

## 5 Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich in den Bereichen Onkologie und Hämatologie.

In der Onkologie, also in der Therapie der soliden Tumoren, steht in den meisten Fällen die Chirurgie, also die operative Entfernung des Tumors im Vordergrund. Ein Brustkrebs wird genau wie z.B. ein Darmtumor operativ entfernt. Chemotherapie, Antikörpertherapie oder Strahlentherapie sind, wie wir im Weiteren sehen werden, weitere Therapiemöglichkeiten.

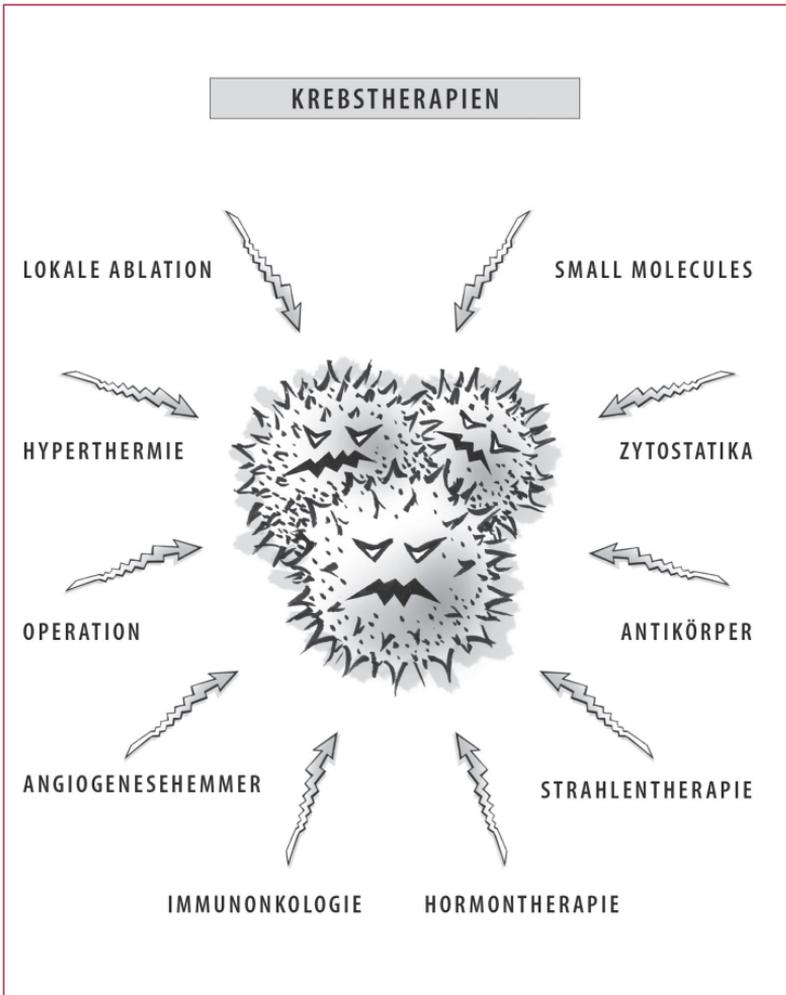
In der Hämatologie haben operative Eingriffe eine eher untergeordnete Bedeutung. Eine Leukämie wird aus dem Blut oder aus dem Knochenmark diagnostiziert.

Bei Lymphknotenerkrankungen wird eine Lymphknoten-Probexzision (Lymphknoten-PE) zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Keinesfalls lässt sich eine bösartige Lymphdrüsenenerkrankung durch Entfernung aller Lymphknoten heilen.

Bei hämatologischen Erkrankungen stehen als Therapieoptionen Chemotherapie und Antikörpertherapie an erster Stelle. Vor jedem geplanten Tumortherapiekonzept sollte das Krankheitsbild des Patienten in einer Tumorkonferenz besprochen werden, um das optimale Vorgehen festlegen zu können.

### Operative Verfahren

Das operative Vorgehen richtet sich nach dem Sitz des Tumors. Ganz entscheidend ist, dass Tumoroperationen von in der Tumorchirurgie erfahrenen Chirurgen vorgenommen werden.



