

# Eine kurze Übersicht der onkologischen Therapie

---

Info-Abend 11.01.2017

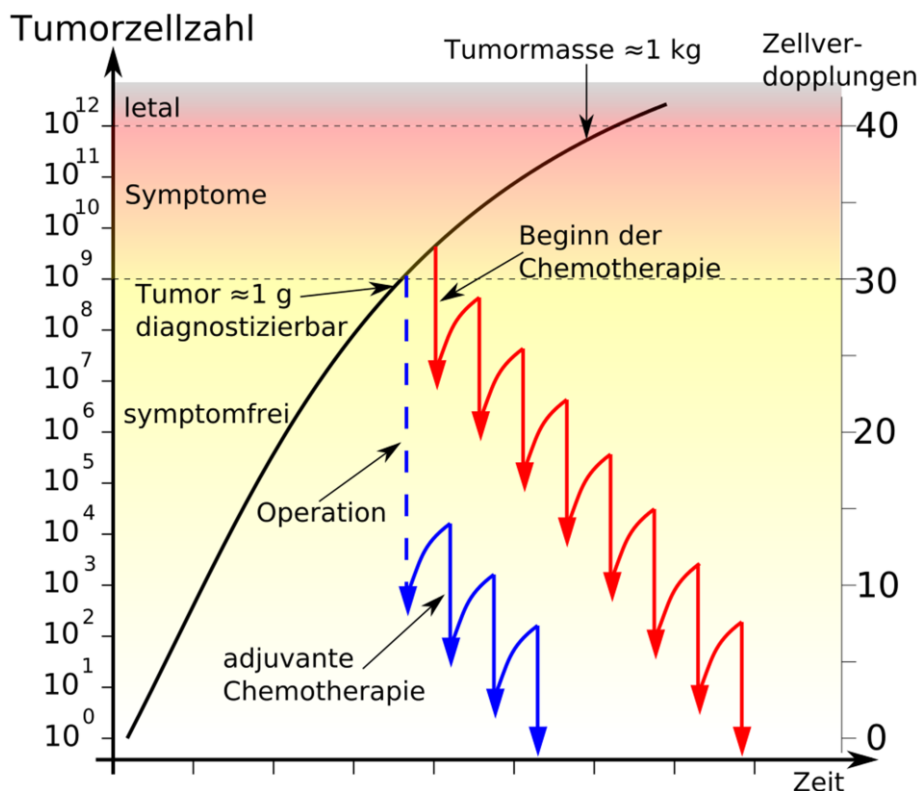
Die zytotoxische Krebstherapie nahm ihren Anfang Ende der 1940er Jahre. Erste Hinweise auf die potentielle Wirksamkeit von Zellgiften zu der Behandlung von malignen Erkrankungen fanden sich bei der Versorgung von Patienten nach dem Einsatz von Senfgas. Diese Patienten litten an Blutarmut mit Blutungs- und Infektneigung als Folge eines toxischen Knochenmarkschadens, der als Krumbhaar-Effekt bezeichnet wurde. Initiiert durch die Wissenschaftler Alfred Gilman und Louis Godman von der Universität Yale wurde 1942 in New York ein Patient mit einer Lymphom-Erkrankung mit intravenösem Mechlorethamin (Stickstoff-Lost-Derivat) therapiert und erstmals eine Remission erzielt. Ab 1947 begann der Pathologe Dana Farber am Children's Hospital in Boston Kinder, die an Akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) litten, mit Antifolaten zu behandeln. Diese Erkrankung mit Auftreten im frühen Kindesalter führte damals ohne eine Behandlungsmöglichkeit nach wenigen Monaten zum Tode. Erstmals konnten mit Aminopterin Remissionen erreicht werden, die aber anfangs zeitlich begrenzt waren.

Nach diesen ersten Therapieerfolgen wurde fieberhaft nach weiteren Zytostatika gesucht und das Konzept der multizentrischen kontrollierten klinischen Studien entwickelt, um die Therapieprotokolle einer permanenten Weiterentwicklung und Überprüfung zu unterziehen. Die Liste der zugelassenen Zytostatika ist inzwischen lang und kann hier nicht im Einzelnen wiedergegeben werden. Sie greifen an verschiedenen Stellen in den Zellzyklus ein, verhindern so die Zellteilung und führen idealerweise zum programmierten Zelltod (Apoptose). Ihre Wirkweise ist damit auf sich teilende, reproduzierende Zellen beschränkt, was auch die häufigsten Nebenwirkungen erklärt, welche die schnell teilenden Zellen der Haarfollikel (Haarausfall), der Schleimhäute (Durchfall, Mundschleimhautentzündung) und blutbildenden Zellen des Knochenmarks (Blutarmut) betreffen. Aufgrund der schnelleren Zellteilungsrate von bösartigen Zellen im Vergleich zu den Zellen des menschlichen Körpers wird durch die zyklische Chemotherapie eine Reduktion der Tumormasse bewirkt (Abb. 1). Durch zytostatische Therapie können viele hämatologische Neoplasien (u.a. Lymphome, Leukämien) geheilt werden, die sich anscheinend nur begrenzt an die Therapie anpassen können. Bei den soliden Krebserkrankungen kann oftmals durch eine begleitende Chemotherapie vor und/oder nach der operativen Entfernung eines Tumors das Auftreten von Rezidiven verhindert werden, indem vereinzelte Krebszellen (Mikrometastasen) zerstört werden. In fortgeschrittenen Stadien ist jedoch meist nur eine palliative Therapie möglich, d.h. eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, aber auch eine Verbesserung der Lebensqualität durch ein späteres Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen. Ursache hierfür ist eine hohe Anzahl an Mutationen in Krebszellen von soliden Tumoren, die eine evolutionäre Anpassung und Resistenzbildung gegen die zytostatische Therapie begünstigen.

