auf Heilung besteht, kann eine Tumortherapie trotz schwerer, sogar lebensbedrohlicher Toxizitäten vertretbar sein. Jede Malignombehandlung kann Schaden verursachen und möglicherweise toxisch sein, ohne zu nutzen. Der therapeutische Bereich vieler Behandlungsregime ist eng, die meisten werden bis zur Toxizitätsgrenze verabreicht. Umgekehrt hat, wenn Palliation das klinische Ziel darstellt, die Reduktion von Toxizitäten einen besonderen Stellenwert.

Die Behandlungsansätze bei Krebserkrankungen werden in zwei Hauptgruppen unterteilt: lokal und systemisch. Zu den lokalen Therapien gehören Operationen, Strahlentherapie (einschließlich photodynamischer Therapie) und ablativ Ansätze, wie Radiofrequenzablation und Kryochirurgie. Systemische Therapien sind die Chemotherapie (einschließlich hormoneller sowie gegen definierte molekulare Ziele gerichteter Therapien) und die biologische Therapie (einschließlich Immuntherapie). Diese Therapiemodalitäten werden oft in Kombination eingesetzt, und Substanzen einer Kategorie können durch verschiedene Mechanismen wirken. So können in der Malignomtherapie eingesetzte Chemotherapeutika eine Differenzierung induzieren und Antikörper (eine Form der Immuntherapie) können dazu verwendet werden, den Tumor mittels gekoppelter Radionuklide zu bestrahlen. Die *Onkologie*, die Lehre von den bösartigen Neubildungen und den gegen diese gerichteten Therapien, erfordert in ihrer klinischen Umsetzung das konzertierte Zusammenspiel chirurgischer, strahlentherapeutischer und internistischer Disziplinen. Die Behandlung von Patienten mit hämatologischen Neoplasien erfolgt durch den Hämatonkologen oder auch gemeinsam durch Hämatologen und internistische Onkologen.

Malignome verhalten sich in vielfältiger Weise wie Organe, die versuchen, ihr eigenes Wachstum zu regulieren, wobei das Tumorstadium nicht ausreichend limitiert ist. Normale Organe und Tumoren teilen die Eigenschaft, dass ein Teil der Zellen aktiv den Zellzyklus durchläuft und durch die Zellteilung die Basis für das Tumorstadium liefert, und ein anderer Teil ruht. Bei Tumoren sind die sich nicht teilenden Zellen heterogen. Einige sind genetisch zu verändert, um sich noch teilen zu können, und haben gleichzeitig Störungen in ihrem Zelltod-Signaltransduktionsweg, sodass sie überleben, manchen fehlen Nährstoffe und Sauerstoff und andere sind in einer reversiblen Ruhephase und können bei Bedarf in den Proliferationszyklus zurückkehren und expandieren. Stark geschädigte und nährstoffverarmte Zellen werden den Patienten wahrscheinlich nicht töten (Reversible Growth Arrest). Das Problem besteht darin, dass die nur vorübergehend an der zyklischen Proliferation nicht teilnehmenden Zellen den Verlust an physikalisch entfernten oder durch Strahlentherapie und Chemotherapie geschädigten Zellen ersetzen können. Hierzu gehören Tumorstammzellen, deren biologische Eigenschaften gegenwärtig untersucht werden, da aus ihnen Zellen hervorgehen könnten, die den Tumor auslösen oder regenerieren. Sie könnten neue Zielstrukturen für Therapieformen werden, die den Wiedereintritt in den Zellzyklus beeinträchtigen.

Tumorzellen folgen einer Gompertz-Wachstumskurve (**Abb. 103e-1**); dabei ist die Wachstumsfraktion eines Tumors bei kleiner Tumormasse hoch und nimmt bis zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ab, sodass die Wachstumsfraktion bei einer Tumorzellzahl von etwa  $1-5 \times 10^9$  Zellen bei vielen soliden Tumoren etwa 1–4 % beträgt. Vermutlich erreicht der Tumor seine maximale Wachstumsrate bereits, bevor er diagnostiziert wird. Eine andere Erklärung für diese Wachstumsmuster könnte die Fähigkeit der Tumoren liefern, im Bereich von Metastasen zirkulierende Tumorzellen vom Primärtumor oder von anderen Metastasen zu rekrutieren. Eine weitere Schlüsselfunktion kommt dabei den Fähigkeiten des Tumors zu, die Entwicklung eines begünstigenden Mikromilieus durch Angiogenese zu fördern und die Invasion von Basalmembranen und anderen normalen Gewebeschichten durch die Produktion von Proteasen zu ermöglichen (**Kap. 102e**). Bestimmte zelluläre Mechanismen kontrollieren den Eintritt oder Ausstieg von Tumorzellen aus dem Zellzyklus. Wenn ein Tumor nach Chirurgie oder Chemotherapie rezidiert, ist das



**Abbildung 103e-1 Gompertz-Tumorzustand.** Die Wachstumsfraktion des Tumors nimmt exponentiell mit der Zeit ab (oben) und erreicht meist ihren Spitzenwert, bevor er klinisch nachweisbar ist (Mitte). Die Tumorgröße nimmt langsam zu, durchläuft eine exponentielle Phase und verlangsamt sich wieder, sobald der Tumor eine Größe erreicht hat, bei der relativer Nährstoffmangel oder selbst- bzw. wirtsregulatorische Einflüsse zum Tragen kommen. Die maximale Wachstumsrate tritt bei  $1/e$  auf, dem Punkt, an dem der Tumor etwa 37 % seiner maximalen Größe erreicht hat (durch ein X markiert). Tumoren werden ab einer Tumorzelllast von etwa  $10^9$  ( $1 \text{ cm}^3$ ) nachweisbar und töten den Patienten bei einer Tumorzelllast von etwa  $10^{12}$  ( $1 \text{ kg}$ ). Bemühungen, den Tumor zu behandeln und seine Größe zu vermindern, können seine Wachstumsfraktion und Wachstumsrate erhöhen.

Wachstum häufig gesteigert und die Wachstumsfraktion des Tumors erhöht. Ein ähnliches Verhalten kann man bei sich regenerierenden Organen beobachten. So führt eine Leberteilresektion zur Einschlebung von Leberzellen in den Zellzyklus, wodurch das resezierte Lebervolumen ersetzt wird. Analog steigert durch Chemotherapie geschädigtes Knochenmark seine Wachstumsfraktion, um durch Chemotherapie letal geschädigte Zellen zu ersetzen. Maligne Tumoren erkennen allerdings keine Ausbreitungsgrenzen. Die monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS) kann in diesem Sinn als ein Beispiel für ein klonales Neoplasma betrachtet werden, das wegen inhärenter Eigenschaften weiteres Wachstum einstellt, bevor eine letale Tumorzelllast erreicht ist. Ein Teil der Patienten mit dieser Erkrankung entwickelt daraus das zum Tode führende multiple Myelom, doch geschieht dies vermutlich aufgrund des Auftretens von zusätzlichen genetischen Läsionen. Die Aufklärung der Mechanismen, welche diese organartige Verhaltensweise regulieren, könnte einen zusätzlichen Beitrag zur Tumorkontrolle und Malignombehandlung liefern.

**LOKALISIERTE KREBSBEHANDLUNG**

**■ CHIRURGIE**

Die Chirurgie ist die effektivste Maßnahme der Tumorbehandlung. Etwa 40 % aller onkologischen Patienten werden heute durch einen chirurgischen Eingriff geheilt, leider hat ein Großteil der Patienten mit soliden Tumoren (etwa 60 %) bereits ein Krankheitsstadium, das chirurgisch nicht komplett entfernt werden kann. Aber selbst wenn die Erkrankung durch die alleinige Chirurgie nicht heilbar ist, so bedeutet die Tumorentfernung doch oft wesentliche Vorteile für den Patienten, insbesondere bezüglich lokaler Tumorkontrolle und Aufrechterhaltung der Organfunktion, verbessert die Ausgangslage für Folgetherapien und ermöglicht Aussagen zu Tumorausdehnung und Prognose. Die kurative Chirurgie wird üblicherweise so geplant, dass der Tumor komplett mit einem ausreichenden Rand an gesundem Gewebe entfernt wird. Dabei hängt die geforderte Menge des normalen Randgewebes von der Tumorart und der anatomischen Lokalisation ab. Der Tumor soll so wenig wie möglich berührt werden, um eine Tumorzellverschleppung auf dem Lymph- oder Blutweg zu vermeiden. Eine derartige Resektion wird als R0-Resektion bezeichnet. Im Gegensatz dazu sind R1- und R2-Resektionen pathologisch nur ungenau anhand vom mikroskopischen oder makroskopischen Tumornachweis an den Resektionsrändern definiert. Zu derartigen Resektionen kommt es, wenn der Tumor in der Nähe vitaler Strukturen liegt oder erst im Resektat das Ausmaß der Tumorausdehnung erkannt wird. In diesen Fällen sollte nach Möglichkeit eine Reoperation erfol-

gen, um optimale Resektionsränder zu erreichen. Die Ausdehnung des chirurgischen Eingriffes zur lokoregionären Lymphknotenresektion liefert prognostische Informationen und kann in manchen anatomischen Lokalisationen das Überleben verbessern.

Zunehmend werden laparoskopische Techniken zur Exploration abdominalen oder pelviner Primärtumoren eingesetzt. Der Lymphknotenbefall wird anhand der Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens festgelegt. Dabei wird der nächste drainierende Lymphknoten, in den der Primärtumor Zellen absiedeln könnte, intraoperativ nach Einspritzen eines Farbstoffs oder Radioisotops in den Tumor identifiziert und reseziert. Der repräsentative Stellenwert der Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens wird weiterhin in klinischen Studien untersucht. Dieses Vorgehen scheint allerdings verlässliche Informationen zu liefern ohne die Risiken der postoperativen Lymphödem- und Lymphangiomasarkomentwicklung, wie sie mit der Resektion aller regionalen Lymphknoten verbunden ist. Fortschritte in der adjuvanten postoperativen Chemotherapie (systemische Chemotherapie nach kompletter Resektion des Tumors ohne Hinweis auf aktive Metastasen) und Strahlentherapie haben zu einer wesentlichen Reduktion der chirurgischen Operationsausdehnung beigetragen. So ist die Tumoresektion mit Nachbestrahlung beim Mammakarzinom ebenso wirksam wie eine modifizierte radikale Brustamputation. Die extremitätenerhaltende Chirurgie hat gemeinsam mit neoadjuvanter und postoperativer Strahlentherapie und Chemotherapie die primäre radikale Amputation bzw. Exartikulation bei kindlichen Rhabdomyosarkomen und Osteosarkomen abgelöst. Das eingeschränkte chirurgische Vorgehen wird auch angewandt, um Organfunktionen zu erhalten, z. B. bei Larynx- und Blasenkarzinomen. Fortschritte in der chirurgischen Technik haben außerdem dazu beigetragen, mit weniger ausgedehnten Eingriffen eine optimale lokale Tumorkontrolle und Heilung zu erreichen. So kann die Resektionsrandfestlegung seit Einführung des Staplers zur zirkulären Anastomosenherstellung ohne Nachteile für die lokale Tumorkontrolle dichter an den Tumor (bis zu  $< 2 \text{ cm}$ ) gelegt werden, wodurch vielen Patienten, die sonst ein Kolostoma erhalten hätten, die normale Anatomie erhalten blieb.

In manchen Situationen, z. B. bei ausgedehnten Hodentumoren oder Mammakarzinomen im Stadium III, ist die Chirurgie nicht mehr Therapie der Wahl. Nach einer initialen diagnostischen Biopsientnahme werden Chemotherapie und/oder Strahlentherapie (neoadjuvant, präoperativ) eingesetzt, um die Tumorgöße zu reduzieren und subklinische Metastasen zu behandeln, danach wird residuelles Tumorgewebe operativ entfernt. Da die Behandlungsabfolge für den Erfolg wesentlich ist und vom üblichen primärchirurgischen Vorgehen abweichen kann, ist die koordinierte Zusammenarbeit zwischen chirurgischen, strahlentherapeutischen und medizinischen Onkologen wesentlich.

Bei einigen Patienten mit metastasiertem Tumorleiden kann die Chirurgie kurativ sein. So können Patienten mit Lungenmetastasen bei Osteosarkom durch Entfernung der Lungenherde geheilt werden. Patienten mit resektablen Lebermetastasen ohne extrahepatische Krankheitsbeteiligung können nach Metastasenresektion in bis zu 25 % der Fälle langfristig krankheitsfrei überleben. Chirurgische Eingriffe können auch systemische Antitumoreffekte haben. Bei hormonabhängigen Tumoren können Ovariectomie und/oder Adrenalectomie die Östrogenproduktion reduzieren, oder die Orchiectomie kann die Produktion von Androgenen, die bestimmte Mammakarzinome bzw. alle Prostatakarzinome unterhalten, vermindern; beide Eingriffe haben mögliche Effekte auf eine metastasierte Tumorerkrankung. Sofern die Resektion des Primärtumors bei bekannten Metastasen vorgenommen wird, wird bei bestimmten Tumoren häufig eine Wachstumsbeschleunigung der verbliebenen Tumormanifestationen beobachtet. Verantwortlich dafür ist möglicherweise eine vom Primärtumor ausgehende Hemmung der Angiogenese oder tumormassenabhängiger Wachstumsregulatoren.

Bei der Auswahl des Chirurgen bzw. des ausführenden chirurgischen Zentrums müssen die Erfahrung bzw. die jährliche Rate entsprechender Operationen berücksichtigt werden. Für zahlreiche Neoplasien belegten Studien den Zusammenhang zwischen jährlicher Operationsrate und Operationserfolg. Darüber hinaus können in Einzelfällen in Einrichtungen mit spezialisierten Teams – z. B. für komplexe thorakale oder abdominale Eingriffe – Tumoresektionen ermöglicht werden, die in üblichen Institutionen nicht durchführbar sind.



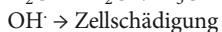
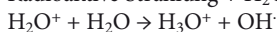
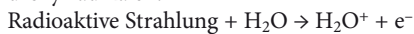
Oft werden Operationen zur Palliation oder Supportive Care von Krebspatienten eingesetzt, ohne dass dadurch die Krebserkrankung geheilt wird. Derartige Eingriffe umfassen das Legen und die Unterhaltung von zentralvenösen, intraarteriellen oder intrakavitären Kathetern, zur diagnostischen Abklärung von Lungeninfiltraten, zur Behandlung von Pleura- und Perikardergüssen sowie Aszites, zur Unterbrechung der Vena cava bei rezidivierenden Lungenembolien, der Stabilisation frakturgefährdeter, gewichtsbelasteter Knochen und zur Behandlung von akuten Blutungskomplikationen. Bypassoperationen im Bereich des Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts oder der Gallenwege bei Obstruktionen können Symptome reduzieren und das Leben verlängern. Chirurgische Eingriffe können anders nicht behandelbare Schmerzen lindern oder Nervenfunktionen wiederherstellen (Myelondekompression). Die Splenektomie bewirkt möglicherweise eine Symptomverbesserung und beseitigt den Hypersplenismus. Intrahepatische oder intrahepatische Therapieansätze hängen von der Platzierung geeigneter Infusionssysteme ab. Schließlich trägt die Chirurgie dazu bei, Behandlungsfolgen (wie Adhäsionen oder Strikturen z. B. nach Strahlentherapie) zu beseitigen. Außerdem sind chirurgische Eingriffe zur Rehabilitation und zur Wiederherstellung von Funktion und Gesundheit sinnvoll. Orthopädische Eingriffe können notwendig sein, um eine optimale Beweglichkeit sicherzustellen. Brustrekonstruktionen haben eine wichtige Bedeutung für die Wahrnehmung einer erfolgreichen Therapie durch die Patientinnen. Plastische und rekonstruktive chirurgische Maßnahmen können die Auswirkungen einer entstellenden Primärbehandlung korrigieren.

Zudem ist die Chirurgie ein wertvolles Instrument zur Prävention von Krebserkrankungen in Hochrisikopopulationen. Die prophylaktische Mastektomie, Kolektomie, Oophorektomie und Thyroidektomie sind Eckpfeiler bei der Prävention genetischer Krebs syndrome. Die Resektion prämaligener Läsionen der Haut und der Cervix uteri sowie von Kolonpolypen verhindert das Fortschreiten zu einem Malignom.

## STRAHLENTHERAPIE

### ■ STRAHLENBIOLOGIE UND -MEDIZIN

Therapeutische Strahlung ist ionisierend und beschädigt alle Gewebe, die sie durchquert. Die Selektivität gegenüber Krebszellen entsteht möglicherweise durch deren ineffektive DNS-Reparaturmechanismen gegenüber subletaler Schädigung. Ionisierende Strahlung verursacht DNS-Brüche und generiert freie Radikale im Zytosol, die Zellmembranen, Proteine oder Organellen schädigen können. Strahlenschädigung ist abhängig von Sauerstoff, hypoxische Zellen sind strahlenresistenter. Die Erhöhung des Sauerstoffgehaltes ist die Grundlage für eine Steigerung der Strahlensensitivität. Sulfhydrylderivate interferieren mit der Entstehung freier Radikale und können so strahlenprotektiv wirken. Röntgenstrahlen und Gammastrahlen sind die am häufigsten verwandten Strahlentherapien in der Krebsbehandlung. Im Gegensatz zu radioaktiven Teilchen handelt es sich in beiden Fällen um elektromagnetische Wellen, die nach Aufnahme in das Gewebe die Ejektion von Elektronen verursachen. Dieser Vorgang wird als *Ionisierung* bezeichnet. Röntgenstrahlen werden durch Linearbeschleuniger generiert, Gammastrahlen durch Spaltung von Kernen in Radioisotope, wie Kobalt und/oder Radium. Diese Wellen enthalten *Photonenenergie*. Immer mehr stehen auch Protonenstrahlen zur Verfügung, die bei bestimmten Tumoren oder Lokalisationen vermutlich eine umschriebene Bestrahlung ermöglichen. Strahleninduzierter Zellschaden ist in diesem Sinne abhängig von der Entstehung von Hydroxylradikalen:



Die Strahlung wird anhand der Strahlenmenge, die der Tumor des Patienten absorbiert hat, quantifiziert, und nicht anhand der vom Gerät erzeugten Strahlung. Die SI-Einheit (SI = International System) für die absorbierte Strahlung ist das Gray (Gy): 1 Gy entspricht 1 J/kg Gewebe; 1 Gy sind 100 centigrays (cGy) absorbierter Dosis. Die historisch verwendete Einheit rad (*radiation absorbed dose*), die in der radiologischen Literatur vorkommt, ist definiert als 100 ergs Energie, die pro Gramm Gewebe absorbiert werden und entsprechen 1 cGy. Die Strahlendosis ist definiert durch die pro Masse Gewebe absorbierte Energie. Sie wird mithilfe von Detektoren auf der Körperoberfläche oder anhand von Strahlungsphantomen, deren Form und Substanz derjenigen des Menschen entspricht und die interne Detektoren ent-

halten, gemessen. Die Eigenschaften, die eine einzelne Zelle mehr sensitiv oder mehr resistent gegenüber den biologischen Wirkungen von Strahlung machen, sind nicht abschließend definiert und beruhen auf DNS-Reparaturproteinen, deren physiologische Funktion im Schutz der DNS vor Schäden durch die Umgebung besteht.

### ■ LOKALISIERTE STRAHLENTHERAPIE

Die Strahlendosis setzt sich aus drei Parametern zusammen: der absorbierten Gesamtdosis, der Anzahl der Bestrahlungen sowie der Bestrahlungszeit. Ein häufiger Fehler entsteht durch die Auslassung der Bestrahlungsfractionen bzw. Bestrahlungsdauer. Dieser Fehler wäre analog der Aussage, dass ein Läufer ein Rennen in 20 Sekunden ohne Kenntnis der Rennstrecke absolviert. In diesem Sinne ist eine korrekte Angabe einer Strahlentherapie, z. B. die Gabe von 4500 cGy, gegeben über 5 Wochen in 180-cGy-Fractionen. Die meisten kurativen Strahlentherapien umfassen die einmal tägliche Gabe von 150- bis 200-cGy-Fractionen an 5 Tagen pro Woche.

Mehrere Parameter beeinflussen die Schädigung des normalen Gewebes und des Tumorgewebes durch Strahlung. So sind hypoxische Zellen relativ strahlenresistent. Ebenso sind sich nicht teilende Zellen resistenter als sich teilende Zellen. Deswegen wird die Strahlentherapie in mehreren Fractionen appliziert, um mehr Tumorzellen, die in den Teilungszyklus eingetreten sind, zu erfassen. Neben diesen biologischen Eigenschaften haben physikalische Parameter eine wesentliche Bedeutung. So wird die Gewebepenetranz durch die Strahlenenergie festgelegt. Orthovoltage-Strahlen (150–400 kV) mit niedriger Energie streuen, wenn sie auf die Körperoberfläche treffen, vergleichbar der Streuung von Lichtstrahlen. Diese Strahlung kann mehr Schaden im anliegenden normalen Gewebe verursachen bzw. weniger Strahlenenergie im Tumorumfang. Demgegenüber hat Niedervoltagestrahlung (> 1 MeV) eine sehr niedrige Streuung. Hierdurch entstehen hautschützende Effekte, eine homogenere Verteilung der Strahlenenergie und eine höhere Verabreichung der Strahlendosis im Tumor oder *Zielvolumen*. Das Gewebe, das von Strahlung durchdrungen wird, nennt sich *Transitvolumen*. Die Maximaldosis im Zielvolumen verursacht häufig Komplikationen im Transitvolumen, während eine Minimaldosis im Zielvolumen zum Risiko des Tumorrezidivs führt. Eine homogene Dosis im Zielvolumen ist eines der Ziele der Strahlentherapie. Grundlage des Gamma Knife und anderer Ansätze zur hoch dosierten Bestrahlung kleiner Volumina unter Schonung des gesunden Gewebes ist die Verwendung von Computern und mehreren Strahlen, die in der Zielläsion zusammentreffen.

Die Strahlentherapie wird in drei Gruppen unterteilt: (1) *Teletherapie*, bei der eine Strahlungsquelle in Entfernung zum Patienten steht, (2) *Brachytherapie*, bei der eine korpuskuläre Strahlung direkt in Tumorgewebe oder in ein den Tumor umgebendes Gewebe appliziert wird, und (3) *systemische Therapie*, bei der Radionukleotide beispielsweise intravenös gegeben werden und zielgerichtet nur den Tumor erreichen. Die Teletherapie mit Röntgenstrahlen oder Gammastrahlung (Photonen) ist die am häufigsten eingesetzte Form der Strahlentherapie. Unter bestimmten Umständen wird Teilchenstrahlung, wie Protonenstrahlen, verwendet. Der Unterschied zwischen Photonen und Protonen besteht in dem Volumen, das die meiste Energie erhält. Die Energieabgabe von Protonen erreicht einen weitaus kleineren Bereich, sodass die Strahlung theoretisch präziser appliziert wird als bei Photonen und umgebende Strukturen weniger stark geschädigt werden. Elektronenstrahlen sind eine Form der Teilchenstrahlung, die im Gegensatz zu Photonen und Protonen kaum in die Gewebe eindringen und zur Behandlung von Hautläsionen verwendet werden. Ungeachtet dieser selteneren Indikationen sind Strahlenformen durch Neutronen, Protonen und negative Mesonen, die wegen der geringeren Sauerstoffabhängigkeit und des höheren linearen Energietransfers zu einem größeren Gewebeschaden führen müssten, bei den meisten Indikationen den Röntgen- und Gammastrahlen nicht überlegen.

Auch manche der zur Krebstherapie verwendeten Substanzen können die Strahlenempfindlichkeit erhöhen. So erhöhen Substanzen, die nach Inkorporation in die DNS deren stereochemische Eigenschaften verändern, wie halogenierte Purimidine oder Cisplatin, die lokale Strahlenwirkung. Gleiches gilt für Hydroxyurea, einen weiteren Hemmstoff der DNS-Synthese. Diese adjuvanten Substanzen sind für die lokale Behandlung bestimmter Tumoren, wie Plattenepithelkarzinomen von Hals und Kopf, Zervixkarzinomen und Rektumkarzinomen, wichtig.

### Toxizität der Strahlentherapie

Obwohl eine Strahlentherapie in der Regel nur lokal begrenzt angewandt wird, kann es zu Auswirkungen auf den gesamten Organismus kommen. Hierzu gehören Müdigkeit, Appetitmangel, Übelkeit und Erbrechen. Diese Effekte werden teilweise von Faktoren wie der Größe des behandelten Körpervolumens, der Fraktionierung und der individuellen Empfindlichkeit beeinflusst. Außerdem setzen verletzte Gewebe Zytokine frei, die durch ihre systemische Wirkung zu derartigen Effekten führen. Knochen ist eines der am wenigsten strahlensensiblen Organsysteme, Effekte zeigen sich hier vor allem bei Kindern durch vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen. Im Gegensatz hierzu sind Hoden, Eierstock und Knochenmark sehr strahlenempfindlich. Knochenmark innerhalb eines Strahlenfeldes wird in aller Regel zerstört. Organe mit geringem Zellersatz, wie Herz, Muskel und Nervengewebe, sind radioresistenter. Innerhalb dieser gering strahlenempfindlichen Organe und Systeme sind die Gefäßendothelien die empfindlichsten Komponenten. Organe mit höheren Zellersatzraten im Rahmen der Gewebemöiostase, wie z. B. das hämatopoetische System und die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts, sind empfindlicher. Akute Nebenwirkungen dort sind Mukositis, Erythem der Haut (bis hin zur Ulzeration in schweren Fällen) und Knochenmarkdepression. Oft gelingt es, diese Nebenwirkungen durch eine Behandlungspause abklingen zu lassen.