Entwurf und Grafik Ulrich Kaiser, Alexander Onufszak

In großen statistischen Untersuchungen konnte z. B. belegt werden, dass das Überleben von Rektumkarzinom-Patienten entscheidend vom Operateur abhängt. Für manche Operationen, z. B. Hirntumoren oder Knochentumoren, sollten die Patienten in spezielle Zentren überwiesen werden. Ziel jedes operativen Eingriffes ist es, den Tumor vollständig zu entfernen, also eine R0-Situation zu erreichen. Leider kann dieses Ziel keineswegs immer erreicht werden.

## Medikamentöse Therapie

### Chemotherapie

Chemotherapie, auch zytostatische Therapie genannt, beinhaltet eine Therapie mit chemischen Substanzen. Zum Beispiel ist eine antibiotische Therapie durchaus auch eine Chemotherapie.

In der Hämatologie und der Onkologie bedeutet Chemotherapie eine Therapie mit zytostatisch wirkenden Medikamenten. Auch hier finden wir im Wort „Zytostatika“ sowohl die alten Griechen als auch die alten Römer wieder. Zytostatika leitet sich ab von „zytos“ = die Zelle, die Höhlung, das Gefäß (griechisch) und „stare“ = stehen (lateinisch).

Also ist das Ziel der Zytostatika, das Zellwachstum zum Stehen zu bringen, anders ausgedrückt, einen Wachstums-Stopp zu erreichen. Die chemotherapeutischen Substanzen werden sowohl in der kurativen, der neoadjuvanten und der adjuvanten, als auch in der palliativen Situation eingesetzt.

Um die Wirkungsweise der Zytostatika zu verstehen, müssen wir einen Blick auf den Zellzyklus und die Zellteilung (= Mitose) werfen.

Der Zellzyklus gliedert sich in verschiedene Abschnitte = Phasen:

- *G1-Phase*: normaler Zellalltag = normale Arbeitsphase
- *S-Phase* (= Synthese-Phase): Verdoppelung der DNS (= Desoxyribonukleinsäuren = Erbmaterial)

- *Mitose-Phase = Zellteilung.* Die Zellteilung wurde erstmals von einem Wissenschaftler namens *Flemming* 1882 beschrieben. In der Mitose verdoppelt sich der Chromosomensatz, danach wird die Zelle geteilt und es resultieren aus der Mitose zwei neue, identische Zellen. Die Zytostatika greifen vor allem in der Mitose-Phase ein. Damit sind die Zellen, die sich besonders schnell teilen (G3-Tumoren), natürlich viel anfälliger als die Zellen, die sich vor allem in der G1- oder S-Phase befinden. Dadurch sind auch alle G3-Tumoren (schnell wachsende Tumoren) wesentlich besser mit Chemotherapie behandelbar als G1-Tumoren (langsam wachsend).

*Wir merken uns also:*

Zytostatika wirken vor allem auf proliferierende (= sich teilende) Zellen (Proliferations-Phase).

Alle nicht proliferierenden Zellen, also alle Zellen in der Ruhe-Phase (G1- und S-Phase), die natürlich auch im Tumor vorhanden sind, sprechen auf die Chemotherapie oft nicht ausreichend an. Wir müssen also warten, bis diese ruhenden Zellen in die Proliferations-Phase geraten und genau dann eine erneute Chemotherapie verabreichen.

Hieraus resultiert die stoßweise verabreichte Chemotherapie, dabei richten sich die Chemotherapiezyklen, deren Abstand (= Intervall) und Anzahl nach dem jeweiligen Tumor. Optimales Therapieansprechen wird dann erreicht, wenn nach jedem Chemotherapiezyklus die Tumormasse abnimmt (= Reduktion), bis der Tumor schließlich ganz verschwindet.

Leider kann der Tumor aber auch eigene Abwehrkräfte gegen die Chemotherapie entwickeln und so gegen sie resistent werden (Zytostatikaresistenz). Im Extremfall kann der Tumor sogar unter Chemotherapie wachsen – Tumorprogress.

Um das Verhalten des Tumors unter Chemotherapie engmaschig kontrollieren zu können, führen wir daher Staging-Untersuchungen (= Kontrolluntersuchungen) nach einer gewissen Zahl von Chemo-

therapiezyklen durch (meist nach dem 2. oder 3. Zyklus). Auf diese Art und Weise kann bei auftretender Resistenz die Chemotherapie entweder abgesetzt oder umgestellt werden.