Ab den 70er Jahren wurden sogenannte Hochdosisprotokolle entwickelt, welche aufgrund ihrer tödlichen Knochenmarkstoxizität, die Transplantation von hämatopoietischen Stammzellen des Patienten notwendig machte. Stark vereinfacht werden dazu vor dem Einsatz der Chemotherapie Knochenmark-Stammzellen des Patienten gewonnen und eingefroren. Ein paar Tage nach Verabreichen der Chemotherapie werden dann die aufgetauten Stammzellen als Transfusion wieder verabreicht. Dieses Konzept wurde bis in die 90er Jahre auch bei soliden Tumoren (z.B.

Brustkrebs) verfolgt bis leider die Ineffektivität und erhöhte Sterblichkeit durch die Therapie in Studien offenbar wurde. Dennoch spielt die Hochdosistherapie bei vielen bösartigen Erkrankungen eine wichtige Rolle und gehört dort zur Standard-Therapie (Multiples Myelom, Mantelzelllymphom, rezidiertes Hoden-Karzinom, etc.). Etwa zeitgleich wurde das Konzept der Knochenmarktransplantation durch fremde Spender erforscht. Hierzu erfolgt ebenfalls eine Knochenmark-toxische Chemotherapie mit dem Ziel der dauerhaften Zerstörung der eigenen blutbildenden Stammzellen. Nachfolgend werden Stammzellen eines genetisch passenden Spenders transfundiert, die im leeren Knochenmark anwachsen und dort ein fremdes blutbildendes System und Immunsystem begründen. Der Vorteil dieser allogenen Transplantation liegt nicht nur in der Wirkung einer Hochdosis-Chemotherapie, sondern auch der einer Immunreaktion des fremden Immunsystems gegen verbliebene Zellen der bösartigen Erkrankung (Graft-versus-Leukemia-Effekt). Die Kehrseite ist jedoch die mögliche Immunreaktion gegen gesunde Zellen des Patienten (Graft-versus-Host-Effekt) mit schwerwiegenden Organschäden bis hin zur Todesfolge. Um dies zu verhindern muss nach der Transplantation eine konsequente medikamentöse Immunsuppression erfolgen, die wiederum infektiöse Komplikationen als gefährliche Bedrohungen nach sich ziehen. Damit ist die allogene Knochenmarktransplantation für Erkrankungen vorbehalten, die unbehandelt in absehbarer Zeit tödlich verlaufen und für die keine andere Therapie zur Verfügung steht.

Abb. 1 – Tumorzellzahl durch Chemotherapie (Quelle: Wikipedia)



Mit der Zulassung von Imatinib (Glivec®) 2001 in den USA begann eine rasante Entwicklung in der Onkologie. Imatinib wurde als ein Tyrosinkinasehemmer von der Firma Ciba-Geigy in den 90er Jahren entwickelt und zufällig die blockierende Wirkung auf das Fusionsprotein bcr-abl entdeckt, welches die ursächliche Mutation bei der Chronisch myeloischen Leukämie (CML) darstellt. Der Onkologe Brian Druker (Oregon, USA) überzeugte die späteren Rechteinhaber der Firma Novartis (Basel, Schweiz) das

Medikament an Patienten mit CML zu testen. Diese Erkrankung war bislang fast unheilbar und führte meist innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose zum Tode. Durch Imatinib und ähnlichen Folgepräparaten haben diese Patienten heute unter lebenslanger Therapie eine Lebenserwartung die knapp unter dem Altersdurchschnitt der Vergleichsbevölkerung liegt. Neuere Daten der STIM-Arbeitsgruppe weisen darauf hin, dass in einem kleinen Teil der Patienten auch nach Absetzen langfristige Remissionen erreicht werden können (Etienne G. et al., JCO 2016). Der beeindruckende Erfolg dieses Medikaments führte zu enormen Anstrengungen weitere sogenannte „small molecule inhibitors“ zu entwickeln, so dass heute über 100 verschiedene Präparate zugelassen sind, bislang zwar ohne den beispiellosen Erfolg von Imatinib, jedoch mit enormen Verbesserungen im Vergleich zur alleinigen zytostatischen Chemotherapie. Grundlage für diese zielgerichtete Therapie ist der Fortschritt in der qualitativen aber besonders auch in der quantitativen molekulargenetischen Diagnostik. Erst durch neuere Methoden wie der Pyrosequenzierung (Next Generation Sequencing), die einen hohen Durchsatz ermöglichen, kann eine gezielte Therapie für alle Patienten angestrebt werden. Die Vision der individuellen Krebstherapie ist es in absehbarer Zeit die zugrunde liegenden Mutationen einer Krebserkrankung bei jedem einzelnen Patienten zu erfassen und gezielt zu therapieren.