Die Spätkomplikationen einer Strahlentherapie können von erheblicher Tragweite sein. Eine Strahlentherapie im HNO-Bereich führt oft zu einer Schilddrüsenunterfunktion. Radiogene Katarakte und Schäden an der Retina können zur Erblindung führen. Die Sekretion der Speicheldrüsen kann zum Erliegen kommen, was zu Karies und Zahnzerfall führen kann. Geruch und Geschmack können verändert werden. Eine Mediastinalbestrahlung kann zu einer erheblichen Erhöhung des Myokardinfarktrisikos führen. Andere vaskuläre Spätwirkungen sind eine chronisch konstriktive Perikarditis, eine Lungenfibrose, eine radiogene Myelopathie mit Querschnittssymptomatik, Strikturen von Hohlorganen und eine radiogene Enteritis. Eine weitere, sehr ernsthafte Spätkomplikation ist die Entstehung von soliden Zweitmalignomen in oder angrenzend an bestrahlte Regionen. Solche Tumoren können in jedem Organ oder Gewebe entstehen. Das Risiko beginnt in der zweiten Dekade nach Therapie und tritt mit einer Rate von etwa 1 % pro Jahr auf. Einige Organe unterscheiden sich ganz erheblich in ihrer Anfälligkeit für radiogen induzierte Malignome. Frauen, die im Alter von weniger als 30 Jahren in Mantelfeldtechnik bestrahlt werden, haben eine um mehr als 30 % erhöhte Inzidenz für Brustkrebs jenseits des 55. Lebensjahres, bei über 30-jährigen Frauen hingegen zeigt sich praktisch kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr. Es gibt keine Daten, welche die Annahme zulassen, dass es eine Schwelendosis gibt, unterhalb derer es zu einer geringeren Rate an Sekundärmalignomen kommt. Hohe Raten an Zweitmalignomen wurden selbst bei Patienten festgestellt, die nur mit weniger als 1000 cGy bestrahlt worden waren.

### ■ ANDERE LOKALISIERTE KREBSTHERAPIEN

Endoskopische Verfahren ermöglichen das Platzieren eines Stents, um mechanische Blockaden zu überwinden und beispielsweise gastrointestinale oder biliäre Obstruktionen palliativ zu behandeln. Die Radiofrequenzablation (RFA) induziert mit fokussierten Mikrowellen einen thermischen Schaden in einem Gewebevolumen. Sie kann beispielsweise zur Kontrolle von Metastasen sinnvoll sein, insbesondere solchen in der Leber, die bei einer ansonsten nicht resektablen Krankheit die biliäre Drainage und damit auch die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Kryochirurgie therapiert Läsionen in bestimmten Bereichen, wie Prostata und Niere, mit extremer Kälte. Sie wird in sehr frühen Stadien eingesetzt, sodass Verfahren mit mehr Nebenwirkungen, wie Chirurgie oder Strahlentherapie, umgangen werden können.

Einige chemische Substanzen, unter anderem Porphyrine und Phthalocyanine, werden selektiv von Tumorzellen angereichert; die zugrunde liegenden Mechanismen hierfür sind noch nicht abschließend verstanden. Werden Zellen, die diese Komponenten angereichert haben, Licht, in der Regel eines Lasers, ausgesetzt, kommt es zur Produktion von freien Radikalen, welche die Zellen abtöten. Hämatoporphyrine und Licht (Phototherapie) werden zunehmend zur Behandlung von Hauttumoren, Ovarialtumoren, Krebserkrankungen der Lunge, des Dickdarms und der Speiseröhre eingesetzt. Die erzielbare Linderung bei der Therapie lokaler Tumorzidive in fort-

geschrittenen Erkrankungsstadien kann manchmal beeindruckend sein und über Monate anhalten.

Zur Kontrolle lokal begrenzter Tumoren werden Infusionen von Chemotherapeutika oder Biologika oder Einbringen strahlender Implantate, wie isotopbeschichteter Glaskugeln, durch Katheter in bestimmte Gefäßbereiche von Leber oder Extremitäten eingesetzt, die in ausgewählten Fällen bei tatsächlich rein begrenzten Tumoren eine prolongierte Kontrolle ermöglichen.

### SYSTEMISCHE KREBSTHERAPIEN

Das Konzept, wonach systemisch applizierte Substanzen gegen Krebserkrankungen wirksam sind, ist historisch aus drei Beobachtungen hervorgegangen. Paul Ehrlich beobachtete im 19. Jahrhundert, dass verschiedene Farbstoffe mit verschiedenen Zellen und Geweben reagieren, und vermutete, dass Komponenten existieren, die als „magische Kugeln“ an Tumoren binden könnten, weil sie für den Tumor affin sind. Eine zweite Beobachtung betraf die toxischen Effekte von bestimmten Senfgasderivaten auf das Knochenmark während des Ersten Weltkriegs, woraus abgeleitet wurde, dass kleinere Dosen dieser Substanzen eventuell zur Behandlung von knochenmarkstämmigen Tumoren geeignet sein könnten. Schließlich wurde beobachtet, dass bestimmte Tumoren auf Hormone reagierende Gewebe bilden, z. B. Mammakarzinome, die nach einer Oophorektomie schrumpfen, sodass eine Antagonisierung der endogenen Substanzen, die das Tumorstadium fördern, möglich sein dürfte. Substanzen, die jedes dieser Ziele erreichen, sind tatsächlich oder theoretisch die Vorgänger der heute zur Krebstherapie eingesetzten Substanzen.

Grundsätzlich existieren 4 unterschiedliche Arten von medikamentösen antineoplastischen Substanzen. *Konventionelle chemotherapeutische Agenzien* entstanden aus der empirischen Beobachtung, dass diese „Small Molecules“, die im Allgemeinen ein Molekulargewicht von weniger als 1500 Da haben, erfolgreiche Remissionsraten im Tiermodell erbringen. Diese Substanzen richten sich im Allgemeinen gegen die DNS-Struktur im Zellzyklus. Der Begriff *zielgerichtete Substanzen* (Targeted Agents) bezieht sich auf kleine Moleküle oder sogenannte Biologicals, die entwickelt wurden, um mit definierten molekularen Zielstrukturen zu interagieren, die für die Entwicklung oder Aufrechterhaltung der malignen Zelle erforderlich sind. Wie in [Kapitel 102e](#) beschrieben, verfügen Tumoren über aktivierte biochemische Signaltransduktionswege, die zur unkontrollierten Proliferation durch Aktivierung von onkogenen Produkten, zum Verlust von Zellzyklusinhibitoren oder zur Zellregulation führen. Gleichzeitig kann es auf diese Weise zur unbeschränkten Chromosomenreplikation kommen bzw. zur Metastasierung sowie zur Unfähigkeit des Immunsystems, diese Zellen zu erkennen. Diese zielgerichteten Therapieformen interagieren mit der spezifischen Biologie der jeweiligen Krebszelle. Die *Hormontherapie* ist im Prinzip die erste Form der zielgerichteten Therapie und interagiert mit endokrinologischen Signaltransduktionswegen als Basis eines Therapieansatzes, z. B. bei Mamma-, Prostata-, Uterus- und Ovarialkarzinom. Zu den *biologischen Therapien* gehören Makromoleküle mit einer definierten zellulären Zielstruktur, wie Zellrezeptoren, die das Wachstum von Tumorzellen regulieren können oder eine Immunreaktion des Wirts mit Abtöten der Tumorzellen auslösen können. Somit gehören nicht nur Antikörper zu den biologischen Therapien, sondern auch Zytokine und Gentherapien.

### ■ KREBS-CHEMOTHERAPIE

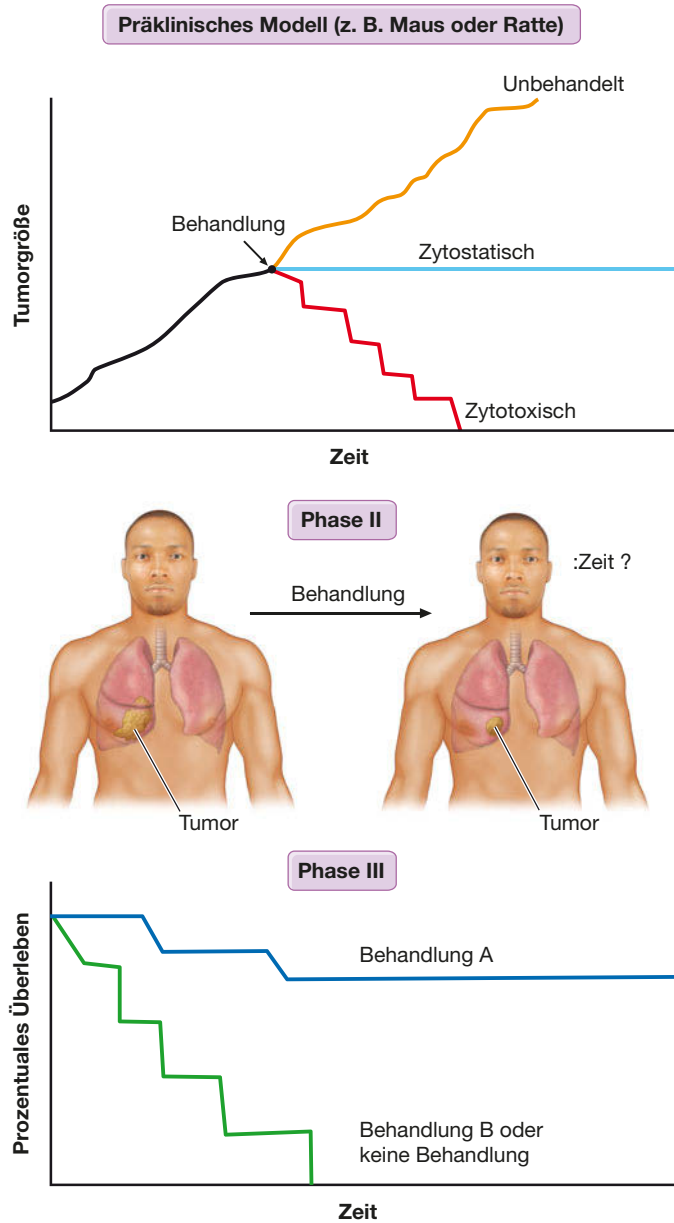
#### Grundlagen

Der Nutzen aller Medikamente hängt von dem Verhältnis des therapeutischen Effektes (tumorbezogene Toxizität) zu unerwünschten toxischen Erscheinungen (patientenbezogene Toxizität) ab. Der *therapeutische Index* beschreibt den Abstand zwischen toxischen und therapeutischen Dosen. Wirklich wirksame Medikamente haben große therapeutische Indices, insbesondere, wenn das Ziel der Medikamentenwirkung im kranken Gewebe, aber nicht im Normalgewebe exprimiert ist. Klassischerweise hängt die selektive Toxizität eines Medikamentes für ein bestimmtes Gewebe oder einen Zelltyp von der Expression der Zielstruktur des Medikamentes in den „sensitiven“ Zellen ab oder entsteht durch die Akkumulation der Substanz in oder ihre Elimination aus einem Kompartiment, indem sie stärker toxisch wirkt. Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden konventionellen Chemotherapeutika haben die ungünstige Eigenschaft, dass ihre Zielstrukturen sowohl in normalem als auch in Tumorgewebe vorhanden sind, und haben daher meistens relativ enge therapeutische Indices.



**Abbildung 103e-2** zeigt die Schritte bei der Entwicklung neuer Medikamente zur Krebstherapie. Substanzen zur Krebsbehandlung wurden in der Vergangenheit empirisch gefunden, indem deren antiproliferative Effekte gegenüber tierischen oder humanen Tumoren in Nagetier-Modellsystemen oder durch Inhibition des Tumorzellwachstums in Kultur gemessen wurden. Die optimale Verabreichungsform wird in weiteren vorklinischen Tierversuchen festgelegt, ebenso wie die optimale Art und zeitliche Abfolge der Medikamentenapplikation. Sicherheitsuntersuchungen an zwei Tierarten mit ähnlichem Applikationsmodus führen zur Ausgangsdosis einer Phase-I-Studie (Dosisfindungsstudie), die in der Regel an Patienten mit Krebserkrankungen, bei denen die (bereits zugelassenen) Standardverfahren ausgereizt sind, durchgeführt werden. Diese Dosis leitet sich üblicherweise aus einem Sechstel bis einem Zehntel der Dosis her, die bei der empfindlicheren Tierart eine unproblematisch reversible Toxizität hervorgerufen hatte. Davon ausgehend werden während der humanen Phase-I-Studie steigende Dosen des Medikamentes appliziert, bis hier reversible Toxizitäten auftreten. Die dosislimitierende Toxizität (DLT) definiert die Nebenwirkung, die in der klinischen Anwendung dosislimitierend ist, und führt zur Festlegung einer niedrigeren Medikamentendosis, deren Überschreiten klinisch nicht vertretbar erscheint und als maximal tolerierbare Dosis (MTD) bezeichnet wird. Das Auftreten von Toxizitäten wird möglichst mit Medikamenten-Plasmaspiegeln in Beziehung gesetzt. Üblicherweise wird in Phase-II-Studien die MTD oder eine Dosierung unmittelbar unter der MTD eingesetzt. Dabei wird eine festgelegte Dosis bei einer vergleichsweise homogenen Patientengruppe eingesetzt, um die Toxizität weiter zu untersuchen und die prinzipielle Wirksamkeit des Medikamentes, meist im Sinne der Remissionsinduktion, zu untersuchen. In Phase-III-Studien wird die Verbesserung des Gesamtüberlebens oder der Zeit bis zur Krankheitsprogression durch die neue Substanz im Vergleich zu einer geeigneten Kontrollpopulation, die eine akzeptable „Standardbehandlung“ erhält, ermittelt. Ein gutes Ergebnis der Phase-III-Studie ist die Grundlage für einen offiziellen Antrag auf Marktzulassung als sicheres Medikament mit klinischer Wirksamkeit.

Die Responderate ist der am raschesten verfügbare Indikator für eine Wirksamkeit. Klinische Brauchbarkeit einer Therapie setzt allerdings voraus, dass sich das erzielte Ansprechen auch in einen klinischen Gewinn übersetzt. Dies kann dadurch belegt werden, dass sich die Ansprechraten günstig auf das Gesamtüberleben (Overall Survival) oder zumindest auf eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit („Time to Progression“) auswirkt. Karnofsky bemühte sich als einer der Ersten, den Nutzen eines Chemotherapeutikums durch sorgfältige Quantifizierung seiner Effekte auf die Tumormasse zu evaluieren und damit objektive Grundlagen für die weitere Behandlung eines Patienten oder für die weitere klinische Entwicklung eines Arzneimittels zu schaffen. Eine partielle Remission (PR) ist danach definiert als eine Verkleinerung um mindestens 50 % der zweidimensionalen Tumormasse, eine komplette Remission (CR) beschreibt das Verschwinden des gesamten Tumors. Die Progredienz der Erkrankung (PD) wird definiert als Tumorvergrößerung um mehr als 25 % des Ausgangswertes bzw. der maximal erreichten Tumorverkleinerung, und eine stabile Erkrankung (SD) wird angenommen, wenn weder eine PD noch eine (partielle) Remission erreicht wurde. Vor kurzem vorgeschlagene, auf eindimensionaler Messung basierende Evaluationssysteme, wie der RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) versuchen gleichermaßen, die Aktivität eingesetzter Substanzen durch Beurteilung ihrer Wirksamkeit für den Patienten zu objektivieren. Üblicherweise wird eine Substanz als „aktiv“ eingestuft, wenn sie partielle Remissionsraten von mindestens 20–25 % erreicht und dabei allenfalls reversible, nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen auslöst. Dies kann Voraussetzung für die Durchführung einer Phase-III-Studie sein, bei der die Wirksamkeit des neuen Arzneimittels mit der Standardtherapie oder bei Fehlen einer Standardtherapie mit „Best Supportive Care“ (ohne spezifische tumorwirksame Therapie) verglichen wird. Des Weiteren werden Anstrengungen unternommen, die Wirkungen der Chemotherapie auf die Lebensqualität (Quality of Life) zu quantifizieren. Zur Beurteilung der Toxizität in Chemotherapiestudien wurde ein System entwickelt, bei dem Grad-I-Toxizitäten keiner Behandlung bedürfen, Grad-II-Toxizitäten häufig einer symptomatischen Behandlung bedürfen, aber nicht lebensbedrohlich sind, während Grad-III-Toxizitäten ohne spezifische Behandlung potenziell lebensbedrohlich und Grad-IV-Toxizitäten akut lebensbedrohend sind. Grad-V-Toxizitäten ziehen den Tod des Patienten nach sich.



**Abbildung 103e-2** Entdeckung und Entwicklung von Krebstherapeutika. Bei präklinischer Wirkung (oben) im Krebstiermodell wird die Substanz zum Kandidaten für Phase-I-Studien am Menschen zur Ermittlung der korrekten Dosis und etwaiger Antitumoreffekte. Anschließend erfolgen Phase-II-Studien mit bestimmten Krebsformen mit rigoroser Quantifizierung der Antitumoreffekte (Mitte). In Phase-III-Studien schließlich zeigt sich, ob die Antitumoreffekte denen der Standardtherapie überlegen sind (unten).

Die Entwicklung zielgerichteter Therapieformen kann von dem klassischen Weg der klinischen Erprobung abweichen. Während unverändert Phase-I- bis -III-Studien erforderlich sind, sollte aufgrund der spezifischen molekularen Analyse humaner Tumoren Zielstrukturen von zielgerichteten Therapien eine sorgfältige Patientenauswahl für alle Studienphasen getroffen werden, basierend auf histologischen bzw. molekularen Voruntersuchungen. Diese Patienten sprechen eventuell günstiger auf die Behandlung an. Des Weiteren sollte angestrebt werden, im Rahmen klinischer Studien das Wirkungsprinzip der zugrunde liegenden zielgerichteten Therapie auf experimenteller Ebene zu bestätigen (pharmakodynamische Studie). Im Idealfall ist die erforderliche Plasmakonzentration zur Interaktion mit der spezifischen Zielstruktur bekannt, sodass Dosisesskalationsstudien zur Bestimmung der MTD nicht erforderlich sein müssen. Demgegenüber besteht jedoch die Notwendigkeit, die zugrunde liegenden Mechanismen von Toxizitäten zu erkennen. Somit erhält die Ermittlung der optimalen biologischen Dosis einen zunehmend zentralen Stellenwert im Rahmen von Phase-I- und Phase-II-Studien.

Im Allgemeinen können alle medikamentösen antineoplastischen Therapien, wie konventionelle Chemotherapien, zielgerichtete Substanzen, Hormontherapien und sogenannte Biologicals, zwei therapeutische Ziele erreichen. Zum einen können sie den Tumorzelltod herbeiführen, der zur Größenreduktion der jeweiligen Neoplasie führt

und mit einer Verbesserung des Überlebens des Patienten einhergeht, oder sie können die Zeit bis zum Krankheitsprogress verlängern. Ein zusätzliches Potenzial kann in der Induktion von Krebszellen zur Differenzierung oder einem Ruhestadium bestehen, das zum Verlust des replikativen Potenzials bzw. zum Wiederauftreten eines normalen zellulären Phänotyps führen kann. Insbesondere in der Gruppe der Leukämien scheint die Blockade der Zelldifferenzierung von zentraler pathogenetischer Bedeutung zu sein.

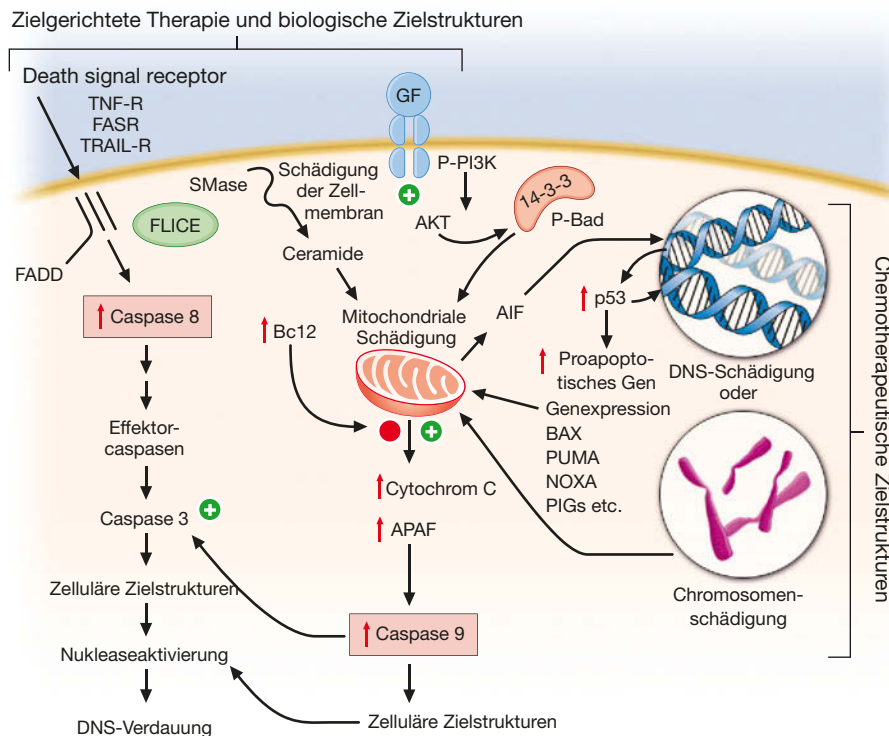
Der Zelltod ist ein sorgfältig regulierter Prozess. Unter *Nekrose* versteht man den Zelltod, der z. B. durch physikalische Schädigung eintreten kann und durch Zellmembranschädigung und Zunahme des Zellvolumens gekennzeichnet ist. Der Begriff *Apoptose*, oder programmierter Zelltod, bezieht sich auf einen komplexen Prozess der zellulären Antwort auf bestimmte Stimuli. Dieser Prozess ähnelt dem notwendigen Zelltod im Rahmen der physiologischen Homöostase. Die Apoptose ist gekennzeichnet durch Kernchromatinkondensierung und die Entstehung sogenannter *Apoptotic Bodies* sowie Verkleinerung des Zellvolumens und in lebenden Organismen durch Phagozytose des umgebenden Stromas ohne begleitenden Entzündungsprozess. Dieser Vorgang wird entweder durch Signaltransduktionssysteme reguliert, die bei einer kritischen Zellschädigung aktiviert werden, oder als Antwort auf die Aktivierung spezifischer Oberflächenrezeptoren, die Zelltodsignale vermitteln, wie es bei der embryonalen Entwicklung und bei der normalen Funktion der Immunzellen der Fall ist. Die Modulation der Apoptose durch die Manipulation von Signaltransduktionswegen ist zur Grundlage für das Verständnis von medikamentösen Wirkungsmechanismen bzw. der Entwicklung neuer Therapien geworden. *Autophagie* ist eine Zellreaktion auf Verletzungen, bei der die Zelle initial nicht abstirbt, sondern sich selbst so katabolisiert, dass sie eventuell ihre Teilungsfähigkeit verliert. Im Allgemeinen führen antineoplastische Therapien zur Interaktion mit Zielstrukturen, die eine Kaskade von nachfolgenden Signalen auslösen können. Diese Signale führen schließlich durch das Anschalten einer sogenannten Exekutionsphase zum Zelltod, bei der unterschied-

liche Proteasen, Nukleasen und endogene Regulatoren des Zelltodsignalweges aktiviert werden (Abb. 103e-3).

Zielgerichtete Substanzen unterscheiden sich von chemotherapeutischen Agenzien durch ihre Fähigkeit, spezifische Signaltransduktionswege zu beeinflussen. So führt die Aktivität des p210<sup>bcr-abl</sup>-Fusionsproteins zum typischen Phänotyp der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Ein weiteres Beispiel ist die gesteigerte Proliferation bestimmter Mammakarzinomzellen durch Stimulation von HER-2/neu. Bei diesen Malignomen geht man von einer Abhängigkeit von tumorspezifischen molekularen Zielstrukturen aus, die zur Aktivierung spezifischer Signaltransduktionswege führen und ohne die das Tumorstadium nicht möglich ist. Auf diesem Wege exekutieren zielgerichtete Substanzen die Apoptose, ohne tatsächlich zu molekularen Läsionen, wie direkter DNS-Schädigung oder veränderter Membranfunktion, zu führen.

Während apoptotische Mechanismen bei der Regulation von Zellproliferation und dem Verhalten von Tumorzellen auf In-vitro-Ebene gut untersucht sind, bleibt unklar, inwieweit diese zellulären Mechanismen auch in vivo von Bedeutung sind. Wegweisend ist jedoch, dass bereits eine veränderte Expression von apoptoseregulierenden Molekülen mit dem klinischen Ansprechen korrelieren, wie die bcl-2-Überexpression in bestimmten Non-Hodgkin-Lymphomen oder die Expression von bax bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Ein besseres Verständnis des Zusammenspiels der unterschiedlichen Mechanismen, die am Zelltod und am Überleben von Zellen mitwirken, ist erforderlich.