Da durch die Chemotherapie alle schnell wachsenden Zellen geschädigt werden, leiden natürlich nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die gesunden Körperzellen. Vor allem schnell wachsende Zellen (z.B. Haarzellen, Knochenmarkstammzellen) werden geschädigt. Daraus resultiert ein Teil der oft so gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie, die im weiteren Verlauf noch genau vorgestellt werden.

## **Hormontherapie**

Um den Einsatz antihormoneller Therapien verstehen zu können, müssen wir uns kurz mit der Hormonproduktion der Frau auseinandersetzen.

### *Prämenopause (Frauen vor den Wechseljahren)*

Östrogene und Progesterone werden vornehmlich in den Eierstöcken produziert, zu einem geringen Teil aber auch in den Nebennieren.

Die Produktion der Eierstöcke wird von einem Hormon namens FSH (follikelstimulierendes Hormon) gesteuert, welches im Gehirn, genau gesagt in der Hypophyse, produziert wird. Eine Hemmung des follikelstimulierenden Hormons kann die Funktion der Eierstöcke komplett zum Erliegen bringen. Eine andere Möglichkeit ist die operative Entfernung oder Bestrahlung derselben. Im Gegensatz zu den zwei Letzteren ist die hormonelle Blockade reversibel, d. h. nach Absetzen des hemmenden Medikamentes kann die Funktion der Eierstöcke wieder aufgenommen werden.

### *Postmenopause (Zeit nach den Wechseljahren)*

In dieser Lebensphase werden Östrogene und Progesterone nicht mehr in den Eierstöcken, sondern ausschließlich in den Nebennieren produziert. Das follikelstimulierende Hormon (FSH) spielt hier keine Rolle mehr.

### *Prinzipien der antihormonellen Therapie*

Um eine antihormonelle Therapie einsetzen zu können, muss zunächst getestet werden, ob ausreichend Östrogen- oder Progesteronrezeptoren auf den Tumorzellen vorhanden sind. Dieses wird am histologischen Präparat vom Pathologen durchgeführt. Die Stärke der Ausbildung der Rezeptoren erfolgt über eine Skala von 0–12, wobei 12 der stärksten Ausprägung entspricht. Das Ergebnis dieser Untersuchung wird im histologischen Befund wiedergegeben, z. B. 12/12 bedeutet eine sehr starke Ausprägung der Progesteron- und Hormonrezeptoren auf Tumorzellen. 0/12 heißt, es sind keine Rezeptoren vorhanden. Nur die Patienten, bei denen Hormonrezeptoren nachgewiesen werden, können von einer antihormonellen Therapie profitieren. Werden keine Hormonrezeptoren auf den Tumorzellen entdeckt, kommt eine solche Patientin für eine antihormonelle Therapie nicht infrage.

### *Stimulation von Tumorzellen über körpereigene Hormone*

Besitzt eine Tumorzelle Hormonrezeptoren, können sich Östrogen bzw. Progesteron mit dem jeweiligen Rezeptor verbinden, danach wird ein Signal zum Tumorzellkern geschickt und es erfolgt ein Wachstum und eine Teilung (Proliferation der Tumorzellen). Diesen Weg möchten wir unterbinden. Hierzu bestehen drei Möglichkeiten:

### *Hemmung der Östrogen-/Progesteronausschüttung*

- Gabe eines GnRH-Analogons (Zoladex®): Durch die Gabe eines GnRH-Analogons wird die Produktion des follikelstimulierenden Hormons in der Hypophyse gestoppt und die Produktion in den Eierstöcken verhindert. Nach Absetzen des Präparates kann die Ovarialfunktion wieder aufgenommen werden (reversible Blockade).
- Operative Entfernung oder Bestrahlung der Eierstöcke (irreversible Blockade)
- Aromatasehemmer: Aromatasehemmer (z. B. Anastrozol, Letrozol, Exemestan) hemmen die Freisetzung von Hormonen

aus den Nebennieren und kommen nur für postmenopausale Patienten infrage. Bei prämenopausalen Patienten würde die Hemmung der Nebennieren nur zu einer zusätzlichen Steigerung der Hormonproduktion im Ovar führen und hätte damit einen tumorwachstumsfördernden Effekt. Sollte die Gabe von Tamoxifen nicht möglich sein (Thromboseneigung, hoher Nikotinabusus), kann ein Aromatasehemmer bei gleichzeitiger Gabe eines GnRH-Analogons verordnet werden.