Ein weiterer Meilenstein der Krebstherapie war die Entwicklung von künstlichen, monoklonalen Antikörpern. Antikörper sind enorm variable Eiweiße (polyklonal), die als Teil des menschlichen Immunsystems von Plasmazellen gebildet werden. Sie binden spezifisch Oberflächenmoleküle von Krankheitserregern und markieren diese damit für das zelluläre Immunsystem, das sie in Folge neutralisiert (Phagozytose). Der Firma Genentech (Kalifornien, USA) gelang es mittels Hybridomtechnik erstmals künstliche therapeutische Antikörper zu entwickeln. 1998 erfolgte die Zulassung von Trastuzumab (Herceptin®) für Patientinnen mit Brustkrebs, auf dessen Zellen das Oberflächenprotein HER2/neu gesteigert nachgewiesen werden kann (Überexpression). HER2/neu ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die nach Kopplung eines Signalmoleküls (Zytokin) ein Wachstumssignal in das Zellinnere weiterleitet. Durch die Blockade von Trastuzumab an der Bindungsstelle wird das Wachstumssignal unterbunden und die Zelle zusätzlich für das zelluläre Immunsystem zur Zerstörung markiert. In der derzeitigen Entwicklung werden künstliche Konjugat-Antikörper zusätzlich mit Zytostatika oder Strahlenquellen gekoppelt, um eine konzentrierte Wirkung des Zytostatikums oder von Strahlung an den Zielzellen zu erreichen. Beispiel hierfür ist Brentuximab-Vedotin (Adcetris®), welches sehr erfolgreich beim rezidierten Hodgkin-Lymphom angewendet wird.

In den letzten Jahren hat die Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren besondere Aufmerksamkeit in der onkologischen Gemeinschaft erregt. Das verbesserte Verständnis über die Fähigkeit von Krebszellen sich der Neutralisation durch das Immunsystem zu entziehen führte zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, welche gezielt die tarnende Kommunikation der Krebszellen blockiert. Durch diese Therapie konnte bei mehreren Krebserkrankungen die Tarnung der Krebszellen gestört werden und eine Immunreaktion ausgelöst werden. Die Behandlungsergebnisse sind bei diesen Erkrankungen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie deutlich verbessert in Verbindung mit einer gesteigerten Verträglichkeit (Bronchial-Karzinom, Nierenzellkarzinom, schwarzer Hautkrebs, etc.).

Während die Anwendung der neuen Immuncheckpoint-Inhibitoren sich gerade noch in der Erforschung und Erprobung befindet und sicher noch einige Überraschungen erwartet werden dürfen, bahnt sich bereits die nächste Revolution an durch die Behandlung mit genveränderten T-Zellen. Bei dem Verfahren des adoptiven Zelltransfers werden T-Zellen des Spenders gewonnen und im Labor gentechnisch

verändert, so dass diese mit einem künstlichen Rezeptor (chimärischer Antigen-Rezeptor – CAR) zum spezifischen Erkennen der Krebszellen ausgestattet werden. Werden diese T-CAR-Zellen dem Spender zurück transfundiert können diese Krebszellen identifizieren und diese gezielt abtöten. Erste Studien an Patienten mit B-Zell-Erkrankungen (ALL, B-NHL) zeigen zum Teil beeindruckende Ergebnisse mit lang anhaltenden kompletten Remissionen bei intensiv vorbehandelten Patienten. Der Preis für diese z.T. phänomenalen Therapieergebnisse ist jedoch hoch - einige Patienten erlitten einen Schock durch eine überschießende Immunreaktion (Cytokine-release syndrome) mit tödlichem Ausgang. Daher wird bereits an Techniken gearbeitet die Therapie verträglicher zu machen, z.B. durch das Einschleusen eines Suizid-Gens, so dass die modifizierten Zellen im Notfall gezielt ausgeschaltet werden könnten. Die meisten Studien mit T-CAR-Zellen sind in den USA und China registriert worden und Europa droht in diesem Forschungszweig abzufallen. Aus diesem Grund wurde kürzlich das CARAT-Konsortium mit EU-Mitteln gegründet, um an dieser Schlüsseltechnologie teilzuhaben (<http://carat-horizon2020.eu>).

Eine Prognose über die künftigen Entwicklungen ist kaum sinnvoll zu treffen, aber der Wandel in der Biotechnologie in den letzten 20 Jahren hat spürbar die Behandlung von vielen Betroffenen verbessert und Möglichkeiten geschaffen an die vorher nicht zu denken war. Es bleibt zu hoffen, dass dieses Fortschritts-tempo anhält und weitere Verbesserungen mit sich bringt.

**Dr. med. Mischa Möller**

Klinik für Hämatologie,  
Onkologie und Klinische  
Immunologie