Chemotherapeutika können zur Behandlung aktiver, klinisch manifester Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Gelegentlich ist das Ziel die Heilung der Krebserkrankung, also die Elimination aller klinischen und pathologischen Nachweise für die Krebserkrankung und die Wiederherstellung einer Lebenserwartung des Patienten, die derjenigen der Allgemeinbevölkerung entspricht. In **Tablelle 103e-3A** sind unter A die Tumoren aufgelistet, die durch konventionelle Chemotherapeutika im disseminierten oder metastasierten Stadium geheilt werden können. Falls ein Tumor auf eine Region beschränkt ist,



**Abbildung 103e-3 Signaltransduktionswege mit Zelltodinteraktion.** Zelltod durch Mechanismen der Apoptose erfordert die Aktivierung bestimmter Signaltransduktionswege. Im Anschluss an die Unterbrechung von Wachstumssignalen oder Aktivierung von Zelltodsignalen (z. B. Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor, TNF-R) kommt es zur Aktivierung von im „Upstream“ gelegenen Cysteinasepartylproteasen (Caspasen), die direkt zytoplasmatische und nukleäre Proteine verdauen und auf diesem Wege „Downstream“ gelegene Caspasen aktivieren, die nachfolgend zur charakteristischen DNS-Fragmentierung, einem typischen Merkmal der Apoptose, führen. Chemotherapien, die DNS-Läsionen setzen oder die die mitotische Spindelfunktion beeinträchtigen, scheinen durch mitochondriale Schädigung aktivierenden Einfluss auf diese Prozesse zu nehmen. Dies geschieht möglicherweise durch Aktivierung transkriptioneller Gene, deren Genprodukte modulierend auf freie Radikale wirken. Zusätzlich kommt es durch Membranschäden zur Aktivierung von Sphingomyelinasen, die zur Produktion von Ceramiden führt und somit zur Aktivierung mitochondrialer Prozesse. Das antiapoptische bcl-2-Protein attenuiert die mitochondriale Toxizität, während proapoptische Signale wie bax die Wirkung von bcl-2 antagonisieren. Eine mitochondriale Schädigung hat die Freisetzung von Cytochrom C und von apoptoseaktivierendem Faktor (Apoptosis-activating Factor, APAF) zur Folge, der direkt zur Stimulierung von Caspase 9 und der konsekutiven Aktivierung weiterer „Downstream“ gelegener Caspasen durch proteolytische Aktivierung führt. Der apoptoseinduzierende Faktor (Apoptosis-inducing Factor, AIF) wird ebenfalls aus den Mitochondrien freigesetzt und kann nach Übertritt in den Nucleus an DNS binden und zusätzlich freie Radikale generieren, die weitere DNS-Schäden verursachen. Das bad-Protein ist ein weiterer proapoptischer Stimulus, der mit bcl-2 heterodimerisieren kann. Dieser Vorgang kann durch das Adapterprotein 14-3-3 verzögert werden.

wird man ein chirurgisches oder primär strahlentherapeutisches Vorgehen in Erwägung ziehen, da diese Therapiemodalitäten eine lokale Kuration erhoffen lassen. Nach Versagen dieser Therapiemodalitäten oder als Teil eines multimodalen Therapieansatzes in der Primärbehandlung wird die Chemotherapie zur Behandlung eines lokalisierten Tumors eingesetzt. So dient die Chemotherapie zusammen mit der Strahlentherapie dem Organerhalt, wie bei Karzinomen des Larynx und anderen Tumoren der oberen Luftwege. Ein weiteres Ziel der Chemotherapeutika ist die Verstärkung der Strahlentherapie, z. B. im Rahmen der Bestrahlung von Karzinomen der Lunge oder der Zervix (**Tabelle 103e-3, B**). Daneben kann die Chemotherapie *adjuvant* nach vollständiger Elimination der klinisch fassbaren Tumormasse durch Chirurgie (**Tabelle 103e-3, C**) oder Strahlentherapie eingesetzt werden. Diese Form von Chemotherapie kann Heilungsanspruch gegenüber Malignomen der Brust und des Kolorektems haben und gilt der Vernichtung von klinisch inapparentem Tumormaterial, das bereits gestreut vorliegen könnte. Wie bereits dargestellt, weisen kleine Tumoren häufig hohe Wachstumsfraktionen auf und sind daher intrinsisch empfänglicher für antiproliferative Therapeutika. Als neoadjuvante Chemotherapie wird die Chemotherapie vor der Operation oder Strahlentherapie eines lokalen Tumors bezeichnet, mit welcher der Effekt der Lokaltherapie verstärkt werden soll.

Eine konventionell dosierte Chemotherapie verursacht meistens reversible akute Nebenwirkungen, die häufig aus einer transienten Myelosuppression mit oder ohne gastrointestinale Toxizität (Nausea, Emesis) bestehen und einfach zu behandeln sind. Hoch dosierte Chemotherapieregime werden aufgrund der Beobachtung, dass für viele Chemotherapeutika eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, und der davon abgeleiteten Erwartung eingesetzt, dass höhere Dosen zu merklich verbesserten Therapieergebnissen führen. Dies geschieht zulasten potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen, die üblicherweise intensive, supportive Therapieformen in Verbindung mit der Gabe von Knochenmark- oder Stammzellen des Patienten (*autolog*) oder von histokompatiblen Spendern (*allogen*) oder pharmakologische Rettungsstrategien zur Reparatur der Auswirkungen einer hoch dosierten Chemotherapie auf die normalen Gewebe notwendig machen. Zweifelsfrei haben Hochdosistherapieregime in bestimmten Zusammenhängen ein zusätzliches Heilungspotenzial (**Tabelle 103e-3, D**).

Falls keine dauerhafte Heilung möglich ist, kann die Chemotherapie auch mit dem Ziel durchgeführt werden, die Lebenszeit der Patienten zu verlängern oder einzelne Auswirkungen des Tumors auf den Patienten zu vermindern. In diesem Fall liegt ihr Wert in der verbesserten Linderung von Symptomen, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer relevanten Kontrollpopulation ohne Chemotherapie, der Behandlungsvorteil muss in klinischen Studien erwiesen sein. Derartige klinische Studien sind die Grundlage für eine behördliche Zulassung von Krebsmedikamenten als sichere und effektive Therapieoption und zugleich Maßstab für einen evidenzbasierten Einsatz von Chemotherapeutika. Häufige Tumoren, bei denen ein wesentliches Ziel der Behandlung in dieser Form der Palliation besteht, sind in **Tabelle 103e-3** unter *E* aufgeführt.

Meist treten tumorbedingte Symptome auf, wie Schmerzen, Gewichtsverlust oder durch lokales Verdrängen von normalen Strukturen ausgelöste Beschwerden. Patienten, die mit palliativer Zielsetzung behandelt werden, sollten über ihre Diagnose und die begrenzte Möglichkeit der vorgeschlagenen Behandlung aufgeklärt werden, Zugang zu entsprechenden Betreuungseinrichtungen haben sowie einen ausreichenden Allgemeinzustand („Performance-Status“) gemäß des Karnofsky-Index (siehe **Tab. 99-4**) oder des von der Eastern Cooperative Oncology-Group (ECOG) entwickelten Systems aufweisen (siehe **Tab. 99-5**). Der ECOG-Performance-Status 0 (PS0) beschreibt Patienten ohne tumorbedingte Symptome; PS1-Patienten sind mobil, aber nicht stark körperlich belastbar, PS2-Patienten sind mobil, aber arbeitsunfähig und sind mehr als 50 % des Tages nicht bettlägerig, PS3-Patienten können sich begrenzt selbst versorgen und sind < 50 % des Tages nicht bettlägerig und PS4-Patienten sind vollständig immobil in Bett oder Stuhl. Üblicherweise werden nur PS0- bis PS2-Patienten als geeignet für eine palliative (nicht kurative) chemotherapeutische Behandlung betrachtet. Bei einem kurativen Therapieansatz werden auch Patienten mit schlechterem Performance-Status behandelt, doch ist ihre Prognose dann schlechter als die von Patienten mit besserem Performance-Status, die mit der gleichen Therapie behandelt werden.

**TABELLE 103e-3** Behandelbarkeit von Malignomen durch Chemotherapie

**A. Erkrankungen mit fortgeschrittenem Tumorstadium, bei denen Heilung möglich ist**

- Akute lymphatische und akute myeloische Leukämie (Erwachsene/Kinder)
- Hodgkin-Lymphom (Erwachsene/Kinder)
- Lymphome (Erwachsene/Kinder)
- Keimzelmalignome
  - Embryonales Karzinom
  - Teratokarzinom
  - Seminom und Dysgerminom
  - Chorionkarzinom
  - Trophoblastentumoren der Schwangerschaft
- Pädiatrische Malignome
  - Wilms-Tumor
  - Embryonales Rhabdomyosarkom
  - Ewing-Sarkom
  - Peripheres Neuroepitheliom
  - Neuroblastom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ovarialkarzinom

**B. Fortgeschrittene Malignome, die durch Chemotherapie und Strahlentherapie geheilt werden können**

- Plattenepithelkarzinom (Kopf und Hals)
- Plattenepithelkarzinom (Anus)
- Mammakarzinom
- Zervixkarzinom
- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium III)
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom

**C. Malignome, die durch adjuvante Chemotherapie geheilt werden können**

- Mammakarzinom
- Kolorektales Karzinom<sup>a</sup>
- Osteosarkom
- Weichteilsarkom

**D. Malignome, die durch Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Rescue geheilt werden können**

- Akute Leukämien im Rezidiv
- Rezidierte maligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Rezidierte Hodgkin-Lymphome
- Chronische myeloische Leukämie
- Plasmozytom

**E. Malignome, die durch Chemotherapie sinnvoll behandelt, aber nicht geheilt werden können**

- Blasenkarzinom
- Chronische myeloische Leukämie
- Haarzell-Leukämie
- Chronische lymphatische Leukämie
- Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (bestimmte Formen)
- Plasmozytom
- Magenkarzinom
- Zervixkarzinom
- Endometriumkarzinom
- Weichteilsarkom
- Kopf-Hals-Tumoren
- Nebennierenrindencarzinom
- Inselzellkarzinom
- Mammakarzinom
- Kolorektales Karzinom
- Nierenzellkarzinom

**F. Malignome, die in fortgeschrittenen Stadien unbefriedigend auf Chemotherapie ansprechen**

- Pankreaskarzinom
- Gallenwegskarzinom
- Nierenzellkarzinom
- Schilddrüsenkarzinom
- Vulvakarzinom
- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Prostatakarzinom
- Melanom (Unterformen)
- Hepatozelluläres Karzinom
- Speicheldrüsenkarzinom

<sup>a</sup> Strahlentherapie umfasst auch das Rektum.



Im Hinblick auf die in einigen Fällen limitierte Prognose bzw. die eingeschränkten Erfolgsaussichten der Chemotherapie besteht ein wichtiges Element der Beziehung zwischen Arzt und Patient bzw. Angehörigen darin, zum richtigen Zeitpunkt im natürlichen Verlauf der meisten metastasierten Krebserkrankungen, auf die Möglichkeiten von palliativen Einrichtungen bzw. Hospizen hinzuweisen und somit die Aufmerksamkeit auf die Symptomerleichterung bzw. psychologische und ggf. spirituelle Unterstützung zu lenken (**Kap. 10 und 99**). In diesem Sinne bekommt die Optimierung der Lebensqualität einen höheren Stellenwert als der Versuch der Lebensverlängerung. Gelegentlich stellen Patienten in Krankheitsstadien mit lebensbedrohlicher Prognose hoffnungslose Erwartungen an Therapieformen mit hoher Toxizität, jedoch nur noch geringem therapeutischem Nutzen. In diesen klinischen Situationen erhält das aufklärende Gespräch in Bezug auf palliative Einrichtungen bzw. Hospize im Vergleich zu einer toxischen, infektionsträchtigen Behandlung einen hohen Stellenwert im Arzt-Patient-Verhältnis.

## ■ ANTINEOPLASTISCHE SUBSTANZEN: ÜBERBLICK UND WIRKUNGS-PRINZIPIEN

### Chemotherapeutika zur onkologischen Therapie

**Tabelle 103e-4** führt häufig gebrauchte Zytostatika und klinische Daten zu ihrem Gebrauch, mit besonderer Beachtung der unerwünschten Ereignisse, mit denen der Arzt bei der Behandlung der Patienten konfrontiert werden kann, auf. Die aufgelisteten Substanzen sind in zwei Gruppen zusammengefasst: Arzneimittel mit DNS als Zielstruktur und Arzneimittel, welche die Mikrotubulusbildung stören.

**Direkt mit der DNS interagierende Medikamente** Die DNS-Replikation erfolgt während der Synthese oder S-Phase des Zellzyklus, wobei die Chromosomensegregation in der M-Phase (Mitose) stattfindet. Die G<sub>1</sub>- und G<sub>2</sub>-Phasen („Gap Phases“) gehen der S- bzw. der M-Phase voraus. Klassische Chemotherapeutika sind in phasenunspezifische, in jeder Zellzyklusphase aktive, und phasenspezifische Substanzen unterteilt. Sobald diese Substanzen ihre Wirkung erzielt haben, erreicht der Zellzyklus kritische Zeitpunkte, an denen die Zelle entweder Reparaturmechanismen aktivieren kann oder es zur Initiierung der Apoptose kommt.

Alkylanzien gehören zu den phasenunspezifischen Chemotherapeutika. Sie zerfallen spontan oder nach Metabolismus in normalen Organen oder Tumorzellen zu reaktiven Verbindungen, die an DNS-Basen binden. Dies führt zur Quervernetzung von DNS-Strängen oder zu DNS-Strangbrüchen als Ergebnis von Reparaturanstrengungen. Quervernetzte DNS oder DNS-Strangbrüche machen die normale Replikation und Zellteilung unmöglich. Darüber hinaus sind diese Defekte wirksame Aktivatoren der Zellzykluskontrollpunkte und von Signalwegen, welche die Apoptose induzieren können. Die Alkylanzien haben ähnliche Toxizitäten, insbesondere Myelosuppression, Alopezie, Gonadendysfunktion, Mukositis und Lungenfibrose. Sie unterscheiden sich deutlich im Spektrum der weiteren Organtoxizitäten. Allen Substanzen der Klasse ist die Fähigkeit gemein, vor allem nach niedrig dosierter Anwendung über längere Zeiträume, nach vielen Jahren sekundäre Neoplasien, insbesondere Leukämien, auslösen zu können.

Cyclophosphamid ist inaktiv, bis es in der Leber zu 4-Hydroxycyclophosphamid metabolisiert wird, worauf es in die alkylierenden Metaboliten sowie Chloroacetaldehyd und Acrolein zerfällt. Letzteres verursacht eine chemische Zystitis, daher ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese notwendig. Mercaptoethansulfonat (MESNA) inaktiviert die toxischen Metaboliten und kann zur Prophylaxe der Zystitis verabreicht werden. Lebererkrankungen stören die Cyclophosphamidaktivierung. Die Anwendung von Cyclophosphamid kann selten durch eine interstitielle Pneumonie mit konsekutiver Lungenfibrose kompliziert werden. Hohe Dosen, wie sie bei der Konditionierung zur Knochenmarktransplantation benutzt werden, können kardiotoxisch wirken. Ifosfamid, ein Cyclophosphamidanalogen, wird ebenfalls in der Leber aktiviert, allerdings langsamer, und benötigt zwingend eine Komedikation mit MESNA, um Harnblasenschäden zu vermeiden. ZNS-Toxizitäten, wie Somnolenz, Verwirrtheit und Psychosen, können mit der Ifosfamidmedikation verbunden sein. Diese Toxizität ist abhängig von der Dosis und von der Nierenfunktion.

Daneben gibt es mehrere seltener eingesetzte Alkylanzien. Stickstofflost, der Prototyp dieser Klasse, zerfällt rasch in wässriger Lösung und führt zu einem bifunktionalen Kohlenstoffion. Er muss kurz nach

Herstellung rasch intravenös verabreicht werden. Paravasate können symptomatisch durch Infiltration der betroffenen Stelle mit 1/6-molarem Thiosulfat behandelt werden. Auch ohne Paravasat sind aseptische Thrombophlebitiden häufig. Stickstofflost kann topisch als verdünnte Lösung oder Salbe bei kutanem Lymphom appliziert werden und verursacht häufig Hypersensitivitätsreaktionen. Nach intravenöser Applikation ist eine mäßige Übelkeit möglich. Bendamustin ist ein Stickstofflostderivat mit belegter Aktivität bei chronischer lymphatischer Leukämie und bestimmten Lymphomen.

Chlorambucil verursacht dosisabhängig Myelosuppression, Azospermie, Übelkeit und pulmonale Nebenwirkungen. Busulfan kann eine anhaltende Myelosuppression, Alopezie und Lungentoxizität verursachen, zeigt aber wenig Beeinträchtigung der Lymphozytenzahlen; ferner kann es in hohen Dosen die Krampfschwelle senken. Sein Einsatz bei der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie wurde zugunsten von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib verlassen. Es wird aber noch im Rahmen von Konditionierungsregimes zur Knochenmarktransplantation eingesetzt. Melphalan besitzt eine unvorhersehbare orale Bioverfügbarkeit und wird stark an Albumin und  $\alpha_1$ -saurer Glykoprotein gebunden. Es scheint häufiger eine Mukositis zu verursachen.

Nitrosoharnstoffe zerfallen zu Kohlenstoffgruppen übertragenden Metaboliten, die nicht nur ein spezifisches Muster der DNS-Basennahepartoxizitäten zeigen, sondern auch durch kovalente Bindungen Proteine verändern können. Sie zeigen eine relativ verzögerte kumulative und lang andauernde Knochenmarkttoxizität.

Procarbacin wird in der Leber und möglicherweise in Tumorzellen metabolisiert, wobei freie Radikale und alkylierende Metaboliten entstehen. Neben der Myelosuppression verursacht es Schlafstörungen mit Alpträumen und anderen ZNS-Nebenwirkungen und kann eine disulfiramähnliche Alkoholintoleranz erzeugen. Altretamin (vormals Hexamethylenmelanin) und Thiotepa führen ebenfalls zu alkylierenden Metaboliten, obwohl die genaue Art des durch diese Substanzen ausgelösten DNS-Schadens noch nicht ausreichend sicher charakterisiert wurde. Dacarbazin (DTIC) wird in der Leber zum sehr reaktiven Methylazoniumkation metabolisiert. Es verursacht eine nur mäßige Myelosuppression zwischen Tag 21 und 25 nach Applikation, aber ohne antiemetische Begleitmedikation stärkste Nausea an Tag 1. Temozolomid ist dem Dacarbazin strukturell verwandt, wird jedoch erst durch nicht enzymatische Hydrolyse in den Tumoren aktiviert und kann oral verabreicht werden.

Cisplatin verdankt seine zufällige Entdeckung der Beobachtung, dass sich Bakterien in einer Elektrolyselösung mit Platinelektroden nicht vermehren. Nur die *cis*-Diaminkonfiguration hat Antitumorwirkung. Es wird vermutet, dass intrazellulär ein Chlorid durch ein Wassermolekül ersetzt wird. Das resultierende positiv geladene Zwischenprodukt interagiert bifunktional mit DNS und bildet Platin-Basen-Quervernetzungen. Die Cisplatingabe erfordert eine ausreichende Hydratation, teilweise mit forcierter Diurese, um Nierenschäden zu vermeiden. Dennoch wird oft bei wiederholter Anwendung eine Einschränkung der Nierenfunktion und außerdem eine nennenswerte Anämie beobachtet. Häufig wird eine Hypomagnesiämie beobachtet, die zur Hypokalzämie und Tetanie führen kann. Andere übliche Toxizitäten sind eine Neurotoxizität mit sensorischer Neuropathie und Gehörschäden sowie eine ausgeprägte Emetogenität, die eine maximale antiemetische Prophylaxe erfordert. Die Myelosuppression ist geringer ausgeprägt als bei anderen alkylierenden Substanzen. Chronische Gefäßtoxizität (Raynaud-Symptomatik, koronare Herzkrankheit) gehört zu den ungewöhnlicheren Toxizitäten. Carboplatin verursacht weniger Nephro-, Oto- und Neurotoxizität. Die Myelosuppression ist jedoch häufiger und macht, da die Substanz ausschließlich renal eliminiert wird, eine Dosisanpassung an die Kreatinin-Clearance (Bestimmung, Dosier-Nomogramme) notwendig. Oxaliplatin ist ein Platinanalogen mit bemerkenswerter Aktivität in refraktären Kolonkarzinomen. Es weist vor allem Neurotoxizität auf.

**Zytostatika der Antibiotikagruppe und Topoisomeraseinhibitoren** Antibiotika mit tumortoxischer Wirkung sind Substanzen, die von Bakterien als Schutz gegen andere Mikroorganismen synthetisiert werden. Sie binden direkt an die DNS und können zu Elektronentransferreaktionen mit Bildung freier Radikale in räumlicher Nähe zur DNS und konsekutivem DNS-Schaden in Form von Einzelstrangbrüchen oder Quervernetzungen führen. Topoisomeraseinhibitoren sind natürliche oder semisynthetische Substanzen, die ursprünglich

TABELLE 103e-4 Häufig verwandte Zytostatika

Substanz	Toxizität	Bemerkungen, Interaktionen
<b>Direkt mit der DNS interagierende Medikamente</b>		
<b>Alkylanzien</b>		
Cyclophosphamid	Knochenmark (vergleichsweise geringe Thrombozytopenie) Zystitis Kardiomyopathie (bei hohen Dosen) Typische Alkylanzientoxizität <sup>a</sup>	Wird in der Leber aktiviert MESNA schützt vor Zystitis
Mechlorethamin	Knochenmark Blasenbildend Übelkeit	Topische Anwendung bei kutanen Lymphomen
Chlorambucil	Knochenmark Typische Alkylanzientoxizität <sup>a</sup>	
Melphalan	Knochenmark (verzögerter Nadir) Gastrointestinal bei hoher Dosierung	Bei Nierenfunktionsstörung verlängerte Clearance
Carmustin (BCNU)	Knochenmark (verzögerter Nadir) Gastrointestinal und Leber (hohe Dosierung) Renal	
Lomustin (CCNU)	Knochenmark (verzögerter Nadir)	
Ifosfamid	Knochenmark (verzögerter Nadir) Blase Neurologisch Metabolische Azidose	Analogon von Cyclophosphamid Begleitmedikation mit MESNA obligat Stärkere Wirksamkeit bei Keimzelltumoren und Sarkomen
Procarbacin	Knochenmark Nausea ZNS Typische Alkylanzientoxizität <sup>a</sup>	Wird in Leber und Geweben zu wirksamen Metaboliten verstoffwechselt Disulfiramähnliche Effekte bei Alkoholgenuss Wirkt als Monoaminoxidaseinhibitor Induziert hohe Blutdruckwerte nach tyrosinase-reichen Nahrungsmitteln
Dacarbazin (DTIC)	Knochenmark Nausea Grippegefühl	Metabolische Aktivierung
Temozolomid	Nausea, Erbrechen Kopfschmerzen, Müdigkeit Obstipation	Selten Knochenmarksuppression
Altretamin (vormals Hexamethylmelamin)	Nausea ZNS (Stimmungsveränderung) Neuropathie Knochenmark (wenig)	Aktivierung im Leberstoffwechsel Wirkungsverstärkung durch Barbiturate bzw. Verminderung durch Cimetidin
Cisplatin	Nausea Neuropathie Ototoxizität Knochenmark (Thrombozyten > Leukozyten) Niere (Magnesium, Kalzium)	Aufrechterhaltung einer hohen Diurese (ggf. forcierte Diurese, Elektrolytkontrollen, insbesondere Kalium und Magnesium) Hochemetogen – Prophylaxe notwendig Volle Dosierung bei Kreatinin-Clearance > 60 ml/min und keiner Gefahr der Überwässerung
Carboplatin	Knochenmark (Thrombozyten > Leukozyten) Nausea Niere (bei hohen Dosen)	Dosisanpassung nach Kreatinin-Clearance auf eine AUC von 5–7 mg/ml/min [AUC = Dosis/(KrCl + 25)]
Oxaliplatin	Nausea Anämie	Akute reversible Neurotoxizität; kumulativ-dosisabhängige chronische sensorische Neurotoxizität, reversibler Laryngospasmus
<b>Zytostatika der Antibiotikagruppe und Topoisomeraseinhibitoren</b>		
Bleomycin	Lunge Haut Hypersensitivitätsreaktionen Raynaud-Phänomen	Inaktivierung durch Bleomycinhydrolase (geringer in Lunge/Haut) Sauerstoff verstärkt die pulmonale Toxizität Eine cisplatinbedingte Abnahme der Kreatinin-Clearance kann die Haut-/Lungentoxizität verstärken Dosisanpassung bei Kreatinin-Clearance < 60 ml/min
Dactinomycin (vormals Actinomycin D)	Knochenmark Nausea Mukositis Blasenbildend Alopezie	Recall-Phänomen bei Strahlentherapie
Etoposid (VP16)	Knochenmark (Leukozyten > Thrombozyten) Alopezie Hypotonie Hypersensitivitätsreaktionen (schnell, Typ IV) Nausea Mukositis (bei hoher Dosierung)	Hepatischer Metabolismus und etwa 30%ige renale Elimination Dosisanpassung an Nierenfunktion 5-Tages-Regime besser verträglich als 1-Tages-Dosierung Leukämogenes Spätisrisiko Vor allem antimetabolische Aktivität

Tabelle 103e-4 (Fortsetzung)

Substanz	Toxizität	Bemerkungen, Interaktionen
Topotecan	Knochenmark Mukositis Nausea Leichte Alopezie	Dosisanpassung an Nierenfunktion Keine Leberschädigung
Irinotecan (CPT 11)	Diarrhö unmittelbar nach Applikation mit Krämpfen, Erythem und Erbrechen oder verzögert nach mehrmaliger Dosierung Knochenmark Alopezie Nausea Erbrechen Lunge	Benötigt enzymatische Aktivierung zu „SN38“ Frühdiaarrhö vermutlich durch biliäre Exkretion Hoch dosiertes Loperamid (2 mg alle 2–4 h) bei verzögerter Diarrhö
Doxorubicin und Daunorubicin	Knochenmark Mukositis Alopezie Akut/chronisch kardiovaskulär Blasenbildend	Heparin aggregiert; gleichzeitige Gabe fördert Clearance BCNU und Paracetamol verstärken die Lebertoxizität Recall-Phänomene bei Strahlentherapie
Idarubicin	Knochenmark Herz (geringer als Doxorubicin)	Nicht etabliert
Epirubicin	Knochenmark Herz	Nicht etabliert
Mitoxantron	Knochenmark Herz (weniger als Doxorubicin) Blasenbildend Blaufärbung von Urin, Skleren und Fingernägeln	Interaktion mit Heparin Weniger Alopezie und Nausea als Doxorubicin Recall-Phänomene bei Strahlentherapie