Alle drei Therapiemöglichkeiten werden in der palliativen Therasituation, Aromatasehemmer und GnRH-Analoga auch in der adjuvanten Situation eingesetzt.

#### *Rezeptorblockade durch Tamoxifen*

Tamoxifen führt zu einer Blockade der Hormonrezeptoren auf der Tumorzelle. Indem Tamoxifen sich an die Rezeptoren auf der Tumorstelle bindet, können die körpereigenen Hormone dort nicht mehr „landen“. Der Informationsweg zum Tumorkern ist unterbrochen. Diese Therapie der Rezeptorblockade kommt sowohl für prämenopausale als auch für postmenopausale Frauen infrage. Tamoxifen wird sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Tumorthherapie eingesetzt.

#### *Fulvestrant (Faslodex®)*

Fulvestrant führt zu einer Modulation und zum Abbau der Hormonrezeptoren auf der Tumorzelle und damit ebenfalls zur Hemmung des Informationsflusses. Es wird in der Zweit- oder Drittlinientherapie metastasierter Mammakarzinome eingesetzt.

#### *Nebenwirkungen*

- *GnRH-Analoga*: Durch Hemmung der Hormonproduktion kommt es bei den betroffenen Frauen zu Wechseljahresbeschwerden und insbesondere zur Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, d. h. bei diesen Frauen muss insbesondere auf die Entwicklung einer Osteoporose geachtet und es müssen entsprechende prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden.

Hierzu gehören insbesondere die Gabe von Kalzium und Vitamin D sowie aktive sportliche Betätigung.

- *Tamoxifen*: Besonders gefährlich ist das Auftreten von Thrombosen; insbesondere bei Nikotinabusus kommt es zu einem deutlich erhöhten Risiko der Thrombosebildung und damit der Lungenembolie. Zusätzlich gefährdet sind Frauen mit angeborenen Gerinnungsstörungen (z. B. Faktor-V-Leiden). Weitere Nebenwirkungen sind: Hitzewallungen, Sehstörungen (Hornhauteintrübung), Gebärmutterkrebs (zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko), vaginaler Ausfluss (Beeinflussung der Menstruation), Juckreiz im Genitalbereich.

Empfehlungen für die Patientin:

Rauchverbot, regelmäßiger vaginaler Ultraschall, Achten auf plötzliche unerwartete Blutungen, regelmäßige Kontrolle beim Augenarzt.

- *Aromatasehemmer*: Folgende Nebenwirkungen treten unter Gabe von Aromatasehemmern gehäuft auf: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Reduktion der Knochendichte, erhöhte Frakturgefahr, Hitzewallungen, trockene Scheide, leichter Haarausfall, Kopfschmerzen.

Empfehlungen für die Patientin:

Vitamin-D- und Kalziumprophylaxe, aktive sportliche Tätigkeit, Knochendichtemessung vor und während Aromatasehemmertherapie (die Kosten für die Knochendichtemessung werden von den Kassen nicht übernommen und betragen ca. 60 Euro). Bei bereits bestehender Osteoporose Bisphosphonattherapie erwägen.

In der Therapie des Prostatakarzinoms haben die GnRH-Analoga ebenfalls ihren Platz. Sie wirken ähnlich wie bei den Ovarien über eine zentrale Hemmung und führen zu einem Stopp der Androgenproduktion im Hoden (Androgendeprivationstherapie = ADT). Es handelt sich hier um eine medikamentöse Orchiektomie (= Entfernung der Hoden).