**Indirekt mit der DNS interagierende Medikamente****Antimetaboliten**

Pentostatin (Deoxycoformycin)	Nausea Immunsuppression ZNS Niere	Ausscheidung mit dem Urin Dosisanpassung an Nierenfunktion Hemmt die Adenosindeaminase
6-Mercaptopurin	Knochenmark Leber Nausea	Variable Bioverfügbarkeit Metabolisierung durch Xanthinoxidase Dosisreduktion bei Komedikation mit Allopurinol Toxizitätssteigerung bei Thiopurinmethyltransferase-Mangel
6-Thioguanin	Knochenmark Leber Nausea	Variable Bioverfügbarkeit Toxizitätssteigerung bei Thiopurinmethyltransferase-Mangel
Azathioprin	Knochenmark Nausea Leber	Wird zu 6-Mercaptopurin metabolisiert, daher reduzierte Dosis bei Komedikation mit Allopurinol Toxizitätssteigerung bei Thiopurinmethyltransferase-Mangel
Cladribin (2-Chlordeoxyadenosin)	Knochenmark Niere Fieber	Bei Haarzell-Leukämie gut wirksam
Hydroxyurea	Knochenmark Nausea Mukositis Hautveränderungen Selten Niere, Leber, Lunge, ZNS	Dosisanpassung an Nierenfunktion Verstärkt antimetabole Wirkung
Methotrexat	Knochenmark Leber/Lunge Niere (tubulär) Mukositis	Antagonisierung durch Leucovorin Ausscheidung mit dem Urin Dosisanpassung an Nierenfunktion NSAID verstärken die Nierentoxizität
5-Fluorouracil	Knochenmark Mukositis ZNS Hautveränderungen	Wirksamkeit und Toxizität durch Leucovorin verstärkt Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz verstärkt Toxizität Metabolisierung im Gewebe
Capecitabin	Diarrhö Hand-Fuß-Syndrom	Im Tumorgewebe metabolisierter Vorläufer von 5-FU
Cytosinarabinosid	Knochenmark Mukositis ZNS (Hochdosis) Konjunktivitis (Hochdosis) Nicht kardiogenes Lungenödem	Verstärkte Wirksamkeit von Alkylanzien Metabolisierung im Gewebe durch Desaminierung; bei Dosen > 500 mg überwiegend renale Exkretion, daher Dosisreduktion bei „Hochdosis-Regimen“ bei reduzierter Kreatinin-Clearance



Tabelle 103e-4 (Fortsetzung)

Substanz	Toxizität	Bemerkungen, Interaktionen
Azacytidin	Knochenmark Übelkeit Leber ZNS Myalgie	Wird nur bei Leukämie eingesetzt Veränderte DNS-Methylierung verändert Genexpression
Gemcitabin	Knochenmark Nausea Leber Fieber/grippeähnliches Syndrom	
Fludarabin	Knochenmark ZNS Lunge	Dosisanpassung an Nierenfunktion Dephosphorylierung zu F-Ara, das intrazellulär durch Desoxycytidinkinase zu F-Ara-ATP rephosphoryliert wird
Clofarabin	Myelosuppression Mukositis Selten kardial/entzündlich	
Nelarabin	Myelosuppression Neurologisch	T-Zell-ALL; lymphoblastisches T-Zell-Lymphom
Asparaginase	Proteinsynthesestörung Gerinnungsfaktoren Glukose Albumin Hypersensitivitätsreaktionen ZNS Pankreas Leber	Blockiert die Methotrexatwirkung
Permetrexed	Anämie Neutropenie Thrombozytopenie	Folsäure- und Vitamin-B <sub>12</sub> -Supplementierung Vorsicht bei Nierenversagen
Pralatrexat	Myelosuppression Mukositis	Aktiv bei peripherem T-Zell-Lymphom

**Mitosegifte**

Vincristin	Blasenbildend Knochenmark ZNS/Neuropathie Kardiovaskulär Gastrointestinal: Ileus, Obstipation Polyurie (SIADH) Harnverhalt (Blasenatonie)	Hepatischer Abbau Dosisanpassung bei Bilirubin > 1,5 mg/dl Harnblasenprophylaxe
Vinblastin	Blasenbildend Knochenmark ZNS (seltener, aber mit ähnlichem Spektrum wie die anderen Vinca-Alkaloide) Hypertonus Raynaud-Phänomen	Hepatischer Abbau Dosisanpassung wie bei Vincristin
Vinorelbin	Blasenbildend Knochenmark Allergisch bronchospastisch (sofort) Dyspnoe/Husten (subakut) ZNS (seltener, aber mit ähnlichem Spektrum wie die anderen Vinca-Alkaloide)	Hepatischer Abbau
Paclitaxel	Hypersensitivitätsreaktionen Knochenmark Mukositis Alopezie Sensorische Neuropathie Herz-Überleitungsstörungen Nausea (selten)	Prämedikation mit Glukokortikoiden, H1- und H2-Blockern Hepatischer Abbau Dosisanpassung wie bei Vinca-Alkaloiden
Docetaxel	Hypersensitivitätsreaktion Flüssigkeitsretention Knochenmark Hautveränderungen Sensorische Neuropathie Gelegentlich Nausea Selten Stomatitis	Prämedikation mit Glukokortikoiden, H1- und H2-Blockern
Estramustin	Übelkeit Erbrechen Diarrhö Herzinsuffizienz Thrombose Gynäkomastie	

Tabelle 103e-4 (Fortsetzung)

Substanz	Toxizität	Bemerkungen, Interaktionen
NAB-Paclitaxel (proteingebunden)	Neuropathie Anämie Neutropenie Thrombozytopenie	Vorsicht bei Niereninsuffizienz
Ixabepilon	Myelosuppression Neuropathie	

<sup>a</sup> Typische Alkylanziennebenwirkungen: Alopezie, Lungenschäden, Infertilität und Teratogenese.

**Abkürzungen:** APL = akute Promyelozytenleukämie; AUC = Area Under the Curve; 5-FU = 5-Fluorouracil; G-CSF = Granulocyte Colony-stimulating Factor; KrCL = Kreatinin-Clearance; MI = Myokardinfarkt; MESNA = Natrium-2-Mercaptoethansulfonat; mTOR = mammalian Target of Rapamycin; NSAID = nicht steroidale Antiphlogistika; SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion; TVT = tiefe Venenthrombose; ZNS = Zentralnervensystem.

aus Pflanzen isoliert wurden. Sie hemmen Enzyme, welche die Fähigkeit der DNS zur normalen Replikation und Transkription regulieren. Zu diesen Enzymen gehören Topoisomerase I und II, die Einzelstrangbrüche verursachen. Durch diese Substanzen verursachte DNS-Schäden können in jeder Zellzyklusphase auftreten, wobei die betroffenen Zellen mehrheitlich aufgrund von p53- und Rb-Läsionen einen Arrest in der S- oder G2-Phase eingehen. Schäden, die durch Topoisomerase I verursacht sind und in der S-Phase stattfinden, sind letal.

Doxorubicin ist das meist verwendete Zytostatikum. Es interkaliert mit der DNS und verändert auf diese Weise deren Struktur, Replikation und die Funktion der Topoisomerase II. Es verursacht eine vorhersehbare Myelosuppression, Alopezie, Nausea und Mukositis. Darüber hinaus kann es akut kardiotoxisch im Sinne von atrialen oder ventrikulären Arrhythmien sein, doch haben diese meist keine klinische Bedeutung. Im Gegensatz dazu führen kumulative Dosen von mehr als 550 mg/m<sup>2</sup> bei 10 % der Patienten zu einer chronischen Kardiomyopathie. Die Inzidenz dieser Kardiomyopathie korreliert mit der Serum-Peak-Konzentration, mit niedrigen Dosen und der Häufigkeit der Anwendungen, wobei Dauerinfusionen besser verträglich sind als intermittierende Expositionen mit hohen Dosen. Die Kardiotoxizität ist von den Plasmaspitzenkonzentrationen abhängig. Daher sind niedrigere Dosierungen und kontinuierliche Verabreichungen weniger kardiotoxisch. Die Kardiotoxizität wird durch die Kombinationsbehandlung mit dem Anti-Her2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin) verstärkt. Lokalkomplikationen bei gleichzeitiger Strahlentherapie oder „Recall-Phänomene“ nach Strahlentherapie sind häufig. Das Medikament ist stark gewebetoxisch und führt 4–7 Tage nach Paravasat zur Gewebenekrose. Zur Vermeidung sollte es in eine rasch laufende intravenöse Infusion gegeben werden. Als Antidot kann bei Extravasaten Dexrazoxan gegeben werden. Da Doxorubicin in der Leber metabolisiert wird, müssen die Dosen der Leberfunktion angepasst werden. Daunorubicin ist mit Doxorubicin nahe verwandt und wurde frühzeitig in die Leukämiebehandlung eingeführt, wo es aufgrund seiner geringeren Stammzell- und Schleimhauttoxizität weiterhin im Rahmen kurativer Behandlungsregimes eingesetzt wird. Idarubicin findet ebenfalls Verwendung in der Behandlung der AML und kann die Wirkung von Daunorubicin übertreffen. Durch liposomale Verkapselung von Daunorubicin konnte einerseits die kardiologische Toxizität reduziert und andererseits eine bemerkenswerte Wirksamkeit gegenüber dem Kaposi-Sarkom oder dem sarkomatösen multiplen Myelom erzielt werden. Liposomale Doxorubicin-Formulierungen könnten beim Prostatakarzinom wirksam sein.

Unter Bleomycin versteht man ein Gemisch von Glykopeptiden, welche mit Fe<sup>2+</sup> Komplexe bilden, während sie an die DNS gebunden sind. Es ist auch weiterhin eine wichtige Substanz bei der kurativen Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und der Keimzelltumoren. Durch Fe<sup>2+</sup>-Oxidation entstehen Superoxid- und Hydroxylradikale. Das Medikament verursacht eine allenfalls geringe Knochenmarktoxizität. Die Substanz wird rasch renal eliminiert und muss der Nierenfunktion angepasst dosiert werden, um überschießende Haut- oder Lungenschäden zu vermeiden. Bleomycin ist nicht gewebetoxisch und kann intravenös, intramuskulär oder subkutan appliziert werden. Häufige Nebenwirkungen sind Fieber und Schüttelfrost, Flush- und Raynaud-Symptomatik. Bei rascher intravenöser Applikation kann es zu hypertensiven Krisen kommen. Das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen bei früheren Präparationen führte zu der Empfehlung der Gabe einer Testdosis von 0,5–1 IE, bevor der Rest des Medikaments verabreicht wird. Die am meisten befürchtete Komplikation

der Bleomycinbehandlung ist die Lungenfibrose, die insbesondere bei einer kumulativen Dosis von mehr als 300 IE befürchtet werden muss und nur wenig auf Glukokortikoide anspricht. Das erste Zeichen dieser Lungentoxizität ist der Abfall in der CO-Diffusionskapazität oder Husten, doch wurde auch nach Beendigung der Bleomycinmedikation eine Verschlechterung der Lungenfunktion beobachtet. Bleomycin wird durch eine Bleomycinhydrolase inaktiviert, deren Konzentration in Haut und Lungen physiologisch vermindert ist. Da der bleomycinabhängige Elektronentransport PO<sub>2</sub>-abhängig ist, kann die Bleomycintoxizität nach vorübergehender Exposition mit hohen PO<sub>2</sub>-Werten manifest werden. Daher sollte bei Patienten mit vorangehender Bleomycinexposition der niedrigste inspiratorische Sauerstoffpartialdruck verwendet werden, der eine adäquate Gewebeoxygenierung sicherstellt.

Mitoxantron ist eine synthetische Verbindung, die entwickelt wurde, um bei gleicher Wirksamkeit die Kardiotoxizität von Doxorubicin zu reduzieren. Tatsächlich ist es weniger kardiotoxisch als Doxorubicin, wenn man den Quotienten aus kardiotoxischer und therapeutisch effektiver Dosis berechnet. Kumulative Dosen von über 150 mg/m<sup>2</sup> führten dennoch mit einer Inzidenz von etwa 10 % zu Kardiomyopathien. Der Stellenwert von Mitoxantron im Rahmen der zytostatischen Therapie ist noch unzureichend definiert. Insbesondere in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms kam es kurz nach Exposition gegenüber Mitoxantron zur akuten Promyelozytenleukämie (APL).

Etoposid wird synthetisch hergestellt. Es ist vom pflanzlichen Podophylloxin abgeleitet und bindet in einem reversiblen tertiären Komplex direkt an Topoisomerase II und DNS. Dabei stabilisiert es das kovalente Zwischenprodukt aus Topoisomerase und DNS. Die Substanz verursacht bevorzugt einen Stopp in G<sub>2</sub> an einem Kontrollpunkt. Klinische Nebenwirkungen sind vor allem Myelosuppression, Nausea und eine passagere Hypotension bei rascher intravenöser Applikation. Etoposid ist mäßig gewebetoxisch, sonst jedoch vergleichsweise nebenwirkungsarm. Bei höheren Dosierungen können Topoisomerase-II-Inhibitoren bei 1 % der Patienten akute Leukämien verursachen, die mit Veränderungen von Chromosom 11q23 einhergehen.

Camptothecin wurde aus Extrakten eines chinesischen Baumes gewonnen und hatte in präklinischen Mausmodellen bemerkenswerte antileukämische Wirkungen. Frühe klinische Studien mit dem Natriumsalz des hydrolysierten Camptothecinlaktone führten zu deutlichen Toxizitäten bei geringer Tumorwirksamkeit. Die Identifikation der Topoisomerase I als Zielstruktur von Camptothecin und die Notwendigkeit, die Laktonstrukturen zu bewahren, führten zur Untersuchung aktiver Analoga. Topoisomerase I öffnet durch Einführung von Einzelstrangbrüchen die DNS-Spirale und eröffnet der komplementären DNS-Kette Rotationsmöglichkeiten. Durch die von der Topoisomerase I in der S-Phase verursachten Einzelstrangbrüche kommt es, wenn diese nicht unmittelbar repariert werden, zur fortschreitenden Replikation an einem DNS-Strang dieser Bruchstelle. Der entstehende DNS-Schaden ist ein wirksames Apoptoseinduktionssignal. Camptothecine stabilisieren den DNS-Topoisomerase-I-Komplex im Sinne eines spaltbaren Komplexes ähnlich der Aktion von Etoposid mit DNS und Topoisomerase II. Topotecan ist ein Camptothecinderivat für die Behandlung von Ovarialkarzinomen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen. An Nebenwirkungen sind insbesondere eine Myelosuppression und Mukositis zu erwähnen. CPT-11 oder Irinotecan ist ein Camptothecin mit nachgewiesener Wirksamkeit bei kolo-

rektalen Karzinomen. Neben einer Myelosuppression verursacht es durch seinen toxischen Metaboliten SN-38 eine sekretorische cholinerge Diarrhö. Besonders hoch sind die Spiegel von SN-38 bei der Gilbert-Krankheit, die durch einen Defekt der Glucuronyltransferase entsteht und mit einer indirekten Hyperbilirubinämie einhergeht. In den USA weisen etwa 10 % der weißen Bevölkerung eine Gilbert-Krankheit auf. Die Diarrhö spricht meist gut auf Loperamid oder Octreotid an.

### Zytostatika mit indirekter Beeinträchtigung der DNS-Funktion: Antimetaboliten

Eine weit gefasste Definition der Antimetaboliten beinhaltet Verbindungen mit struktureller Ähnlichkeit zu Vorläufermolekülen von Purinen und Pyrimidinen und solchen Substanzen, die mit der Purin- oder Pyrimidinsynthese interferieren. Antimetaboliten können indirekt DNS-Schäden verursachen: durch Fehleinbau in die DNS, Störungen des zeitlichen Rahmens oder des Fortschreitens der DNS-Synthese oder durch veränderte Funktionen von Enzymen zur Pyrimidin- und Purinbiosynthese. Sie entfalten ihre größte Toxizität gegenüber Zellen in der S-Phase, wobei das Ausmaß der Schädigung mit der Expositionsdauer zunimmt. Häufige Nebenwirkungen sind eine Stomatitis, Diarrhö und Myelosuppression. Sekundäre Malignome entstehen durch ihre Anwendung nicht.

Methotrexat hemmt die Dihydrofolatreduktase, die im Thymidinstoffwechsel oxidierte in reduzierte Folate überführt. Ohne reduzierte Folate sterben die Zellen am Thymidinmangel. N5-Tetrahydrofolsäure oder N5-Formyltetrahydrofolat (Leucovorin) kann den methotrexatbedingten Block umgehen. Methotrexat und andere reduzierte Folate werden aktiv in die Zellen transportiert, doch können hohe Konzentrationen von Methotrexat diesen Transport umgehen und direkt in die Zellen diffundieren. Diese Eigenschaften haben zur Entwicklung der Hochdosismethotrexatbehandlung mit Leucovorin-Rescue des normalen Knochenmarks und der Schleimhaut geführt, die Teil von kurativen Behandlungen bei Osteosarkom und hämatopoetischen Neoplasmen von Kindern und Erwachsenen sind. Methotrexat wird durch die Niere glomerulär filtriert und tubulär sezerniert, woraus sich die erhöhte Toxizität bei Nierendysfunktion sowie die Interaktion mit Medikamenten wie Salizylaten, Probenecid und nicht steroidalen Antiphlogistika erklärt, die tubulär sezerniert werden. Bei normaler Nierenfunktion „antagonisieren“  $3\text{--}4 \times 15 \text{ mg/m}^2$  Leucovorin verteilt über 24 Stunden  $10^{-8}\text{--}10^{-6}\text{ M}$ -Methotrexat. Bei verminderter Kreatinin-Clearance werden jedoch Leucovorindosen von  $50\text{--}100 \text{ mg/m}^2$  eingesetzt, bis die Methotrexat Spiegel unter  $5 \times 10^{-8} \text{ M}$  gesunken sind. Neben der Knochenmarksdepression und Schleimhautschädigung kann Methotrexat durch Auskristallisierung in den renalen Tubuli zum Nierenversagen führen. Zur Vermeidung dieser Toxizität wird im Rahmen von Hochdosistherapieprogrammen der Urin alkalisiert und eine forcierte Diurese durch Hydratation sichergestellt. Methotrexat kann langsam aus flüssigkeitsgefüllten „dritten“ Räumen rückverteilt werden und dadurch eine prolongierte Myelosuppression verursachen. Seltene Nebenwirkungen sind ein Transaminasenanstieg und ein hypersensitivitätsähnliches pulmonales Syndrom. Niedrig dosiertes Methotrexat kann bei chronischer Einnahme, wie bei Autoimmunprozessen, zur Leberfibrose führen. Bei intrathekaler Applikation kann Methotrexat eine chemische Arachnoiditis und ZNS-Störungen verursachen.

Permetrexed ist ein neuer *folatorientierter* Antimetabolit. Der Wirkungsmechanismus ist zielgerichtet, da es zur Hemmung der Aktivität von einigen Enzymen kommt, zu denen auch die Thymidylatsynthetase, die Dihydrofolatreduktase und die Glycinamidribonucleotidformyltransferase gehören, wodurch sowohl die Purin- als auch die Pyrimidinsynthese beeinträchtigt werden. Um Toxizitäten im normalen Gewebe zu vermeiden, sollen Patienten unter Therapie mit Permetrexed niedrig dosierte Folsäure bzw. Vitamin B<sub>12</sub> erhalten. Permetrexed hat weiterhin bemerkenswerte Aktivität bei bestimmten Lungentumoren und, in Kombination mit Cisplatin, gegen Mesotheliome. Palatrexat ist ein Antifolat, das zur Behandlung des T-Zell-Lymphoms zugelassen ist und sehr effektiv in die Krebszellen transportiert wird.

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein frühes Beispiel für eine rationale Medikamentenentwicklung, die von der Beobachtung ausging, dass Tumorzellen – insbesondere des Gastrointestinaltrakts – Uracil effizienter in die DNS einbauen als normale Zellen. 5-FU wird in Zellen zu 5-FUMP metabolisiert, welches die Thymidylatsynthetase (TS)

hemmt. Außerdem kann der Einbau in die DNS zu Einzelstrangbrüchen führen, und auch die RNS kann fälschlicherweise FUMP einbauen. 5-FU wird durch die Dihydropyrimidindehydrogenase metabolisiert, sodass Mangelzustände dieses Enzyms zu einer exzessiven Toxizität von 5-FU führen können. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation variiert unvorhersehbar, doch oral applizierbare Analoga wie Capecitabin erzielen mindestens eine gleichwertige Aktivität, verglichen mit parenteraler 5-FU-Gabe. Die intravenöse Applikation führt bei kurzer Infusionsdauer bevorzugt zur Knochenmarksdepression und nach prolongierter Gabe häufig zur Stomatitis. Leucovorin verstärkt die Toxizität und Aktivität von 5-FU, indem es die Bildung eines kovalenten Komplexes aus 5-FU-reduziertem Folat und TS fördert. Seltene Nebenwirkungen betreffen die ZNS-Dysfunktion mit im Vordergrund stehenden Kleinhirnzeichen und endotheliale Schäden mit Thrombosen, Lungenembolien und Myokardinfarkten.

Cytarabin (AraC) wird nach Bildung eines ARA-CTP in die DNS eingebaut, wodurch eine S-Phasen-bezogene Toxizität resultiert. Kontinuierliche Infusionsregimes erlauben eine maximale Wirksamkeit. Ara-C kann auch intrathekal appliziert werden. Nebenwirkungen sind Nausea, Diarrhö, Stomatitis, chemische Konjunktivitis und zerebrale Ataxie. Gemcitabin ist ein Cytosinderivat, das ähnlich wie AraC nach Umwandlung in das entsprechende Triphosphat in die DNS eingebaut wird und DNS-Brüche und Reparaturstörungen verursacht. Im Gegensatz zu Ara-C werden die Schäden nur unzureichend repariert. Gemcitabin scheint bei vielen soliden Tumoren wirksam zu sein und besitzt nur eine geringe, nicht myelosuppressive Toxizität. 6-Thioguanin und 6-Mercaptopurin (6-MP) werden zur Behandlung akuter Leukämien eingesetzt. Obwohl sie oral appliziert werden, zeigen sie eine sehr wechselnde Bioverfügbarkeit. 6-MP wird durch die Xanthinoxidase metabolisiert und muss daher bei Komedikation mit Allopurinol dosisreduziert werden. Außerdem wird 6MP auch durch die Thiopurinmethyltransferase metabolisiert; ein genetischer Defekt der Thiopurinmethyltransferase führt zu einer stark erhöhten Toxizität.

Fludarabin ist ein Vorläuferwirkstoff des F-Adenin-Arabinosids (F-Ara-A), das entwickelt wurde, um die Inaktivierung von Ara-A durch die Adenosinaminase zu vermeiden. Ara-A wird in die DNS eingebaut und verursacht eine verzögerte Toxizität auch in Zellen mit geringer Wachstumsfraktion, wie bei chronisch lymphatischer Leukämie und follikulärem B-Zell-Lymphom. Die ZNS-Dysfunktion und therapiebedingte T-Zell-Depletion mit der Neigung zu opportunistischen Infektionen sind neben der Myelosuppression die wesentlichen Nebenwirkungen. 2-Chlorodesoxyadenosin (2-CDA) ist eine ähnliche Verbindung zur Behandlung der Haarzell-Leukämie. 2-CDA hemmt die Adenosinaminase und führt zu ansteigenden dATP-Spiegeln mit nachfolgender Hemmung der Ribonucleotidreduktase und erhöhter Apoptoseeignung, insbesondere bei T-Zellen. Nierenversagen und ZNS-Dysfunktionen sind wesentliche Nebenwirkungen zusätzlich zur Immunsuppression. Hydroxyurea hemmt die Ribonucleotidreduktase und führt zu einem S-Phase-Block. Es hat bei oraler Applikation eine gute Bioverfügbarkeit und stellt ein Medikament der Wahl für myeloproliferative Neoplasien dar.

Asparaginase ist kein Antimetabolit im klassischen Sinne, da es zum Abfall der extrazellulären Asparaginspiegel führt und damit die Proteinsynthese in bestimmten leukämischen Zellen hemmt. Es hemmt auch die zur DNS-Synthese notwendige Proteinsynthese und führt damit zu einem ähnlichen funktionellen Ergebnis wie klassische kleinmolekulare Antimetaboliten. Da Asparaginase ein Fremdprotein ist, sind Hypersensitivitätsreaktionen häufig, ebenso Effekte auf Organe wie Pankreas und Leber, die eine kontinuierliche Proteinsynthese benötigen. Folge ist eine verminderte Insulinsekretion mit Gefahr einer Hyperglykämie mit oder ohne Hyperamylasämie und Störungen der plasmatischen Gerinnung. Daher sollte die Gabe von Asparaginase mit sorgfältigen Gerinnungskontrollen verbunden sein. Paradoxerweise kann es jedoch durch Verbrauch antikoagulatorischer Faktoren zu Sinusvenenthrombosen kommen.

### Inhibitoren des Mitosespindelapparates

Mikrotubuli sind zelluläre Strukturen, welche die Mitosespindel bilden und in der Interphase für die zelluläre Struktur sowie für verschiedene Bewegungs- und Sekretionsvorgänge notwendig sind. Sie bestehen aus repetitiven, nicht kovalent verbundenen Multimeren eines Heterodimers aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen des Proteins Tubulin. Vincristin bindet an das Tubulindimer und führt damit zu Disaggregati-



on der Mikrotubuli und nachfolgendem Zellzyklusblock in der M-Phase. Allerdings treten auch toxische Wirkungen in der G<sub>1</sub>- und S-Phase auf. Da Vincristin in der Leber metabolisiert wird, ist bei eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisanpassung notwendig. Vincristin ist sehr gewebetoxisch. Paravasate können mit lokaler Wärme und Infiltration der betroffenen Region mit Hyaluronidase behandelt werden. Die Substanz wirkt tödlich, wenn sie versehentlich intrathekal appliziert wird. Bei den klinisch eingesetzten Dosen sind sensible Neuropathien häufig. Kinder tolerieren 2 mg/m<sup>2</sup>, bei Erwachsenen sind 2 mg die maximale Gesamtdosis, um die Inzidenz einer einschränkenden chronischen Neuropathie zu reduzieren. Ob diese Doseinschränkung zu einer reduzierten Wirksamkeit von kurativen Therapieregimen führt, ist unklar. Akute neuropathische Wirkungen sind Kieferschmerzen, ein paralytischer Ileus, Harnverhalt sowie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion. Eine Myelosuppression wird nicht beobachtet. Vinblastin ist ähnlich mit dem Unterschied, dass es stärker myelotoxisch mit vermehrten Thrombozytopenien und auch Mukositis und Stomatitis ist. Vinorelbin ist ein weiteres Vinca-Alkaloid, das sich im Resistenzverhalten von Vincristin und Vinblastin unterscheidet. Es kann auch oral appliziert werden.

Von den Taxanen werden Paclitaxel und Docetaxel klinisch eingesetzt. Diese Medikamente unterscheiden sich von den Vinca-Alkaloiden dadurch, dass sie die Mikrotubuli gegen Depolymerisation stabilisieren. Die so „stabilisierten“ Mikrotubuli sind funktionsgestört und nicht in der Lage, die normalen dynamischen Veränderungen der Mikrotubulifunktion während des Zellzyklus durchzuführen. Die Taxane gehören zu den antineoplastischen Medikamenten mit einem sehr breiten Effekt bei verschiedenen soliden Tumoren, wie Ovarialkarzinomen, Mammakarzinomen, Kaposi-Sarkom und Bronchialkarzinom. Taxane werden intravenös appliziert, wobei Paclitaxel ein cremophorhaltiges Lösungsmittel benötigt, das Hypersensitivitätsreaktionen auslösen kann. Die Prämedikation mit Dexamethason (8–16 mg p.o. oder i.v., 12 und 6 Stunden vor Behandlung), Diphenhydramin (50 mg) und Cimetidin (300 mg) – beide etwa 30 Minuten vor Behandlung – reduziert das Risiko von Hypersensitivitätsreaktionen, ohne es gänzlich zu vermeiden. Docetaxel enthält Polysorbat 80, welches zu Flüssigkeitsreduktion und Hypersensitivitätsreaktionen führen kann, sodass meist eine Dexamethasonprämedikation mit und ohne Antihistamine empfohlen wird. Eine proteingebundene Form von Paclitaxel (Nab-Paclitaxel) hat eine wenigstens äquipotente Wirkung und ein reduziertes Risiko für Hypersensitivitäten. Paclitaxel verursacht Hypersensitivitätsreaktionen, eine Myelosuppression sowie periphere sensorische und motorische Neuropathien. Herzrhythmusstörungen wurden in Phase-I- und -II-Studien meist als asymptotische Bradykardie beobachtet sowie sehr selten als Reizleitungsblock unterschiedlichen Grades. Für die meisten Patienten ist dies ohne klinische Relevanz. Gelegentliche Myokardischämien unter Paclitaxelapplikation konnten dem Medikament nicht eindeutig zugeordnet werden. Docetaxel verursacht eine ähnlich ausgeprägte Myelosuppression und Neuropathie. Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Bronchospasmen, Atemnot und Hypotonie, sind seltener, treten jedoch in leichteren Formen bei bis zu einem Viertel der Patienten auf. Die beobachtete Flüssigkeitsretention scheint auf einem vaskulären Leck zu beruhen und kann vorbestehende Ergüsse verstärken. Ein Hautausschlag kann die Applikation von Docetaxel komplizieren, meist in Form eines makulopapulären juckenden Erythems an den Unterarmen sowie gelegentlich mit Fingernagelveränderungen und Hautverfärbungen. Die Stomatitis scheint etwas häufiger aufzutreten als bei Paclitaxel. Cabazitaxel ist ein Taxan, das vermutlich wegen des besseren lokalen Anflutens eine etwas bessere Aktivität beim Prostatakarzinom aufweist als die Taxane früherer Generationen.

Die Resistenz gegen Taxane beruht vermutlich auf dem effizienten Efflux der Substanzen aus den Tumorzellen durch das p170-P-Glykoprotein (mdr-Genprodukt) oder auf Varianten oder Mutationen von Tubulin. Etoposid sind eine neue Substanzgruppe, die Mikrotubuli stabilisiert und die extra für die Behandlung taxanresistenter Tumoren optimiert wurden. Ixabepilon wirkt nachweislich bei Mammakarzinomen, die gegen Taxane und Anthrazykline, wie Doxorubicin, resistent sind. Es geht mit akzeptablen vorhersehbaren Nebenwirkungen einher, wie einer Myelosuppression, und kann auch eine periphere sensible Neuropathie auslösen. Eribulin ist eine gegen die Mikrotubuli gerichtete Substanz und ist bei Patienten aktiv, bei denen es unter der Behandlung mit Taxanen zur Krankheitsprogression gekommen ist. Seine Wirkungsweise hat stärkere Ähnlichkeit mit derje-

nigen der Vinca-Alkaloide, die unerwünschten Wirkungen ähneln jedoch denen der Vinca-Alkaloide und Taxane.

Estramustin wurde ursprünglich als ein Senfgasabkömmling synthetisiert, der bei östrogenrezeptorpositiven Malignomen sinnvoll sein könnte. Obwohl jedoch keine direkte Interaktion mit der DNS beobachtet wurde, kam es überraschenderweise zu einem Stopp des Zellzyklus in der Metaphase. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Substanz an mikrotubuliassoziierte Proteine bindet und somit die Mikrotubulusfunktion stört. Estramustin bindet an estramustinbindende Proteine (EMBP), die insbesondere im Prostatagewebe exprimiert werden. Das Medikament wird in oraler Formulierung bei metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt. Gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die auf den Östrogenanteil bezogen werden, kommen bei bis zu 10 % der Patienten vor und umfassen unter anderem die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und thromboembolische Komplikationen. Auch eine Gynäkomastie und überempfindliche Brustwarzen können auftreten.

### Gezielte Therapie

**Gegen Hormonrezeptoren gerichtete Therapie** Die Moleküle, die mit dem Steroidhormonrezeptor interagieren, sind zu einem bedeutenden Ziel von Medikamenten im Rahmen der onkologischen Therapie geworden. Durch Bindung ihrer jeweiligen Liganden modulieren diese Rezeptoren die Gentranskription und können in bestimmten Geweben Apoptose auslösen. Die pharmakologische Wirkung ahmt den normalen Effekt in nicht entartetem Gewebe nach, wobei gelegentlich auch indirekte Wirkungen auf die Tumoren nachweisbar sind. Während der angreifbare Hormonrezeptor in manchen Tumoren, wie dem Mammakarzinom, erst nachgewiesen werden muss, ist dies bei anderen Tumoren, wie dem Prostatakarzinom (Androgenrezeptor) und lymphatischen Neoplasien (Glukokortikoidrezeptor), nicht erforderlich, weil der fragliche Rezeptor immer im Tumor vorhanden ist.

Glukokortikoide werden üblicherweise kurzzeitig hoch dosiert bei Leukämien und Lymphomen zur Auslösung der Apoptose angesetzt. Das Cushing-Syndrom oder die unbeabsichtigte Nebenniereninsuffizienz nach Absetzen der Glukokortikoide gehören neben den Infektionen, welche für immunsupprimierte Patienten typisch sind (insbesondere mit *Pneumocystis jirovecii*), zu den wesentlichen Nebenwirkungen.

Tamoxifen ist ein inkompletter Östrogenrezeptorantagonist, der bei Patienten mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren 10-mal wirksamer ist als bei Tumoren mit geringer oder fehlender Expression. Es ist eine Art Prototyp der gezielten molekularen Therapie. Aufgrund seiner agonistischen Wirkung an Gefäßen und Uterus gehören ein etwas erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, wie Thromboembolien, und ein gering erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome bei chronischer Medikation zu seinen Nebenwirkungen. Progesteron-ähnliche Substanzen, wie Medroxyprogesteronacetat, Androgene einschließlich des Fluoxymesterons (Halotestin) und, paradoxerweise, Östrogene haben in etwa die gleiche Wirksamkeit bei der primären hormonellen Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom mit erhöhter Östrogenrezeptor-Proteinexpression. Östrogen wird wegen deutlicher kardiovaskulärer und endometriumkarzinominduzierender Nebenwirkungen nicht oft eingesetzt.

*Aromatasen* sind eine Familie von Enzymen, die die Bildung von Östrogenen in unterschiedlichen Geweben katalysieren. Zu diesen Gewebetypen gehören u. a. Ovarialgewebe, peripheres Fettgewebe und einige maligne Gewebetypen. Es gibt zwei Typen von Aromataseinhibitoren. Zum einen die irreversiblen Steroidanaloga wie Exemestan und zum anderen die reversiblen Inhibitoren wie Anastrozol oder Letrozol. Anastrozol ist Tamoxifen überlegen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren. Letrozol ist wirksam im Anschluss an eine Tamoxifentherapie. Zu den Nebenwirkungen von Aromataseinhibitoren gehört auch ein erhöhtes Osteoporoserisiko.

Prostatakrebs wurde häufig mit Diethylstilbesterol (DES) behandelt, das als Östrogen im Hypothalamus die Produktion von LH reduziert und damit zu einer verminderten Testosteronproduktion der Hoden führt. Die Orchiektomie ist ähnlich wirksam wie mittlere DES-Dosen und führt bei 80 % der primär behandelten Patienten mit Prostatakarzinom ohne das DES-abhängige kardiovaskuläre Risiko zu einem Ansprechen. Bei Ablehnung der Orchiektomie durch den Patienten kann die Androgenproduktion des Hodens durch LHRH-Agonisten, wie Leuprolid und Goserelin, erreicht werden. Diese Sub-

stanzen verursachen eine ständige Stimulation des LHRH-Rezeptors mit Verlust der normalen repetitiven Aktivierung, wodurch es zur verminderten Freisetzung von LH aus der Hypophyse kommt. Als primäre hormonelle Behandlung bei Prostatakarzinom kann man daher zwischen Orchiektomie oder LHRH-Analoga wählen, beides zusammen ist wenig sinnvoll. Die zusätzliche Akuttherapie mit einem Androgenrezeptorantagonisten, wie Flutamid oder Bicalutamid, ist von unklarer zusätzlicher Bedeutung in Bezug auf das Gesamtansprechen und dessen Dauer, verhindert aber sicher die Aktivierung des Androgenrezeptors durch Nebennierenandrogene, sodass der kombinierte Einsatz von Orchiektomie oder LHRH-Agonisten plus Androgenantagonisten im Sinne einer *totalen Androgenblockade* empfohlen wird. Auch Enzalutamid bindet an den Androgenrezeptor und antagonisiert die Androgenwirkung auf eine bestimmte mechanistische Weise. Von den Inhibitoren der Aromatase wurden Substanzen abgeleitet, welche die Synthese von Testosteron und anderen Androgenen im Hoden, der Nebenniere und der Prostata hemmen. Abirateron hemmt die 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-Lyase (CYP 17A1) und ist beim Prostatakarzinom, das trotz Androgenblockade eine Progredienz zeigte, aktiv.

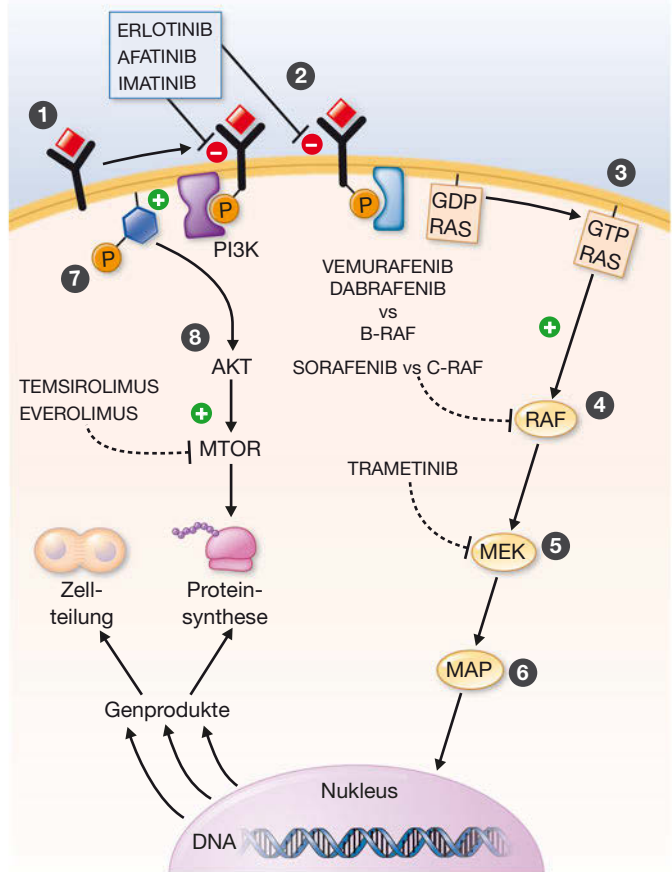
Tumoren, die auf eine primär hormonelle Behandlung reagieren, sprechen oft auf eine zweite und dritte hormonelle Behandlung an. So zeigen Mammakarzinome, die auf Tamoxifen angesprochen hatten, bei Progression ein überraschend hohes Ansprechen beim Absetzen von Tamoxifen oder dem anschließenden Einsatz von Progesteronen oder Aromataseinhibitoren. Dementsprechend kann bei der Primärbehandlung von Prostatakarzinomen mit LHRH-Analoga und Androgenrezeptorblockern der Entzug des androgenen Rezeptorantagonisten bei Krankheitsprogression zur Tumorresponse führen. Dies könnte durch die Entwicklung mutierter Steroidhormonrezeptoren erklärt werden, die in Gegenwart der Antagonisten eine wachstumssteigernde Wirkung vermitteln.

Weitere Behandlungsstrategien bei refraktärem steroidhormonrezeptorpositivem Mamma- und Prostatakarzinom können in der Reduktion der Nebennierenproduktion von Androgenen und Östrogenen auch nach Orchiektomie oder Ovariectomie bestehen. Aminoglutethimid und Ketoconazol waren die ersten Substanzen zur Hemmung der Nebennierenproduktion von Steroidhormonen. Die Anwendung dieser frühen Medikamente machte die gleichzeitige Hydrokortisongabe notwendig.

Endokrine Aktivitäten einer zugrunde liegenden onkologischen Erkrankung können auch Komplikationen auslösen. Nebennierenrindenzinome können sowohl ein Cushing-Syndrom als auch Syndrome eines Androgenexzesses auslösen. Mitotan kann dem durch Hemmung der Steroidhormonsynthese entgegenwirken. Endokrine Pankreastumoren können schwerste Formen der Diarrhö auslösen, die durch das Somatostatinanalogon Octreotid gut behandelbar sind. Prolaktinsezernierende Tumoren können erfolgreich mit dem Dopaminantagonisten Bromocriptin behandelt werden.

**Diagnostisch geführte Therapie** Grundlage für die Entdeckung der Substanzen dieses Typs war das Wissen um die Bedeutung der molekularen Angriffspunkte der Medikamente für die Tumorentstehung in verschiedenen Zusammenhängen. **Abbildung 103e-4** fasst zusammen, wie die gezielten Substanzen wirken. Bei einer diagnostisch geführten gezielten Chemotherapie muss zuvor der jeweilige Angriffspunkt nachgewiesen werden, da sonst die Gabe des Medikamentes sinnlos wäre. Im Gegensatz dazu ist bei gezielt wirkenden Substanzen, die in onkogene Signalwege eingreifen, bislang noch kein Nachweis der Signalwegaktivierung erforderlich oder gelegentlich möglich, wobei dieser Bereich derzeit Gegenstand der klinischen Forschung ist. **Tabelle 103e-5** führt die derzeit zugelassenen gezielten Chemotherapeutika und Angaben zu ihrem Gebrauch auf.

Bei hämatologischen Tumoren ist Imatinib das prototypische Mittel. Es interagiert und hemmt die ATP-Bindungsstelle der p210<sup>bcr-abl</sup>-Proteintyrosinkinase, die durch die t(9;22)-Translokation, das so genannte Philadelphia-Chromosom bei Patienten mit CML, entsteht. In der Therapie neu diagnostizierter CML in chronischer Phase ist Imatinib der früheren Standardtherapie aus IFN- $\alpha$  und Chemotherapie überlegen. Dagegen hat die Substanz weniger Wirkung in der Blastenkrise der CML, bei der es gehäuft zu strukturverändernden Punktmutationen von p210<sup>bcr-abl</sup> bzw. zu zusätzlichen genetischen Veränderungen kommen kann. Das Nebenwirkungsspektrum zeigt eine hohe Tolerabilität, wobei Flüssigkeitsretention, periphere Ödeme und Mus-



**Abbildung 103e-4** Gezielte Therapeutika unterbrechen meistens die vom Wachstumsfaktor vermittelten Signalwege des Zellwachstums. Nach der Bindung eines Wachstumsfaktors an seinen Rezeptor (1) wird oft die Tyrosinkinase aktiviert, insbesondere nach Dimerisierung des Rezeptors (2). Dadurch kommt es zur Autophosphorylierung des Rezeptors und zum Andocken von Adapterproteinen. Ein wichtiger aktivierter Signalweg tritt nach dem Austausch von GDP gegen GTP in der RAS-Familie der Protoonkogenprodukte auf (3). GTP-RAS aktiviert die RAF-Protoonkogenkinase (4) und führt so zu einer Phosphorylierungskaskade der Kinasen (5, 6), die schlussendlich Signale an die Regulatoren der Genfunktion übermittelt, damit Transkriptoren gebildet werden, die den Zellzyklus aktivieren und die Proteinsynthese erhöhen. Parallel dazu können die Tyrosinophosphorylierten Rezeptoren die Phosphatidylinositol-3-Kinase aktivieren, damit sie das Lipid Phosphatidylinositol-3-phosphat phosphoryliert (7). Dadurch wird die AKT-Kinase aktiviert (8), die ihrerseits die Mammalian-Target-of-Rapamycin-Kinase (mTOR-Kinase) aktiviert (9), die erhöht direkt die Translation der Schlüssel-mRNAs für die Produktion von Genen, die das Zellwachstum regulieren. Erlotinib und Afatinib sind Beispiele für Inhibitoren der Tyrosinkinase des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors. Imatinib wirkt auf die Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase bcr-abl oder die membrangebundene c-KIT-Tyrosinkinase. Vemurafenib und Dabrafenib wirken auf die B-Isoform von RAF (nur beim Melanom) und Sorafenib hemmt c-RAF. Trametinib wirkt auf MEK. Temozolomid und Everolimus hemmen die mTOR-Kinase zur Herabregulation der Translation onkogener mRNAs.

kelkrämpfe zu den häufigen Nebenwirkungen gehören. Die Einführung von Imatinib in die Erstlinientherapie der CML hat die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CML-Patienten grundlegend verändert. Nilotinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor mit gesteigerter Aktivität, der zusätzlich gegen die meisten bekannten Punktmutationen der p210<sup>bcr-abl</sup>-Tyrosinkinase aktiv ist und ein deutlich verbessertes Nebenwirkungsspektrum besitzt. Unter Nilotinib kann es gelegentlich zur Lipasämie kommen. Dasatinib verfügt sowohl im Vergleich mit Imatinib als auch Nilotinib über die stärkste Aktivität und deckt nahezu alle Punktmutationen von p210<sup>bcr-abl</sup> ab. Zu den Nebenwirkungen dieser Substanz gehören Perikard- und Pleuraergüsse. Gleichzeitig weist Dasatinib auch Aktivität gegenüber anderen Tyrosinkinasen, wie den src-Kinasen, auf. Die T315I-Mutante von p210<sup>bcr-abl</sup> ist resistent gegenüber Imatinib, Nilotinib, Bosutinib und Dasatinib. Ponatinib ist bei Patienten mit dieser p210<sup>bcr-abl</sup>-Variante aktiv, führt aber vermehrt zu Thromboembolien. Daher wird der Einsatz dieser Klasse gezielter Therapeutika nicht nur vom Vorhandensein der p210<sup>bcr-abl</sup>-Tyrosinkinase geleitet, sondern auch vom Vorhandensein verschiedener Mutationen in der ATP-Bindungsstelle.

TABELLE 103e-5 Substanzen zur molekular gezielten Therapie

Substanz	Ziel/Indikation	Unerwünschte Ereignisse	Anmerkungen
<b>Diagnostisch geführte Proteinkinase-Antagonisten</b>			
Imatinib	Bcr-Abl-Fusionsprotein (CML/ALL), c-kit-Mutanten, PDGFR-Varianten (gastrointestinaler Stromatumor, eosinophile Syndrome)	Übelkeit Periorbitalödem Selten Herzinsuffizienz QTc-Verlängerung	Myelosuppression bei soliden Tumoren selten
Nilotinib	Bcr-Abl-Fusionsprotein (CML) und einige Imatinib-resistente Varianten	Wechselwirkung mit durch CYP3A4 metabolisierten Medikamenten Herzinsuffizienz Hepatotoxizität Hypothyreose	Chronische Phase und Patienten mit Resistenz gegenüber Imatinib
Dasatinib	Bcr-Abl-Fusionsprotein (CML/ALL), Wildtyp und Imatinib-resistente Mutanten	Myelosuppression (Blutung, Infektion) Pulmonale Hypertonie Herzinsuffizienz Flüssigkeitsretention QTc-Verlängerung	Chronische Phase und Resistenz gegenüber Imatinib oder Nilotinib
Bosutinib	Bcr-Abl-Fusionsprotein (CML), Wildtyp und Imatinib-resistente Mutanten	Myelosuppression Hepatisch QTc-Verlängerung	Chronische Phase und Resistenz gegenüber Imatinib oder Nilotinib
Ponatinib	T315I-Mutation des Bcr-Abl-Fusionsproteins (CML)	Gerinnung Hepatisch Herzinsuffizienz Pankreatitis Neuropathie Exanthem	
Gefitinib	Erstlinientherapie des NSCLC mit Mutation der ATP-Bindungsstelle von EGFR	Diarrhö Interstitielle Pneumonitis	
Erlotinib	Erstlinientherapie des NSCLC mit Mutation der ATP-Bindungsstelle von EGFR, Zweitlinientherapie des NSCLC mit Wildtyp-EGFR	Exanthem Diarrhö Selten interstitielle Pneumonitis	1 h vor, 2 h nach den Mahlzeiten
Afatinib	Erstlinientherapie des NSCLC mit Mutation der ATP-Bindungsstelle von EGFR	Diarrhö Haut	Interaktion mit Pgp-Inhibitoren
Crizotinib	EML4-Alk-Fusionsprotein	Interstitielle Pneumonitis Hepatisch QTc-Verlängerung Bradykardie	
Vemurafenib	BRAF V600E beim Melanom	Übelkeit Exanthem Haut Sekundäre kutane Neoplasien	
Dabrafenib	BRAF V600E beim Melanom	Haut Sekundäre kutane Neoplasien	
Trametinib	BRAF V600E beim Melanom (in der Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib)	Exanthem Diarrhö Lymphödem In Kombination mit Dabrafenib Zweitmalignome, Blutung, venöse Thrombose, Herzinsuffizienz, okulär, Hyperglykämie	
<b>Diagnostisch geführtes Retinoid</b>			
Tretinoin	APL t(15,17)	Teratogen Haut APL-Differenzierungssyndrom: Lungenfunktionsstörung/-infiltrat, Pleura-/Perikarderguss, Fieber	



Tabelle 103e-5 (Fortsetzung)

Substanz	Ziel/Indikation	Unerwünschte Ereignisse	Anmerkungen
<b>Nicht diagnostisch geführtes Retinoid</b>			
Bexaroten	Kutanes T-Zell-Lymphom	Hypercholesterinämie Hypertriglyzeridämie Haut Teratogen Zentrale Hypothyreose	
<b>Multikinase-Inhibitoren</b>			
Sorafenib	c-raf, VEGFR Nierenzellkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Diarrhö Hand-Fuß-Syndrom Andere Exantheme Hypertonie Herzinsuffizienz	
Pazopanib	VEGFR, c-kit, PDGFR Nierenzellkarzinom, Weichgewebesarkom	Müdigkeit Diarrhö/gastrointestinal Hypertonie Thrombosen QTc	
Regorafenib	VEGFR/TIE2 Kolonreales Karzinom (Zweitlinientherapie); gastrointestinaler Stromatumor	Hypertonie Hand-Fuß-Syndrom Thrombosen Perforationen	
Sunitinib	VEGFR Nierenzellkarzinom, neuroendokriner Pankreastumor, gastrointestinaler Stromatumor	Müdigkeit Diarrhö Neutropenie	
Vandetanib	VEGFR, ret, EGFR Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Diarrhö Exanthem Hypertonie Verlängerte QTc Thrombosen	
Cabozantinib	VEGFR, c-met Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Hypertonie Wundheilung Fisteln Osteonekrosen Proteinurie	
Axitinib	VEGFR, PDGFR, c-kit Nierenzellkarzinom (Zweitlinientherapie)	Diarrhö/andere gastrointestinale Müdigkeit Hand-Fuß-Syndrom	
<b>Proteasom-Inhibitoren</b>			
Bortezomib	Multiples Myelom, Mantelzell-Lymphom	Neuropathie Thrombozytopenie Gastrointestinal	
Carfilzomib	Multiples Myelom (Zweitlinientherapie)	Infusionsreaktion Herzinsuffizienz Thrombozytopenie Pulmonal Tumorlyse	
<b>Histondeacetylase-Inhibitoren</b>			
Vorinostat	Kutanes T-Zell-Lymphom (Zweitlinientherapie)	Müdigkeit Diarrhö Thrombozytopenie Embolie	
Romidepsin	Kutanes T-Zell-Lymphom (Zweitlinientherapie)	Übelkeit, Erbrechen Zytopenien Herzleitungsstörungen	

Tabelle 103e-5 (Fortsetzung)

Substanz	Ziel/Indikation	Unerwünschte Ereignisse	Anmerkungen
<b>mTOR-Inhibitoren</b>			
Temsirolimus	Nierenzellkarzinom (Zweitlinientherapie oder schlechte Prognose)	Stomatitis Thrombozytopenie Übelkeit Anorexie, Müdigkeit Metabolisch (Glukose, Lipid)	
Everolimus	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, subependymales Riesenzellastrozytom, Mammakarzinom (hormonrezeptorpositiv, resistent gegen Antiöstrogen), neuroendokriner Pankreastumor	Stomatitis Müdigkeit	
<b>Andere</b>			
Arsentrioxid	APL	↑ QTc APL-Differenzierungs-Syndrom (siehe unter Tretinoin)	
Vismodegib	Smoothed Receptor des Hedgehog Pathway Metastasiertes Basalzellkarzinom	Gastrointestinal Haarausfall Müdigkeit Muskelkrämpfe Dysgeusie	

**Abkürzungen:** APL = akute Promyelozytenleukämie; ALL = akute lymphozytäre Leukämie; CML = chronische myeloische Leukämie; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; mTOR = mammalian Target of Rapamycin Kinase; NSCLC = nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; PDGFR = Platelet-derived Growth Factor Receptor; Pgp = P-Glykoprotein; VEGFR = Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

All-trans-Retinsäure (ATRA) wirkt zielgerichtet gegen das PML-Retinsäurerezeptor-alpha-Fusionsprotein, das durch eine t(15;17)-Translokation entsteht und bei nahezu allen Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL) nachweisbar ist. Die Substanz ist oral verfügbar und führt zur Ausdifferenzierung des malignen Promyelozytenklons bzw. verbessert die Rate an hämorrhagischen Komplikationen dieser Erkrankung. Das Nebenwirkungsspektrum erstreckt sich auf Kopfschmerzen sowie kutane und gastrointestinale Toxizitäten. Ein weiteres aktives Retinoid ist der synthetische Retinrezeptor-X-Ligand Bexarotene, der Aktivität in kutanen T-Zell-Lymphomen aufweist.