Die Antiandrogene wirken wiederum an den Tumorzellen des Prostatakarzinoms, indem sie die androgenbedingte Proliferationssti-

mulation der Prostata-Epithelzellen unterdrücken. Im Gegensatz zum Mammakarzinom werden die Hormontherapien im Allgemeinen beim Prostatakarzinom nur bei metastasierten Tumoren eingesetzt. Zusätzlich verfügen wir jetzt über Medikamente, die die Androgenproduktion außerhalb der Hoden, zum Beispiel in den Nebennieren, blockieren können. Hierzu zählen Abirateron (Zytiga<sup>®</sup>) und Enzalutamid (Xtandi<sup>®</sup>).

Die Hormontherapie findet weiteren Einsatz beim Endometriumkarzinom (Megestrolacetat, Megestat<sup>®</sup>).

### Antikörpertherapie

Erst seit wenigen Jahren verfügen wir über ein neues Konzept in der Therapie maligner (= bösartiger) Erkrankungen – die Antikörpertherapie.

- Die zurzeit am meisten eingesetzten Antikörper heißen:
- Brentuximab Vedotin (Adcetris<sup>®</sup>): Morbus Hodgkin (Rezidiv)
- Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>): Kolon-/Rektumkarzinom (K-RAS/N-RAS-Wildtyp), HNO-Tumoren
- Daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>): multiples Myelom
- Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>, Yttrium-90, Ytracis<sup>®</sup>): Radioimmuntherapeutikum; hier handelt es sich um eine Kombination zwischen einer in der Zelle wirkenden Strahlentherapie und einem Antikörper; Einsatzmöglichkeiten beim niedrigmalignen Lymphom
- Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>): CLL
- Ofatumumab (Arzerra<sup>®</sup>): CLL
- Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>): Kolon-/Rektumkarzinom (K-RAS/N-RAS-Wildtyp)
- Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>): Mammakarzinom (HER-2-positiv)
- Rituximab (MabThera<sup>®</sup>, Truxima<sup>®</sup>, Rixathon<sup>®</sup>), vor allem beim malignen Lymphom, CLL
- Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>): Mammakarzinom (HER-2-positiv)/ Magenkarzinom

### *Was verstehen wir unter Antikörpern?*

Antikörper (kleine Eiweißmoleküle) wurden erstmals Ende des 19. Jahrhunderts von *Emil von Behring* (1854–1917) und *S. Kitasato* (1856–1931) beschrieben (Tetanus bei Kaninchen). Während diese beiden Forscher sich noch auf die reine Infektabwehr beschränkten, erkannte *Paul Ehrlich* (1854–1918) erstmals die Möglichkeit, Antikörper zur Zerstörung bösartiger Tumoren einzusetzen. Er sprach damals von „Zauberkugeln“, die in der Lage sein sollten, Tumorzellen zu zerstören. Heute ist es soweit!

Die Wirkungsweise der Antikörper entspricht der eines „Schlüssel-Schloss-Prinzips“. Zu jedem Antikörper gehört ein Antigen. Antigen und Antikörper passen exakt zusammen, wie eben der Schlüssel in die Haustür.

Das Antigen wird gelegentlich auch Rezeptor genannt. Die Antigene können auf der Zellwand oder auch in der Zelle sitzen. Aber wie ist denn so ein Antikörper aufgebaut?

Vom Ankreuzen der Laborkarten kennt man die Immunglobuline (IgA, IgG, IgE, IgM). Das Antikörpermolekül gehört zur IgG-Klasse. Um zu wirken, braucht der Antikörper ein Antigen, gegen das er sich richtet (Schlüssel-Schloss-Prinzip).

Um am Antigen andocken zu können, besitzen die Antikörper zwei kleine Fühler – die sogenannten Antikörperbindungsregionen oder auch FAB-Regionen genannt. Mithilfe dieser FAB-Regionen heftet sich der Antikörper ans Antigen und wird nun über einen anderen Teil des Antikörpermoleküls, die sogenannte FC-Region, aktiv (Effektor-Funktion).

Mithilfe dieser FC-Region setzen die Antikörper einen Effektormechanismus in Gang. Sie können zum einen Killerzellen und Makrophagen anlocken, die das die Zelle tragende Antigen töten und auffressen, zum anderen setzen sie das sogenannte Komplementsystem, ein weiteres Abwehrsystem des Körpers, in Gang.

Das ist aber noch nicht alles – Antikörper können über die Bindung