In epithelialen soliden Tumoren wirken die kleinmolekularen Antagonisten des Epidermal Growth Factor (EGF) an der ATP-Bindungsstelle der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase. In ersten klinischen Studien erwies sich Gefitinib als bei einem kleinen Teil der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) aktiv. Die Nebenwirkungen, meistens Exanthem und Diarrhö, waren meist tolerabel. Die anschließende Auswertung der ansprechenden Patienten ergab bei ihnen eine hohe Frequenz von aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors. Patienten mit derartigen aktivierenden Mutationen, die initial auf Gefitinib angesprochen hatten, bei denen es aber dann zur Krankheitsprogression gekommen war, hatten weitere Mutationen in dem Enzym erworben, die funktionell analog zu den für die Imatinibresistenz verantwortlichen Mutationsvarianten der CML sind. Erlotinib ist ein weiterer Antagonist der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase, der in klinischen Studien bei der Behandlung des NSCLC zu überlegenen Ergebnissen geführt hat. Bei einem Teil der Patienten, die nach einer Krankheitsprogression behandelt wurden und nicht anhand von aktivierenden Mutationen vorselektiert wurden, verlängerte sich das Gesamtüberleben. Obwohl somit Patienten mit den Wildtyp-EGF-Rezeptoren von einer Behandlung mit Erlotinib profitieren können, wurde vor kurzem gezeigt, dass das Vorhandensein von Mutationen der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase die Grundlage für die Empfehlung von Erlotinib und Afatinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC sind. Auch Crizotinib, das am alk-Protoonkogen-Fusionsprotein angreift, ist bei der initialen Behandlung des alk-positiven NSCLC von Nutzen. Lapatinib ist ein Tyrosinkinasehemmer mit antagonistischer Aktivität gegen den EGF-Rezeptor und HER2/neu, der für die Behandlung von Mammakarzinomen, die das HER2/neu-Onkoprotein exprimieren, von Bedeutung ist.

Imatinib ist nicht nur gegen die p210<sup>bcr-abl</sup>-Kinase aktiv, sondern auch gegen die c-kit-Tyrosinkinase (den Rezeptor für den steil-wachstumsfaktor, der auch als Stammzell-Wachstumsfaktor bezeichnet wird) und gegen den Platelet-derived Growth Factor Receptor (PDGFR), die beide oft von gastrointestinalen Stromasarkomen (GIST) exprimiert werden. Imatinib wird klinisch beim GIST eingesetzt, das sich früher dadurch auszeichnete, dass es gegen alle chemotherapeutischen Ansätze refraktär war. Die Aktivität von Imatinib hängt von der spezifischen Mutationsvariante von kit oder PDGFR im jeweiligen Tumor ab.

Die BRAF-V600E-Mutation wurde in einer nicht unerheblichen Zahl von Melanomen, Schilddrüsentumoren und Haarzell-Leukämien nachgewiesen. Präklinische Modelle unterstützen das Konzept, wonach BRAF-V600E in diesen Tumoren die onkogene Signalgebung antreibt. Vemurafenib und Dabrafenib hemmen selektiv die Aktivität der BRAF-V600E-Serinkinase und erzeugen bei Melanomen mit BRAF-V600E-Mutationen ein deutliches Ansprechen, allerdings traten bei vielen der nur mit einer dieser Substanzen behandelten Patienten Frührezidive auf. Trametinib wirkt abwärts von BRAF-V600E durch direkte Hemmung der MEK-Serinkinase über einen nicht an der ATP-Bindungsstelle angreifenden Mechanismus und erzielte bei Melanomen mit der BRAF-V600E-Mutation ebenfalls gute Ansprechraten. Die Kombination aus Trametinib und Dabrafenib ist sogar noch aktiver, da sie an zwei Punkten in den von BRAF-V600E angetriebenen Signalweg eingreift, der zur Genaktivierung führt.

**Onkogenetisch aktivierte Signalwege** Diese Substanzgruppe greift ebenfalls Steuermoleküle an, welche die Lebensfähigkeit der Tumorzellen fördern. Allerdings muss dafür das Vorhandensein des jeweiligen Ziels bzw. seiner Variante nicht diagnostisch belegt werden.

Multikinase-Antagonisten sind kleinmolekulare Antagonisten der ATP-Bindungsstelle, die mehr als eine Proteinkinase hemmen und zur Behandlung mehrerer solider Tumoren geeignet sind. Die Substanzen mit überwiegender Aktivität gegen die Tyrosinkinase des Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) sind beim Nierenzellkarzinom aktiv. Sorafenib ist ein VEGFR-Antagonist mit Aktivität gegen die raf-Serin-Threonin-Proteinkinase und Regorafenib ist eine eng mit Sorafenib verwandte Substanz, die beim rezidierten fortgeschrittenen Kolonkarzinom von Nutzen ist. Auch Pazopanib greift vor allem den VEGFR an und ist beim Nierenzellkarzinom und bei Weichgewebesarkomen aktiv. Sunitinib ist gegen VEGFR, PDGFR

und c-kit aktiv. Es führt bei Nierenzellkarzinomen und GIST zu einem deutlichen Ansprechen und stabilisiert die Krankheit. Nebenwirkungen der Substanzen mit Anti-VEGFR-Aktivität sind vor allem Hypertonie, Proteinurie sowie seltener Blutungs- und Gerinnungsstörungen und Perforationen der vernarbten gastrointestinalen Läsionen. Daneben treten Müdigkeit, Diarrhö und das Hand-Fuß-Syndrom, mit Erythem und Desquamation der distalen Extremitäten auf, sodass die Dosis gelegentlich und insbesondere bei der Gabe von Sorafenib angepasst werden muss.

Temsirolimus und Everolimus sind Inhibitoren des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) und bei Nierenkarzinomen aktiv. Zu den Nebenwirkungen gehören Stomatitis, Müdigkeit sowie Hyperlipidämie (10 %), Myelosuppression (10 %) und seltener eine pulmonale Toxizität. Everolimus ist auch beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom mit Resistenz gegen die normale hormonelle Hemmung sowie bei bestimmten neuroendokrinen und zerebralen Tumoren von Nutzen. Letztere treten bei Patienten mit sporadischen oder hereditären Mutationen in dem mTOR aktivierenden Signalweg auf.

Bei hämatologischen Neoplasien wirkt Bortezomib durch Proteasom-Inhibition. Das Proteasom ist ein Makromolekül mit Proteaseaktivität, das zur selektiven Degradation von Proteinen führt, die in der Regulation von Transkriptionsfaktoren, einschließlich NFκB bzw. Regulatoren der Zellzyklusprogression Bedeutung haben. Die Substanz hat Wirksamkeit beim multiplen Myelom und einigen Lymphomen gezeigt. Nebenwirkungen beinhalten periphere Neuropathie, orthostatische Hypotension mit oder ohne Hyponatriämie sowie reversible Thrombozytopenie. Carfilzomib ist ein chemisch nicht mit Bortezomib verwandter Proteasominhibitor, der keine deutliche Neuropathie, aber ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit möglicher kardiopulmonaler Belastung auslöst. Weitere Substanzen mit Aktivität beim Plasmozytom und bestimmten anderen hämatologischen Neoplasien sind die mit Thalidomid verwandten Immunmodulatoren, wie Lenalidomid und Pomalidomid. Sie hemmen die aberrante Angiogenese in der Mikroumgebung des Knochenmarks und beeinflussen die Immunfunktionen der Stromazellen, um das Zytokinmilieu, welches das Wachstum der Myelomzellen fördert, zu verändern. Thalidomid ist zwar klinisch aktiv, führt aber zu ausgeprägten Nebenwirkungen, wie Zytopenien, Neuropathien, Hyperkoagulation und ZNS-Toxizität, die bei den anderen Substanzen dieser Klasse abgeschwächt wurden. Trotzdem wird beim Einsatz dieser Substanzklasse häufig parallel eine prophylaktische Antikoagulation durchgeführt.

Brutinib steht stellvertretend für eine neue Klasse von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase, die für die Funktion der B-Zellen von Bedeutung ist. Es wurde initial zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms zugelassen, dürfte aber bei mehreren B-Zell-Neoplasien, die von einer Signalgebung über den B-Zell-Antigenrezeptor abhängen, wirksam sein. Die Janus-Kinasen verstärken abwärts zahlreicher Zytokinrezeptoren die Zytokinsignale. Inhibitoren der Janus-Kinase, wie Ruxolitinib, sind nachweislich bei der Myelofibrose aktiv und lindern die Splenomegalie sowie die systemischen Symptome.

Vorinostat ist ein Histonacetylaseinhibitor. Histonacetylasen sind für die Aufrechterhaltung der adequate Anordnung von Histonkomplexen der DNS erforderlich und gewährleisten die Aufrechterhaltung der Transkription. Acetylierte Histone ermöglichen den Zugang von Transkriptionsfaktoren zur DNS und unter Umständen die Expression von in Tumoren selektiv unterdrückten Genen. Dieser Ansatz kann zur Differenzierung und Normalisierung des zellulären Phänotyps führen. Daneben kann es aber auch zum Zellzyklusarrest durch die Expression von endogenen Zellzyklusregulatoren kommen. Vorinostat ist für den klinischen Einsatz bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zugelassen und mit relativ wenigen Nebenwirkungen verbunden. Romidepsin gehört zur eigenständigen molekularen Klasse der Histondeacetylase-Hemmer und ist ebenfalls beim kutanen T-Zell-Lymphom wirksam. Ein beim kutanen T-Zell-Lymphom aktives Retinoid ist der synthetische Retinoid-X-Rezeptorligand Bexaroten.

DNS-Methyltransferaseinhibitoren, wie 5-Azacytidin und 2'-Desoxy-5-Azacytidin (Decitabin) können die Transkription von Genen, die durch die Pathomechanismen des Tumors „ruhen“, erhöhen. Dies geschieht durch Demethylierung von methylierten Cytosinen, die für eine „epigenetische“ (im Anschluss an die DNS-Replikation) DNS-Modifikation erforderlich sind. Diese Substanzen wurden ursprünglich der Gruppe der Antimetaboliten zugeschrieben. Gegenüber myelodysplastischen Syndromen und einigen Leukämieformen besteht klinische Wirksamkeit bereits bei geringen Dosierungen. Möglicherweise

bietet die Kombination von DNS-Methyltransferaseinhibitoren und Histondeacetylaseinhibitoren eine neue Möglichkeit zur Regulation der Chromatinfunktion.

Zielgerichtete Zytotoxine verwenden Makromoleküle, wie Antikörper oder Zytokine, mit hoher Affinität gegenüber definierten Oberflächenmolekülen von Tumorzellen. Der Wert dieser zielgerichteten Ansätze besteht in der Maximierung des therapeutischen Index aufgrund der differentiellen Expression der jeweiligen Zielstruktur im Tumorgewebe im Gegensatz zum normalen Gewebe.

## ■ BIOLOGISCHE THERAPIE

### Grundlagen

Das Ziel der biologischen Therapie besteht in der Manipulation der Patienten-Tumor-Interaktion („Host-Tumor-Interaction“) zugunsten des Patienten, wobei der maximale biologische Effekt idealerweise mit der optimalen biologischen Dosis, die unter der maximal tolerierbaren Dosis liegt, erzielt wird. Als Klasse unterscheiden sich biologische von molekular gezielt angreifenden Therapien dadurch, dass biologische Therapien eine aktive Antwort (z. B. Re-Expression „stummer“ Gene) seitens der Tumorzelle oder seitens des Wirts (z. B. dessen Immunantwort) zur Auslösung des therapeutischen Effekts benötigen. Dies steht im Gegensatz zu Proliferationshemmung oder Apoptose als ultimative Therapieantworten der oben beschriebenen molekular gezielt angreifenden Therapien.

### Immunzellvermittelte Therapien

Malignome haben zahlreiche Mechanismen entwickelt, um dem Immunsystem zu entgehen: (1) Sie weichen meist nur geringfügig von der benignen Ausgangszelle ab; (2) sie können ihre Histokompatibilitätsantigene lange herunterregulieren, um damit der Erkennung durch T-Zellen zu entgehen; (3) sie präsentieren dem Immunsystem ihre Antigene auf „ungünstige“ Weise; (4) sie können sich mit einer schützenden Fibrinhülle umgeben und damit den Kontakt mit Immunzellen minimieren; und (5) setzen sie mehrere lösliche Moleküle, einschließlich wirksamer Immunmodulatoren, frei, die das Immunsystem daran hindern, die Tumorzelle zu erkennen, oder die Immunzellen töten oder inaktivieren. Einige der Zellprodukte lenken die Immunantwort weg von der zellulären Immunität (im Sinne eines Shifts von  $T_H1$ - zu  $T_H2$ -Antworten; Kap. 372e) und führen dadurch schließlich zu T-Zell-Defekten, welche die Aktivierung und zytotoxische Aktivität verhindern. Die tumorspezifische Zytostatikatherapie supprimiert darüber hinaus die Patientenimmunität. Zahlreiche Strategien werden getestet, um diese Immundefunktion zu beseitigen.

### Zellvermittelte Immunität

Der überzeugendste Beweis dafür, dass das Immunsystem gegenüber malignen Tumoren klinisch bedeutsam wirksam sein kann, stammt aus Erkenntnissen der allogenen Blutstammzelltransplantation. Der adoptive T-Zell-Transfer vom Stammzellenspender führt im malignombelasteten Empfänger zur Fremderkennung des Malignoms und kann zu eindrucksvollen Tumorremissionen führen („Graft-versus-Tumor-Effekt“). Mit drei verschiedenen Ansätzen wird versucht, die T-Zell-Fähigkeit zur Abtötung von Tumorzellen therapeutisch auszunutzen.

1. *Transfer allogener T-Zellen.* Dies geschieht vor allem in drei Situationen: als allogene Blutstammzelltransplantation, als reine Lymphozytentransfusion nach erfolgreicher allogener Blutstammzelltransplantation und als Lymphozytentransfusion nach immunsuppressiver (nicht myeloablativer) Therapie („Minitransplantation“). In diesen drei Fällen sind die Effektorzellen Spender-T-Zellen, welche den Tumor vermutlich aufgrund geringer Histokompatibilitätsunterschiede als fremd erkennen. Das Hauptrisiko derartiger Therapien ist die Entwicklung der „Graft-versus-Host-Erkrankung“ aufgrund der nur geringen Unterschiede zwischen den Malignomzellen und den gesunden Zellen des Empfängers. Diese Therapieansätze sind in der Behandlung hämatologischer Malignome sehr wirksam.
2. *Transfer autologer T-Zellen.* Bei diesem Ansatz werden dem Patienten T-Zellen entnommen, in vitro in mehrfacher Hinsicht verändert und dem Patienten zurückgegeben. Es gibt drei wesentliche Arten der autologen T-Zell-Manipulation. Erstens können tumorantigenspezifische T-Zellen ex vivo über mehrere Wochen entwickelt, expandiert und anschließend zurückgegeben werden. Zweitens können die T-Zellen des Patienten durch kurzzeitige Ex-



vivo-Exposition gegenüber polyklonalen Stimulatoren, wie Anti-CD3 und Anti-CD28, aktiviert werden. Anschließend werden sie nach der Rückgabe durch Stimulation beispielsweise mit Interleukin-2 expandiert. Zellen, die für eine kurze Zeit ex vivo waren, konnten die tumorinduzierten T-Zell-Defekte überwinden und infiltrieren den Tumor besser als Zellen, die für mehrere Wochen in Kulturen gehalten wurden. Beim dritten Ansatz werden in einen Teil der entnommenen T-Zellen Gene, die für einen T-Zell-Rezeptor mit Spezifität für ein Tumorantigen kodieren, sowie Gene, welche die T-Zell-Aktivierung erleichtern, eingeführt. Nach der Rückgabe ermöglichen diese T-Zellen ein Homing zytotoxischer T-Zellen an Tumorzellen, welche dieses Antigen exprimieren.

3. **Tumorvakzine sollen die T-Zell-Immunität des Patienten boostern.** Die Erkenntnis, dass mutierte Onkogene, die nur intrazellulär exprimiert werden, als Zielstruktur von T-Zellen dienen und Tumorzellen töten können, hat die Möglichkeiten der Entwicklung von Tumorvakzinen deutlich verbessert. Damit ist es nicht mehr notwendig, Unterschiede zwischen Tumor- und Normalzellen zu finden. Allerdings bleiben die Schwierigkeiten bestehen, tumorspezifische Peptide in geeigneter Weise zu präsentieren, um T-Zellen zu aktivieren. Tumoren an sich präsentieren ihre eigenen Antigene sehr unzureichend für T-Zellen. Antigenpräsentierende Zellen (dendritische Zellen) sind zur Antigenpräsentation wesentlich besser geeignet. Daher zielt eine Reihe von experimentellen Behandlungskonzepten darauf ab, T-Zellen des Patienten gegen tumorassoziierte Peptide zu aktivieren. Adjuvantien, wie GM-CSF, scheinen in der Lage zu sein, antigenpräsentierende Zellen an einer Hautstelle, die Tumorantigene enthält, zu versammeln. Derartige Therapieansätze konnten mikroskopische Resterkrankungen bei follikulären Lymphomen beseitigen und erhöhten die tumorspezifischen T-Zellen. Gereinigte antigenpräsentierende Zellen können mit Tumor, Tumorzellmembran oder bestimmten Tumorantigenen beladen werden und als Vakzine eingesetzt werden. Ein derartiger Impfstoff, Sipuleucel-T, ist zur Anwendung bei Patienten mit hormonunabhängigem Prostatakarzinom zugelassen. Dabei unterzieht sich der Patient einer Leukapherese, bei der die mononukleären Zellen (auch die antigenpräsentierenden Zellen) aus seinem Blut entfernt werden. Die Zellen werden im Labor mit einem antigenen Fusionsprotein gepulst, das ein oft von den Zellen des Prostatakarzinoms exprimiertes Protein enthält, die saure Phosphatase der Prostata. Diese wird an GM-CSF fusioniert und gereift, um die Kapazität zur Antigenpräsentation gegenüber den Abwehrzellen zu erhöhen. Anschließend werden die Zellen dem Patienten über ein gut verträgliches Verfahren wieder zugeführt. Obwohl objektiv keine Reaktion des Tumors zu erkennen war, verlängerte sich das mediane Überleben um etwa 4 Monate. Tumorzellen können mit Genen transfiziert werden, die antigenpräsentierende Zellen anlocken.

Eine weitere wichtige Impfstrategie richtet sich gegen Krankheitserreger, welche die Entwicklung von Krebserkrankungen beim Menschen fördern. Impfungen gegen onkogene Viren sind sicher und wirksam. Eine Hepatitis-B-Impfung kann die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen verhindern und die tetravalente HPV-Impfung (humanes Papillomavirus) verhindert entsprechende Virusinfektionen, die zur Entstehung des Zervixkarzinoms beitragen können. Leider sind diese Impfungen sind zur Behandlung virusassoziierter Malignome unwirksam.

### Antikörpervermittelte Therapien

Im Allgemeinen sind Antikörper zur Tumorzellabtötung nicht sehr wirksam. Da das Immunsystem des Patienten durch den Tumor dahingehend verändert wird, eher Antikörper herzustellen als eine zelluläre Immunität zu entwickeln, wird angenommen, dass der Tumor einfacher einem antikörpermedierten Immunangriff entgehen kann. Bei vielen Patienten können Antikörper gegen ihren Tumor nachgewiesen werden, doch scheinen diese keinen Einfluss auf die Erkrankungsprogression zu besitzen. Die Möglichkeit, technisch große Mengen hoch affiner, gegen den Tumor gerichteter Antikörper herzustellen, hat zur Applikation von Antikörpern zur Malignombehandlung geführt. Bei diesem Ansatz werden die Antikörper erzeugt, indem die antigenerkennenden Regionen mit humanen Immunglobulinketten hybridisiert (Chimerisierung oder Humanisierung) werden oder sie werden de novo von Mäusen, welche die humanen Immunglobulin-Genloci tragen, gebildet. Es gibt drei generelle Strategien beim Einsatz

von Antikörpern. **Tumorregulatorische Antikörper** greifen die Tumorzellen direkt oder indirekt an und verändern ihre intrazellulären Funktionen oder locken Immunzellen oder Stromazellen an. **Immunregulatorische Antikörper** greifen die auf den Tumorzellen oder den Immunzellen des Wirts exprimierten Antigene an, um vor allem die Immunreaktion auf den Tumor zu ändern. **Antikörperkonjugate** entstehen durch die Verbindung eines Antikörpers mit Medikamenten, Toxinen oder Radioisotopen, damit diese „Gefechtsköpfe“ zum Tumor gebracht werden. **Tabelle 103e-6** fasst die Eigenschaften der derzeit zur Krebstherapie verfügbaren oder vielversprechenden Antikörper zusammen.

**Tumorregulatorische Antikörper** Die humanisierten Antikörper gegen das auf den Zellen von B-Zell-Lymphomen exprimierte CD20-Molekül (Rituximab und Ofatumumab) stehen beispielhaft für Antikörper, die in die zur Lymphogenese führende Signalgebung eingreifen und die Immunreaktion gegen B-Zell-Neoplasien aktivieren. Sie werden allein oder in Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien eingesetzt. Obinutuzumab ist ein Antikörper mit veränderter Glykosylierung, wodurch er besser Komplement binden kann. Es ist gegen CD20 gerichtet und ist bei chronischen lymphozytären Leukämien von Nutzen und scheinbar effektiver als Rituximab.

Der bei epithelialen Krebsarten und insbesondere dem Mammakarzinom überexprimierte HER2/neu-Rezeptor wurde ursprünglich mit Trastuzumab angegriffen, das die Effektivität von Chemotherapien beim Mammakarzinom deutlich erhöht und auch selbst aktiv ist. Außerdem scheint Trastuzumab die intrazellulären Signale von HER2/neu zu unterbrechen und Immunmechanismen zu stimulieren. Der Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab ist gegen die Domäne von HER2/neu gerichtet, die für die Dimerisierung anderer Mitglieder der HER2-Familie verantwortlich ist. Damit unterbricht es spezifischer die HER2-Signalgebung und verstärkt die Wirkung von Trastuzumab.

Gegen EGFR gerichtete Antikörper, wie Cetuximab und Panitumumab, wirken bei chemotherapieresistenten kolorektalen Karzinomen, besonders in Kombination mit Chemotherapie bzw. in Kombination mit Strahlentherapie bei HNO-Tumoren. Der genaue Wirkungsmechanismus ist unklar. Möglicherweise gibt es einen direkten antiproliferativen Effekt der jeweils applizierten Antikörper. Alternativ könnten Antikörper die Stimulation parakriner Mechanismen, die Tumorwachstum aufrechterhalten, beeinträchtigen.

Der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab besitzt dagegen als Monosubstanz eine nur geringe antineoplastische Wirksamkeit, führt aber in der Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten Tumorgrößenreduktion und Verbesserung der Dauer des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Mammakarzinom. Der genaue Mechanismus dieser Wirksamkeit ist unklar, könnte aber möglicherweise im Zusammenhang stehen mit der Fähigkeit der Tumorzelle, die jeweilige Chemotherapie in adäquater Konzentration aufzunehmen. Ziv-aflibercept ist kein Antikörper, sondern eine löslich gemachte VEGF-Bindungsdomäne des VEGF-Rezeptors. Dadurch besitzt es bei vergleichbaren Nebenwirkungen einen anderen Wirkungsmechanismus.

Zu den unerwünschten Wirkungen der Antikörper gehören infusionsbedingte Hypersensitivitätsreaktionen, die normalerweise während der Erstgabe auftreten und mit Glukokortikoiden und/oder Antihistaminika kontrolliert werden können. Zusätzlich sind bestimmte Krankheitsbilder im Zusammenhang mit Antikörpern beschrieben worden. So können Anti-EGFR-Antikörper einen akneähnlichen Hautausschlag verursachen, der nur schwer mit Glukokortikoidcremes zu behandeln ist. Trastuzumab (Anti-HER-2) kann die Herzfunktion beeinträchtigen, besonders bei Patienten, die mit Antrazyklinen vorbehandelt sind. Bevacizumab hat mehrere unerwünschte Wirkungen, wie arterielle Hypertonie, Thrombose, Proteinurie, hämorrhagische Diathese und gastrointestinale Perforationen mit oder ohne vorausgegangene Operation. Diese unerwünschten Ereignisse treten auch bei kleinmolekularen Substanzen, welche die VEGFR-Funktion verändern, auf.

**Immunregulatorische Antikörper** Rein immunregulatorische Antikörper führen über die Stimulation von Immunreaktionen zu einer gegen den Tumor gerichteten Zytotoxizität. Bei den Ansätzen der ersten Generation wurde versucht, Komplement zu aktivieren. Ein Beispiel dafür sind CD52-Antikörper, die bei chronischer lymphatischer

**TABELLE 103e-6** In der Krebstherapie eingesetzte Antikörper

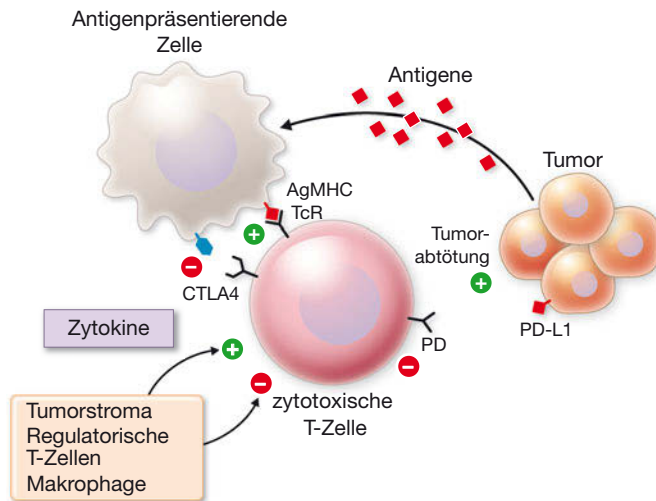
Substanz	Ziel	Indikationen und Besonderheiten bei der Applikation	Nebenwirkungen
<b>Tumorregulatorische Antikörper</b>			
Rituximab	CD20	B-Zell-Neoplasien (zunehmende Rolle auch bei Autoimmunerkrankungen) Chimärer Antikörper mit häufigen von der Maus stammenden Sequenzen	Häufig und insbesondere initial Infusionsreaktionen Reaktivierung von Infektionen, insbesondere Hepatitis Progressive multifokale Leukenzephalopathie Tumorlysesyndrom
Ofatumumab	CD20	Aktiv bei CLL Vollständig humaner Antikörper mit anderer Bindungsstelle als Rituximab	Weniger starke Infusionsreaktionen als Rituximab
Trastuzumab	HER2/neu	Aktiv bei Mammakarzinomen und gastrointestinalen Karzinomen, die HER2/neu-positiv sind	Kardiotoxizität insbesondere bei vorheriger Gabe von Anthrazyklinen (Monitoring erforderlich) Infusionsreaktionen
Pertuzumab	HER2/neu	Mammakarzinom Greift an einer anderen Bindungsstelle an als Trastuzumab und hemmt die Dimerisierung der Mitglieder der HER2-Familie	Infusionsreaktionen Kardiotoxizität
Cetuximab	EGFR	Kolorektale Karzinome mit Wildtyp-Ki-ras-Onkoprotein, Tumoren von Kopf und Hals in Kombination mit Strahlentherapie	Exanthem Diarrhö Infusionsreaktionen
Panitumumab	EGFR	Kolorektale Karzinome mit Wildtyp-Ki-ras-Onkoprotein Vollständig humanisiert, anderer IgG-Subtyp als Cetuximab	Weniger starke Infusionsreaktionen
Bevacizumab	VEGF	Metastasiertes kolorektales Karzinom und nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (nicht squamös) in Kombination mit Chemotherapie; Nierenzellkarzinom und Glioblastom als Monotherapeutikum	Starke arterielle Hypertonie Gastrointestinale Perforationen Blutungen Thrombosen (venös und arteriell)
<b>Immunregulatorische Antikörper</b>			
Alemtuzumab	CD52	CLL, T-Zell-Lymphome Aktiviert nach Bindung an die Zelloberfläche Komplement	Infusionsreaktionen Überempfindlichkeit Tumorlyse Aktivierung von Infektionen Zytopenien
Ipilimumab	CTLA4	Melanom Starke T-Zell-Aktivierung durch Unterdrückung des negativen Proliferationssignals an die T-Zellen, wirkt über CTLA4	Ausgeprägte immunvermittelte Toxizität an Leber, Haut, Hypophyse, Darm. Bei starker Ausprägung Behandlung mit Glukokortikoiden, die den antineoplastischen Effekt hemmen
Pembrolizumab	PD-1	Nicht resektables oder metastasiertes Melanom, das bei einer B-RAF-V600-Mutation refraktär gegenüber einem B-RAF-Inhibitor ist	Immunvermittelte Kolitis, Hepatitis, Hypophysitis, Nephritis und Schilddrüsenfunktionsstörung; Behandlung mit Glukokortikoiden bei starken Nebenwirkungen

**Abkürzungen:** CLL = chronische lymphozytäre Leukämie; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.

Leukämie und T-Zell-Malignomen aktiv sind. Durch das bessere Verständnis der Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Tumor wurde deutlich, dass gegen den Tumor gerichtete zytotoxische T-Zellen oft durch Liganden, die in den Tumorzellen heraufreguliert sind, gehemmt werden. Der Programmed Death Ligand 1 (PD-L1; auch als B7-Homolog 1 bezeichnet) galt initial als eine Einheit, die durch einen auf den T-Zellen befindlichen Rezeptor, den PD-Rezeptor, den Tod der T-Zellen induzierte (Abb. 103e-5). Der PD-Rezeptor ist ein physiologischer Bestandteil der T-Zellen und steuert die Intensität der Immunreaktion. Außerdem regelt die PD-Familie der Liganden und Rezeptoren die Funktion der im Tumorstroma vorhandenen Makrophagen. Diese Aktionen führten zu der Hypothese, wonach Antikörper gegen die PD-Signalachse (Anti-PD-L1 und Anti-PD) zur Krebstherapie geeignet sein könnten, da sie die Immunreaktion gegen den Tumor reaktivieren. Tatsächlich zeigen die beiden Anti-PD-Antikörper Nivolumab und Lambrolizumab bei bestimmten soliden Tumoren, wie dem Melanom und den Lungenkarzinomen, wichtige immunvermittelte Aktivitäten.

Bereits zur klinischen Behandlung des Melanoms zugelassen ist Ipilimumab, ein Antikörper gegen CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), das auf T-Zellen (nicht auf Tumorzellen) exprimiert wird und

auf Signale von antigenpräsentierenden Zellen reagiert (Abb. 103e-5). Außerdem reguliert es die Intensität der proliferativen T-Zell-Reaktion auf Antigene aus den Tumorzellen herab. Die Manipulation der CTLA4-Achse war der erste Beleg dafür, dass der Einsatz rein immunregulatorischer Antikörper, die gegen die T-Zell-Physiologie gerichtet sind, eine sichere und effektive Krebsbehandlung ermöglicht, obwohl sie sehr früh in die T-Zell-Aktivierung eingreift und daher in gewisser Weise unspezifisch T-Zellen stimuliert. Pembrolizumab, eine den PD-Ligand blockierende Substanz, ist ebenfalls zur Behandlung des Melanoms zugelassen. Es besitzt ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Ipilimumab, wirkt aber auf die Mikroumgebung des Tumors. Zu den unerwünschten Wirkungen von Ipilimumab gehört das Auslösen autoimmuner hepatischer, endokriner, kutaner, neurologischer und gastrointestinaler Reaktionen, die bei schwerer Ausprägung mit Glukokortikoiden behandelt werden müssen, die aber ihrerseits leider den Antitumoreffekt abschwächen. Wichtig für den Internisten ist, dass diese Ereignisse meist erst nach längerer Gabe von Ipilimumab auftreten, sodass der Patient bereits von der dauerhaften Kontrolle des Tumorwachstums durch die guten Wirkungen von Ipilimumab profitieren kann.



**Abbildung 103e-5** Tumoren besitzen eine Mikroumgebung (Tumorstroma) mit Immunzellen, zu denen T-Helferzellen, T-Suppressorzellen (beide wirken regulierend auf andere Immunzellfunktionen), Makrophagen und zytotoxische T-Zellen gehören. Die Zytokine im Stroma, die aus den Makrophagen und regulatorischen T-Zellen stammen, modulieren die Aktivitäten der zytotoxischen T-Zelle, die potenziell Tumorzellen abtöten können. Die vom Tumor freigesetzten Antigene werden von antigenpräsentierenden Zellen (Antigen Presenting Cells, APCs) aufgenommen, die sich ebenfalls im Stroma befinden. Die Antigene werden von den APCs zu Peptiden verarbeitet und vom Haupthistokompatibilitätskomplex den T-Zell-Antigenrezeptoren präsentiert. Dadurch erhalten die zytotoxischen T-Zellen ein (+) Aktivierungssignal zum Abtöten von Tumorzellen mit diesem Antigen. Zu den negativen (-) Signalen, welche die zytotoxischen T-Zellen hemmen, gehören der CTLA4-Rezeptor (auf den T-Zellen), die Interaktion mit der B7-Familie der negativen Steuersignale aus den APCs und dem PD-Rezeptor (auf den T-Zellen) und die Interaktion mit dem (-) PD-L1-Signal aus den Tumorzellen, die den PD-1-Liganden (PD-1) exprimieren. Da die CTLA4- und PD1-Signale die Antitumorreaktion der T-Zellen abschwächen, ermöglichen Strategien zur Hemmung von CTLA4 und PD1 die Stimulation der zytotoxischen T-Zellen zum Abtöten von Tumorzellen. Zytokine von anderen Immunzellen und Makrophagen können (+) und (-) Signale an die T-Zellen weitergeben und werden derzeit als neue immunregulatorische Medikamente untersucht.

Eine weitere Klasse der immunregulatorischen Antikörper bildet der „bispesifische“ Antikörper Blinatumomab. Er kombiniert eine Anti-CD19-Antigen-Bindungsstelle und eine Anti-CD3-Antigenbindungsstelle. Daher kann dieser Antikörper die T-Zellen (mit seiner Anti-CD3-Aktivität) nahe an die B-Zellen mit dem CD19-Antigen bringen. Blinatumomab ist bei B-Zell-Neoplasien, wie der akuten lymphozytären Leukämie, aktiv, die das von Rituximab angegriffene CD20 nur in geringem Umfang exprimieren.

**Antikörperkonjugate** Konjugate von Antikörpern mit Medikamenten und Isotopen sind in der Krebsbehandlung nachweislich wirksam und erhöhen den therapeutischen Index des Medikamentes oder Isotopes, indem sie den toxischen „Gefechtskopf“ direkt zur Tumorzelle oder in die Mikroumgebung des Tumors bringen. Trastuzumab-Emtastin ist ein Konjugat aus dem gegen HER2/neu gerichteten Trastuzumab und dem hochtoxischen gegen Mikrotubuli gerichteten Emtastin, das allein zu toxisch zum Einsatz beim Menschen ist. Das Antikörper-Medikament-Konjugat ist bei Mammakarzinomen mit einer Resistenz gegen den „nackten“ Antikörper von großem Nutzen. Brentuximab Vedotin ist ein Anti-CD30-Antikörperkonjugat mit einem Mikrotubulustoxin, das bei Neoplasien wie dem Hodgkin-Lymphom, deren Zellen oft CD30 exprimieren, wirksam ist. Radiokonjugate, die gegen CD20 auf Lymphomzellen gerichtet sind, wurden ebenfalls zugelassen (Ibritumomab-Tiuxetan [Zevalin] mit Yttrium-90 oder <sup>131</sup>I-Tositumomab). Ihr Einsatz wird durch Bedenken hinsichtlich der Toxizität eingeschränkt.

### Zytokine

Es gibt mehr als 70 unterschiedliche Proteine und Glykoproteine mit biologischen Effekten im menschlichen Körper: IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  und IL-1 bis IL-29 (gegenwärtig); die Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Familie (einschließlich Lymphotoxin und TNF-related Apoptosis-Inducing Ligand [TRAIL] und CD40-Ligand) sowie die Familie der Chemokine. Nur ein Teil dieser Substanzen wurden im Rahmen der Tumorthherapie untersucht; nur IFN- $\alpha$  und IL-2 sind gegenwärtig in klinischer Anwendung.

Etwa 20 unterschiedliche Gene codieren für IFN- $\alpha$ , und ihre biologischen Effekte sind nicht zu unterscheiden. Interferon induziert die Expression von vielen Genen, hemmt die Proteinsynthese und entfaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Effekte auf verschiedene zelluläre Prozesse. Die beiden rekombinanten, gegenwärtig allgemein verfügbaren Formen von IFN- $\alpha$  sind IFN- $\alpha$ 2a und - $\alpha$ 2b. Interferon ist für keine Tumorentität kurativ wirksam, kann jedoch bei follikulären Lymphomen, Haarzell-Leukämie, CML, Melanomen und Kaposi-Sarkomen partielle Remissionen induzieren. Es wurde im adjuvanten Setting bei Stadium-II-Melanomen, Plasmazytomen und follikulären Lymphomen untersucht. Die Effektivität im Sinne einer Überlebensverlängerung wird kontrovers diskutiert. Interferone verursachen Fieber, Fatigue (ein grippeähnliches Symptom), Abgeschlagenheit, Myelosuppression und Depression. Es kann zum Auftreten von Autoimmunphänomenen und Autoimmunerkrankungen kommen. IFN- $\alpha$  ist bei keiner Krebserkrankung die Therapie der Wahl.

IL-2 entwickelt seine klinische Wirksamkeit indirekt durch Stimulation der Immunfunktion. Seine biologische Funktion besteht darin, Wachstum und Aktivität von T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK) zu fördern. Hohe Dosen von Interleukin-2 können bei manchen Patienten mit metastasierendem Melanom oder Nierenzellkarzinom Tumorregressionen induzieren. 2–5 % der Patienten können anhaltende komplette Remissionen erreichen – besser als bei anderen Therapieoptionen für diese Tumoren. Interleukin-2 ist mit einer Vielzahl klinischer Nebenwirkungen belastet: dem Capillary Leak Syndrome, einem Volumenmangel, dem ARDS, einem Blutdruckabfall, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlägen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Die Patienten können intensivpflichtig werden, um diese Nebenwirkungen zu beherrschen, die meistens innerhalb von 3–6 Tagen nach Ende der Interleukin-2-Gabe komplett reversibel sind.

### Immuntoxine

Die hochaffinen Zytokinrezeptoren waren der Anlass für die Konstruktion von Zytokin-Toxin-rekombinanten Fusionsproteinen wie IL-2 mit einem Fragment des Diphtherietoxins. Ein in den USA zugelassenes Präparat ist gegen bestimmte T-Zell-Lymphome aktiv. Auf die gleiche Weise ist der hochaffine Folsäurerezeptor der Angriffspunkt für Konjugate aus Folsäure und Chemotherapeutika. In beiden Fällen kommt es zur Internalisierung des anvisierten Rezeptors und Abspaltung der aktiven Substanz bzw. des Toxins.

### Systemische Strahlentherapie

Die Ganzkörperbestrahlung wird zur Vorbereitung von Patienten auf eine allogene Stammzelltransplantation eingesetzt. Antikörper können, wie oben beschrieben, gezielt Radioisotope angreifen. Systemisch applizierte Isotope von Iodsalzen spielen bei der Behandlung von Schilddrüsenmalignomen eine wichtige Rolle, da der Iodidtransporter selektiv in den Tumorzellen heraufreguliert ist. Isotope von Samarium und Radium waren bei der Symptompalliation von fortgeschrittenen Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms von Nutzen, weil sie selektiv am Tumor-Knochen-Übergang angereichert werden. Dadurch beeinflussen sie die Funktion der Tumorzellen und der Stromazellen beim progressiven Wachsen der Metastasen.

### RESISTENZ GEGENÜBER DER KREBSTHERAPIE

Resistenzmechanismen gegenüber den konventionellen Zytostatika wurden erstmals gegen Ende des 20. Jahrhunderts als Defekte der Substanzaufnahme, ihres Metabolismus oder ihres Exports durch die Tumorzellen beschrieben. Das mdr-Gen (Multi Drug Resistance), das sich bei In-vitro-Zelllinien fand, die zunehmenden Konzentrationen der Substanzen ausgesetzt wurden, führte zur Definition einer Familie von Transportproteinen, die bei Überexpression den Transport zahlreicher hydrophober Substanzen aus den Krebszellen heraus erleichtern. Alle Versuche, diesen Transporter zu manipulieren, waren bislang klinisch erfolglos. In resistenten Tumorzellen sind die Enzyme des Medikamentenstoffwechsels, wie Cytidineaminase, heraufreguliert. Dieser Umstand bildet die Grundlage der Behandlung von Leukämien mit so genannten „Hochdosis-Cytarabin“-Regimes. Ein weiterer seinerzeit identifizierter Resistenzmechanismus ist die erhöhte Expression des Angriffszieles des Medikamentes, wie die Amplifikation des Dihydrofolatreduktase-Gens bei Patienten, die nicht mehr auf Methotrexat ansprechen, oder von Topoisomerase II in Tumoren, die nach einer Behandlung mit einem Topoisomerase-II-Modulator rezidiviert sind.



Zur zweiten Klasse von Resistenzmechanismen gehört der Verlust des zellulären Apoptosemechanismus, der durch das Medikament beim Erreichen ihres Angriffsziels aktiviert wird. Die Art, wie dies geschieht, hängt stark von der Biologie des jeweiligen Tumors ab. So findet sich bei manchen Patienten mit einem Glioblastom eine Reduktion der Alkylguanin-Alkyltransferase, die am stärksten von einer Behandlung mit Temozolomid profitieren, während ihre Reduktion bei epithelialen Neoplasien keine Vorhersage des Nutzens von Temozolomid erlaubt. In Ovarialkarzinomen mit einer Resistenz gegenüber platinhaltigen Substanzen besteht eine verminderte Expression des proapoptischen bax-Gens. Aufgrund dieser Befunde kam die Idee auf, dass Tumoren, die auf eine Chemotherapie ansprechen, Zellen enthalten, die medikamentenassoziierte Kontrollgene des Zelltods enthalten und eine „synthetische Letalität“ der Substanz erzeugen (Kap. 102e), sofern die Gene in ansprechenden Tumoren exprimiert werden. Dies würde zu den zahlreichen Mutationen passen, die gut vertragen werden, wenn ein physiologischer Stressor fehlt, und letal sind, wenn er vorhanden ist. Bei den Tumoren ist der physiologische Stressor die Chemotherapie, welche die Zelltodreaktion auslöst.

Ein dritter Resistenzmechanismus ergab sich durch die Sequenzierung der Angriffspunkte von Substanzen, die gegen onkogene Kinasen gerichtet sind. Einige der Patienten mit CML, die gegenüber Imatinib resistent sind, haben Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne von p210<sup>bcr-abl</sup> erworben. Dies führte zum Screening und Design einer Substanz mit Aktivität gegen die mutierten Proteine. Analoge Resistenzmechanismen sind inzwischen bei Patienten mit Lungenkrebs bekannt, der mit den EGFR-Antagonisten Gefitinib und Erlotinib behandelt wurde.

Außerdem gibt es noch einen Resistenzmechanismus gegenüber gezielten Therapeutika, bei dem alternative Wege zur Aktivierung des angegriffenen Signalwegs heraufreguliert werden. So können Melanome, die initial auf BRAF-V600E-Antagonisten, wie Vemurafenib, angesprochen haben, den raf-Signalweg reaktivieren, indem sie Isoformen heraufregulieren, welche die von der Substanz blockierte Variante umgehen. Auch die Inhibition der HER2/neu-Signalgebung von Mammakarzinomzellen kann zum Auftreten von Varianten mit anderen onkogenen Signalwegen, wie der PI3-Kinase führen. Analog fördert die EGFR-Inhibition beim NSCLC das Auftreten von Zellen mit einem Überwiegen der c-met-Protoonkogen-abhängigen Signalgebung in resistenten Tumoren.

Das Ansprechen eines Tumors auf eine Therapie entspricht der Funktion aus der Expression bestimmter medikamentöser Angriffspunkte durch den Tumor oder seinem Mutationsprofil. Daher wurde versucht, die für das Tumorentstehen und -wachstum entscheidenden Signalwege anhand von Gemomsequenzen mit Exomsequenzierung zu definieren. Das Problem beim Anwenden dieser Daten zur Behandlung von Patienten besteht darin, dass sich diese Signalwege im natürlichen Verlauf eines Tumors ändern können und dass Tumoren in verschiedenen Lokalisationen beim selben Patienten unterschiedliche Genmutationen aufweisen können.

## SUPPORTIVE CARE WÄHREND DER KREBSBEHANDLUNG

### MYELOSUPPRESSION

Die üblichen Zytostatika beeinträchtigen fast ausnahmslos die Knochenmarkfunktion, und diese Nebenwirkung liegt meist der MTD zugrunde. Die Kinetiken der normalen Blutzellerneuerung bestimmen die Abfolge und das Ausmaß der Beeinträchtigung. Granulozyten ( $T_{1/2} = 6-8$  h) sind entsprechend sehr, Thrombozyten ( $T_{1/2} = 5-7$  d) mäßig und Erythrozyten ( $T_{1/2} = 120$  d) kaum empfindlich gegenüber normal dosierten Zytostatika. Der Nadir ist für jede Zellart und Zytostatikagruppe charakteristisch. Minimalwerte werden für Granulozyten (Neutropenie) 6–14 Tage nach konventionell dosierten Anthrazyklinen, Antifolaten und Antimetaboliten beobachtet, bei Alkylanzien treten andere Zeitabläufe auf. Nitroharnstoff, DTIC und Procarbacin zeigen eine verzögerte Knochenmarktoxizität, die teilweise erst 6 Wochen nach Therapie auftritt.

Die Komplikationen der Myelosuppression sind die Folge der vorhersehbaren Funktionsstörungen durch die verminderten Zellzahlen. Unter einer *febrilen Neutropenie* versteht man das Auftreten von Fieber bei einem neutropenen Patienten mit einem das Knochenmark verdrängenden Neoplasma oder, häufiger, bei Patienten im Zusammenhang mit zytotoxischer Medikation. Die Mortalität aufgrund von komplizierenden Infektionen korreliert indirekt mit der Zahl der Neutrophilen. Bei Nadirwerten von wenigstens 1000 Granulozyten/ $\mu$ l

besteht nur ein geringes Risiko, bei Zahlen unter 500/ $\mu$ l ist das Risiko letaler Komplikationen erhöht. Die Behandlung der febrilen Neutropenie umfasst eine empirische antibiotische Therapie, zumindest für die Dauer der Neutropenie (Kap. 104). Die Auswahl des Antibiotikums wird von der vermuteten Assoziation von Infektionen mit bestimmten zugrunde liegenden Malignomen geleitet. Die sorgfältige klinische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Kathetereinstichstellen, Zahnstatus, Schleimhautoberflächen sowie der Rektal- und Genitalregion; ein Thorax-Röntgenbild sowie bakteriologische Kulturen und Gram-Färbungen von Blut-, Urin- und Sputumproben können dazu beitragen, die Infektion zu lokalisieren. Bei fehlendem klinischem Infektionsherd werden empirisch breit wirksame Betalaktamantibiotika mit Antipseudomonadenaktivität, wie Ceftazidim, eingesetzt. Die zusätzliche Gabe von Vancomycin, um Haut- und Schleimhautkeime zu erfassen, oder von Metronidazol gegen Anaerobier berücksichtigt die individuelle Patientensituation. Pulmonale Manifestationen lassen an Legionellen, Pneumocystis und Pilzinfektionen denken, die eine weitere diagnostische Abklärung durch Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage erfordern. Patienten mit febriler Neutropenie können grob in zwei prognostische Gruppen stratifiziert werden: eine erste Gruppe mit voraussichtlich kurzer Dauer der Neutropenie und ohne Kreislaufdepression, abdominalen oder anderen Herdbefunden. Hier kann man erwarten, dass auch orale Antibiotika, wie die Kombination aus Ciprofloxacin plus Amoxicillin/Clavulansäure, zu einer Infektionsbeherrschung führen werden. Eine ungünstigere Gruppe sind Patienten mit prolongierter Neutropenie, klinischen Zeichen der Sepsis und Endorgandysfunktion, insbesondere Pneumonie. Diese Patienten benötigen eine ihrer klinischen Situation angepasste antibiotische Therapie, wobei bei persistierendem Fieber und Neutropenie für 7 Tage häufig zusätzlich empirisch Antimykotika angewendet werden.

Die Transfusion von Granulozyten hat keine klinische Bedeutung bei der Behandlung der febrilen Neutropenie, unter anderem wegen der kurzen Halbwertszeit der Granulozyten, der zellulären Instabilität und dem möglichen Auftreten einer pulmonalen Leukostase. Stattdessen werden koloniestimulierende Faktoren (CSF) eingesetzt, um die Knochenmarkproduktion von Blutzellen zu verstärken. Dabei sind früh wirksame Faktoren, wie IL-1, IL-3 und Stammzellfaktor, die auf multipotente Stammzellen wirken, und später ansetzende, linienspezifische Faktoren, wie G-CSF (Granulozyten-CSF) oder GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-CSF), Erythropoetin, Thrombopoetin, IL-6 und IL-11 zu unterscheiden. CSF werden im Bereich der Onkologie zu häufig verwendet. Ihr Einsatz ist nur in wenigen Fällen als wirksam belegt. G-CSF, GM-CSF, Erythropoetin und IL-11 sind gegenwärtig zugelassen. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) hat Leitlinien für den Gebrauch von G-CSF und GM-CSF veröffentlicht (Tab. 103e-7).

Die primäre Applikation kurz nach Beendigung der Chemotherapie, um die Nadirentwicklung durch die Gabe von G-CSF zu reduzieren, führte zu einer Inzidenz febriler Neutropenien von 20 %. Therapieregime mit „Dosisverdichtung“, in denen die zu verabreichende Therapiedosis ohne zeitliche Verzögerung appliziert wird, können ebenfalls von einer primären G-CSF Gabe profitieren. Dieser Ansatz sollte jedoch in klinischen Studien verfolgt werden. In diesen Ansätzen konnte die Inzidenz der febrilen Neutropenie um etwa 50 % reduziert werden. Die meisten onkologischen Patienten erhalten jedoch Behandlungsregime, die kein derartig hohes Risiko einer febrilen Neutropenie haben, und sollten daher weder G-CSF noch GM-CSF erhalten. Spezielle Umstände, wie die dokumentierte Vorgeschichte einer febrilen Neutropenie bei einem Einzelpatienten, Lymphompatienten über 65 Jahren, die aggressive Therapieregime erhalten, eine ausgedehnte Vorschädigung des Knochenmarks durch vorangegangene Strahlen- oder Chemotherapie oder aktive offene Wunden oder Infektionen, können Argumente für eine primäre prophylaktische Behandlung mit G-CSF oder GM-CSF sein. Die Anwendung von G-CSF oder GM-CSF bei afebrilen neutropenischen Patienten oder bei Patienten mit geringem Risiko für eine febrile Neutropenie wird nicht empfohlen. Des Weiteren besteht keine generelle Empfehlung zur Gabe von G-CSF bei Patienten, die kombinierte Radiochemotherapie erhalten. Im Gegensatz dazu ist die Applikation von G-CSF bei Hochrisikopatienten mit febriler Neutropenie und Organeinschränkungen zu rechtfertigen. Dies betrifft insbesondere ältere Patienten oder Patienten mit invasiven Pilzinfektionen, stationärem Aufenthalt oder ausgeprägter Neutropenie.

**TABELLE 103e-7** Indikationen der klinischen Anwendung von G-CSF und GM-CSF

Prophylaktische Anwendung
Mit dem ersten Chemotherapiezyklus (primäre CSF-Gabe)
Routinemäßig nicht erforderlich
Bei Wahrscheinlichkeit für febrile Neutropenie $\geq 20\%$
Bei vorbestehender Neutropenie oder aktiver Infektion
Bei NHL-Patienten $> 65$ Jahre und kurativer Chemotherapie
Ungünstiger Allgemeinzustand
Bei dosisverdichteten Chemotherapieprotokollen
Bei nachfolgenden Zyklen, sofern anamnestisch febrile Neutropenie bekannt (sog. sekundäre CSF-Gabe)
Nicht nach kurz dauernder Neutropenie ohne Fieber
Bei febriler Neutropenie im Rahmen vorausgegangener Zyklen
Bei länger dauernder Neutropenie (auch ohne Fieber), welche die Therapie verzögert
Therapeutische Anwendung
Afebrile neutropenische Patienten
Nutzen nicht erwiesen
Febrile neutropenische Patienten
Nutzen nicht erwiesen
Kann erforderlich sein bei klinischer Verschlechterung durch Sepsis, Pneumonie oder Pilzinfektionen, Nutzen jedoch unklar
Bei Knochenmark- oder Stammzelltransplantation
Zur Stammzellmobilisierung aus dem Knochenmark
Zur Beschleunigung der Knochenmarkerholung
Bei akuter myeloischer Leukämie
G-CSF von geringem oder ohne Nutzen
GM-CSF ohne Nutzen, eventuell schädlich
Bei myelodysplastischen Syndromen
Routinemäßig nicht von Nutzen
Kurzfristig bei Neutropenie mit rezidivierenden Infektionen
<b>Neutropenie mit rezidivierenden Infektionen:</b>
<b>Dosis</b>
G-CSF: $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ s.c.
GM-CSF: $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ s.c.
Peg-Filgrastim: Einzelgabe von $6 \text{ mg}$ $24 \text{ h}$ nach Chemotherapie
<b>Therapiebeginn und -ende</b>
Bei entsprechender Indikation $24\text{--}72$ Stunden nach Chemotherapie beginnen
Fortführen, bis absolute Neutrophilenzahl bei $10.000/\mu\text{l}$
Nicht parallel zur Chemotherapie oder Bestrahlung anwenden

**Abkürzungen:** G-CSF = Granulocyte Colony-stimulating Factor; GM-CSF = Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor.

**Quelle:** Nach der American Society of Clinical Oncology: J Clin Oncol 24:3187, 2006.

Unter *sekundärer Prophylaxe* versteht man die Gabe von G-CSF bei Patienten, bei denen im Rahmen vorangegangener Chemotherapien bereits neutropene Komplikationen auftraten. Hier kann eine entsprechende Dosisreduktion oder ein verzögerter Chemotherapiestart eine sinnvolle Alternative sein. G-CSF oder GM-CSF werden normalerweise  $24\text{--}72$  Stunden nach Ende der Chemotherapie erstmalig verabreicht und weiter gegeben, bis ein Neutrophilenwert von  $10.000/\mu\text{l}$  erreicht ist. Eine Alternative besteht in der Gabe von Depotpräparaten von G-CSF wie z. B. PEG-Filgrastim. Auch bei Patienten mit myeloischen Leukämien kann während der Induktionstherapie eine geringe Reduktion in der Dauer der Neutropenie erreicht werden, wenn G-CSF (nicht GM-CSF) nach Ende der Therapie begonnen wird. Dies mag bei älteren Patienten von Bedeutung sein, doch ist der Wert dieser Maßnahme für das gesamte Therapieergebnis nicht geklärt. GM-CSF wird seltener als G-CSF eingesetzt, obwohl bei den meisten Indikationen keine aussagekräftigen Direktvergleiche mit G-CSF durchgeführt wurden. GM-CSF scheint mehr Nebenwirkungen zu verursachen als G-CSF.

Bedrohliche Thrombozytopenien komplizieren nur selten die Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren durch eine zytostatische Chemotherapie (bestimmte carboplatinhaltige Schemata ausgenommen), doch kommen sie oft bei Patienten mit bestimmten hämatologischen Neoplasien mit Verdrängung des normalen Knochenmarkes vor. Schwere Blutungskomplikationen aufgrund von Thrombozytopenien kommen mit steigender Frequenz bei Plättchenzahlen unter  $20.000/\mu\text{l}$  und noch häufiger bei Zahlen unter  $5.000/\mu\text{l}$  vor.

Der genaue Schwellenwert, der eine Transfusion zur Folge haben sollte, liegt bei Patienten ohne Begleiterkrankungen, die das Blutungsrisiko erhöhen, bei einer Thrombozytenzahl von  $\leq 10.000/\mu\text{l}$ . Dieser Wert hat nicht nur aus ökonomischer und infektiologischer Sicht Bedeutung, sondern auch aufgrund der Möglichkeit einer Allosensibilisierung des Patienten. Dieses Phänomen ist verbunden mit der raschen Degradation verabreichter Thrombozytenkonzentrate. Prophylaktische Plättchentransfusionen, um die Thrombozytenzahl bei Patienten mit Leukämien über  $20.000/\mu\text{l}$  zu erhalten, wurden empfohlen ( $10.000$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  werden als Schwellenwert für Patienten mit soliden Tumoren ohne klinische Blutungsneigung oder ohne zusätzliche blutungsgefährdende Faktoren bzw. physiologische Stressfaktoren wie Fieber oder Hypotension als ausreichend eingeschätzt). Im Gegensatz dazu muss bei chronischen myeloproliferativen Neoplasien (CMPN) von einer funktionellen Plättchenschädigung ausgegangen werden, sodass bei diesen Patienten frühzeitigere Transfusionen empfehlenswert sein können. Die Vermeidung nicht steroidal Antiphlogistika und die Aufrechterhaltung einer adäquaten plasmatischen Gerinnung tragen dazu bei, das Blutungsrisiko des zytopenischen Patienten zu verringern.

Bestimmte Zytokine können die Thrombozytenzahl in klinischen Studien erhöhen, wie IL-6, IL-1 und Thrombopoetin, doch sind ihr klinischer Nutzen und ihre klinische Sicherheit noch nicht zweifelsfrei belegt. IL-11 (Oprevelkin) ist für die prophylaktische Anwendung bei abzusehender Thrombozytopenie zugelassen, wobei der Effekt auf die Plättchenzahl gering und die Anwendung mit Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit, Synkopen, Herzrhythmusstörungen und Flüssigkeitsretention, belastet ist. Eltrombopag und Romiplostim sind Thrombopoietinagonisten mit nachgewiesener Wirksamkeit bei bestimmten Thrombopenien, die aber bei der durch Chemotherapeutika induzierten Thrombopenie noch nicht systematisch untersucht wurden.

Die sich unter Chemotherapie entwickelnde Anämie kann durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt werden. In der Regel wird ein Hämoglobinwert von unter  $8 \text{ g}/\text{dl}$  oder eine anämiebedingte Endorganfunktionseinschränkung als Transfusionsindikation gefordert (so erfordert die koronare Herzkrankheit im Einzelfall höhere Hämoglobinwerte). Patienten, die eine längerfristige ( $> 2$  Monate) intensive Chemotherapie erhalten und in diesem Zusammenhang wahrscheinlich wiederholte Transfusionen benötigen, können ebenfalls mit Erythropoetin behandelt werden, um den Hämoglobinwert über  $9\text{--}10 \text{ g}/\text{dl}$  zu halten. Bei ausreichenden Eisenspeichern und Serumerythropoetinwerten von unter  $100 \text{ ng}/\text{ml}$  kann Erythropoetin bei 3-mal wöchentlicher Applikation mit einer Dosis von  $150 \text{ U}/\text{kg}$  trotz Chemotherapie einen langsamen Hämoglobinanstieg erreichen. Depotformulierungen erlauben seltener Gaben. Es ist zurzeit unklar, ob höhere Hämoglobinwerte von bis zu  $11\text{--}12 \text{ g}/\text{dl}$  mit einer verbesserten Lebensqualität einhergehen, welche die kostenintensive Erythropoetinanwendung rechtfertigen würde. Der Versuch, Hämoglobinwerte über  $12 \text{ g}/\text{dl}$  zu erreichen, ist mit einem höheren Thromboserisiko bzw. einer höheren Mortalität verbunden. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Erythropoetin als unerwünschten Effekt das Absterben hypoxischer Zellen vermindert. Während dies einen Nachteil in der Krebsbehandlung darstellt, könnte hierin ein großer Vorteil für die Behandlung kardialer und zerebraler Ischämien bestehen.

### Übelkeit und Erbrechen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie sind Übelkeit mit oder ohne Erbrechen. Übelkeit tritt in vielen Fällen akut auf (innerhalb von  $24 \text{ h}$  nach Chemotherapie), gelegentlich jedoch auch zeitlich verzögert. Ein erhöhtes Risiko für Übelkeit besteht bei jungen, weiblichen, schwer vorbehandelten Patienten ohne bekannten Alkoholabusus. Die Zytostatika unterscheiden sich in ihrer emetogenen Wirkung. Stark ( $> 90\%$ ) emetogene Substanzen sind Mechlorethamin, Streptozotocin, Dacarbazin (DTIC), Cisplatin und Actinomycin

und führen bei fast allen behandelten Patienten zu Erbrechen. Doxorubicin, Daunorubicin und normal dosiertes Cyclophosphamid sind mäßig emetogen. Antimetaboliten zeigen eine dosis- und regimeabhängige, meist gering ausgeprägte Emetogenität, wobei Einzeldosen von Methotrexat oder 5-Fluorouracil schlimmstenfalls Appetitlosigkeit erzeugen, während eine 5-tägige Behandlung mit 5-Fluorouracil oder hoch dosiertem Methotrexat bei etwa 50 % der Patienten Übelkeit verursacht. Andere Medikamente, wie Chlorambucil, Melphalan und Busulfan, verursachen bei konventioneller Dosierung kaum Übelkeit. Erbrechen ist ein Reflex, der durch die Stimulation des Brechzentrums in der Medulla oblongata ausgelöst wird. Von der Chemotherapie-Triggerzone (CTZ) und Afferenzen aus dem peripheren Gastrointestinaltrakt, von Hirnrinde und Herz wird das Brechzentrum stimuliert. Die unterschiedlichen Formen von Übelkeit und Erbrechen erfordern modifizierte Therapieansätze. Darüber hinaus mag die Konditionierung insbesondere zu antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen beitragen, die nach wiederholten Chemotherapiezyklen auftreten kann. Die verschiedenen antiemetischen Substanzen wirken an unterschiedlichen Zielstrukturen. Die Kombination von Substanzen unterschiedlicher Substanzklassen und/oder die sequenzielle Gabe von verschiedenen Medikamenten bildet die Grundlage einer erfolgreichen Behandlung von zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen. Von größter Wichtigkeit sind dabei die prophylaktische Arzneimittelgabe und psychologische Techniken wie die Aufrechterhaltung eines vertrauensvollen Umfeldes, Beratung und Entspannung, um die Wirksamkeit der antiemetischen Medikamente zu verstärken.

Serotoninantagonisten (5HT<sub>3</sub>) und Neurokininrezeptorantagonisten sind nützlich bei Chemotherapieprotokollen mit hohem emetischem Risiko. Die Kombination dieser Substanzen wirkt sowohl peripher im Gastrointestinaltrakt als auch zentral im ZNS. Beispiele sind der 5HT<sub>3</sub>-Inhibitor Dolasetron (100 mg i.v. oder p.o.) in Kombination mit Dexamethason (12 mg). Serotoninantagonisten sind bei mäßig und stark emetogenen Regimes wirksam. Ondansetron (Zofran) wird in einer Dosis von 0,15 mg/kg intravenös in 3 Dosen unmittelbar vor sowie 4 und 8 Stunden nach der Chemotherapie verabreicht. Granisetron (Kytril) wird einmalig in einer Dosis von 0,01 mg/kg 30 Minuten vor der Chemotherapie gegeben. Die Prophylaxe von Übelkeit im Zusammenhang mit moderat emetogenen Chemotherapieprotokollen kann durch 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten oder durch Dexamethason erreicht werden. Bei Gabe von Doxorubicin oder Cyclophosphamid können Kombinationen erforderlich sein.

Phenothiazine wirken direkt am Dopaminrezeptor in der CTZ. Beispiele sind Prochlorperazin (10 mg i.m. oder i.v. bzw. 10–25 mg p.o. oder 25 mg als Suppositorium alle 4–6 h) sowie Thiethylperazin (10 mg alle 6 h). Haloperidol ist ein Dopaminantagonist, von dem 1,0–1,5 mg i.m. oder alle 8 Stunden p.o. verabfolgt werden. Antihistamine, wie Diphenhydramin, haben nur wenig eigenständige antiemetische Wirksamkeit, werden aber oft gegeben, um das Auftreten einer Dystonie zu vermeiden oder zu behandeln, die bei dem Einsatz antidopaminerger Substanzen auftreten kann. Lorazepam ist ein kurz wirksames Benzodiazepin, dessen anxiolytischer Effekt die Wirksamkeit von verschiedenen anderen Antiemetika verstärkt, wenn es alle 4–6 Stunden in Dosen von 1–2 mg i.m., i.v. oder p.o. appliziert wird. Metoclopramid wirkt an peripheren Dopaminrezeptoren und fördert die Magenentleerung. Hoch dosiert wird es bei stark emetogenen Zytostatikakombinationen (1–2 mg/kg i.v. 30 min vor Chemotherapie und ggf. alle 2 h bis zu 3 zusätzlichen Dosen). Bei mäßig emetogenen Regimes werden Dosen von 10–20 mg alle 4–6 Stunden parenteral oder 50 mg vor der Chemotherapie sowie 8 und 12 Stunden danach verabreicht.

Delta-9-Tetrahydrocannabinol stellt eine nur geringgradig wirksame antiemetische Substanz dar, kann aber bei prolongierter Nausea wirksam sein. Aprepitant ist die erste Substanz der neuen Klasse der Neurokininrezeptorblocker; seine Hinzunahme zu Serotoninantagonisten verstärkt deren antiemetische Wirkung gegenüber stark emetogenen Zytostatika wie Cisplatin. Die Standarddosierung liegt bei 125 mg p.o. am ersten und bei 80 mg am zweiten und dritten Tag.

### Diarrhö

Therapieprotokolle, die Fluorouracil und/oder Irinotecan enthalten, können schwere Durchfälle verursachen. Ähnlich der Übelkeit kann chemotherapieinduzierte Diarrhö akut oder zeitverzögert bis zu 48–72 Stunden nach der Therapie auftreten. Bei der Behandlung dieser

Komplikation steht die Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, gegebenenfalls mit Gabe intravenöser Therapie bzw. Loperamid 2 mg alle 2 Stunden (Höchstdosis 16 mg), bis 12 Stunden lang keine ungeformten Stühle mehr vorhanden sind, im Vordergrund. Eine Therapiealternative besteht in der Gabe von Octreotid (100–150 µg) oder Opiaten.

### Mukositis

Zytotoxische Therapien können grundsätzlich von Entzündungen und Irritationen der Schleimhäute, insbesondere im Bereich der Mundhöhle bzw. der Analregion, aber auch dem gesamten Gastrointestinaltrakt begleitet werden. Die Mukositis entsteht durch Schädigung proliferierender Zellen in der Basis von Plattenepithelien oder intestinalen Krypten. Eine topische Therapie, wie die Gabe von Lokalanästhetika oder protektiven Substanzen, kann bei geringer Schleimhauttoxizität symptommildernd sein. Palifermin (Keratinozytenwachstumsfaktor) gehört zur Gruppe der Fibroblastenwachstumsfaktoren und kann als Prophylaxe bei der Gabe hoch dosierter Chemotherapie im Rahmen der Stammzelltransplantation bei hämatologischen Neoplasien gegeben werden. Eventuell ist Palifermin auch bei strahlentherapieinduzierter Mukositis präventiv oder lindernd wirksam.

### Alopezie

Die Chemotherapeutika unterscheiden sich deutlich in der Alopezierate, wobei Antrazykline, Alkylanzien und Topoisomerasehemmer in therapeutischen Dosen meist zu höhergradiger Alopezie führen. Die Gabe von Antimetaboliten führt seltener zu höhergradiger Alopezie. Eine psychologische Unterstützung und der Gebrauch von Perücken, besonders bei weiblichen Patienten, ist hier angezeigt, wobei von kopfschwartenkühlenden „Chemo Caps“ zur Verringerung des Alopezieausmaßes abgeraten werden sollte, vor allem während der kurativ intendierten Behandlung von Leukämien, Lymphomen oder in der adjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom, da die gut vaskularisierte Kopfhaut sicherlich Mikrometastasen bzw. disseminierte Tumorzellen beherbergen kann.

### Gonadendysfunktion und Schwangerschaft

Chemotherapeutische Regimes mit Alkylanzien und/oder Topoisomerasehemmern führen in der Regel zur Beendigung der Ovulation und Azoospermie. Die Dauer dieser Effekte hängt von Alter und Geschlecht ab. Männer mit Hodgkin-Lymphom werden unter einer Therapie mit Alkylanzien (Procarbacin) meist steril, während die Fertilität nach Regimes mit Platin, Vinblastin oder Etoposid und Bleomycin zur Behandlung von Hodenteratomen meist wiedererlangt wird. Eine Kryopräservierung von Spermien sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine behandlungsbedingte Sterilität befürchtet werden muss. Frauen entwickeln unter Alkylanzienbehandlung eine anovulatorische Amenorrhö, kehren aber normalerweise zu ihrer normalen Menses zurück, sofern die Chemotherapie vor dem 30. Lebensjahr beendet wurde, während sie jenseits des 35. Lebensjahres wahrscheinlich amenorrhöisch bleiben. Allerdings haben auch die Frauen, die ihre normale Menses wiedergewinnen, üblicherweise eine vorgezogene Menopause. Da Ausmaß und Dauer der Fertilitätsstörung schwierig vorhersehbar sind, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, während und nach der zytostatischen Therapie auf eine wirksame Kontrazeption zu achten. In diesem Zusammenhang ist bei der Beratung auch die Prognose der betroffenen Patienten sorgfältig zu berücksichtigen. Eine Hormonersatztherapie kann bei Frauen, die nicht an einem hormonsensitiven Tumor leiden, in Betracht gezogen werden. Den Patienten, die an einem hormonsensitiven Tumor leiden, der primär mit einer lokalen Therapiemodalität behandelt worden war, würde man nach herkömmlicher Vorstellung von einer Hormonersatztherapie abraten, doch wird diese Sichtweise gegenwärtig in klinischen Untersuchungen geprüft.

Zytostatika haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Erfolg einer Schwangerschaft. Alle Zytostatika gehen mit einem erhöhten Risiko für eine erfolgreiche Schwangerschaft einher, sofern sie im ersten Trimenon verabreicht werden. Daher sollte eine Verzögerung des Chemotherapiebeginns – wenn sinnvoll möglich – bis zum Beginn des zweiten Trimenons in Betracht gezogen werden. Bei den meisten Malignomen können Schwangere im zweiten und dritten Trimenon mit wirksamen Zytostatikaregimes unter Ausschluss der Antimetaboliten (insbesondere Antifolate, die ein bemerkenswertes teratogenes und letales Risiko für den Fötus aufweisen) behandelt werden. Die Notwen-



digkeit für eine zytostatische Chemotherapie rechtfertigt für sich allein nur selten, eine Schwangerschaftsunterbrechung zu empfehlen, obwohl unter diesen Umständen eine den individuellen Bedürfnissen der Patienten angepasste Therapieentscheidung notwendig ist.

#### ■ BESONDERHEITEN BEI GEZIELTER THERAPIE

Die Behandlung mit gegen EGFR gerichteten kleinen Molekülen (z. B. Erlotinib, Afatinib, Lapatinib), Antikörpern (z. B. Cetuximab, Panitumumab) und mTOR-Antagonisten (z. B. Everolimus, Temsirolimus) führt grundsätzlich zu einem für den Patienten oft belastenden akneiformen Exanthem, das durch die topische Applikation von Clindamycingel und niedrig dosierte Kortisoncreme gelindert werden kann. Bei der Gabe von Tyrosinkinasehemmern kommt es oft zur Diarrhö, die auf Hemmer der Darmmotilität, wie Loperamid, oder flüssigkeitsabsorbierende Medikamente anspricht.

Die Anti-VEGFR-Behandlung, einschließlich der Gabe des spezifischen Antikörpers Bevacizumab, sowie die Gabe von Multikinase-Inhibitoren mit Anti-VEGFR-Aktivität, wie Sorafenib, Sunitinib und Pazopanib, führt bei einem signifikanten Anteil der Patienten zur einer Hypertonie, die auf Lisinopril, Amlodipin oder Clonidin allein oder in Kombination anspricht. Schwieriger zu behandeln ist die Proteinurie mit daraus resultierender Azotämie. Sie kann abhängig von der klinischen Situation Anlass für einen Therapieabbruch sein. Da die chronische Gabe dieser Multikinase-Inhibitoren, wie Sorafenib und Pazopanib, zu erheblichen Störungen der Schilddrüsenfunktion führt, sollten regelmäßig das Thyreoid-stimulierende Hormon und

Thyroxin (T4) bestimmt werden. Gastrointestinale Perforationen, arterielle Thrombosen und Blutungen lassen sich nicht behandeln und sind Kontraindikationen gegen diese Substanzklasse. Auch eine palmo-plantare Dysästhesie („Hand-Fuß-Syndrom“) kann nach der Gabe dieser Substanzen (sowie von manchen zytotoxischen Substanzen, wie Gemcitabin und liposomalen Zubereitungen von Doxorubicin) auftreten und sollte Anlass für eine Dosisreduktion sein, wenn sie nicht auf topische Emollenzien und Analgetika anspricht.

Proteinkinase-Antagonisten gehen mit einer schwer vorhersehbaren hepatischen und kardialen Toxizität (Imatinib, Dasatinib, Sorafenib, Pazopanib) oder Herzleitungsstörungen wie einer verlängerten QT-Zeit (Pazopanib) einher. Wenn bei einem Patienten, der mit Proteinkinase-Antagonisten behandelt wird, neue kardiale oder hepatische Veränderungen auftreten, sollte eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und der mögliche Zusammenhang zwischen der Substanz und den neu aufgetretenen Symptomen überprüft werden. Eine bekannte Störung der Herzfunktion ist eine relative Kontraindikation für bestimmte gezielte Therapien (z. B. Trastuzumab), wobei die Entscheidung immer abhängig vom Einzelfall getroffen werden sollte. **Chronische Wirkungen der Chemotherapie werden in Kapitel 125 besprochen.**

#### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE: Leitlinien unter [www.onkopedia-guidelines.info](http://www.onkopedia-guidelines.info)