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 Lymphdrüsenerkrankung 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.

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

Die Hormontherapie wird sowohl in adjuvanter Absicht als auch in palliativer Therapieabsicht eingesetzt. Insbesondere beim Mammakarzinom und Prostatakarzinom spielt sie im Therapieablauf eine wesentliche Rolle. Wir wollen uns daher vor allem mit der Hormontherapie bei diesen beiden Tumoren beschäftigen.

Beim Mammakarzinom ist entscheidend, ob der Tumor hormonrezeptorpositiv oder -negativ ist. Dies wird vom Pathologen festgestellt, indem er Progesteron- und Östrogenrezeptoren auf der Zelloberfläche bestimmt.

Man unterscheidet auf einer Skala von 0 bis 12:

0 = negativ (kein Rezeptornachweis)

12 = deutlich positiv (+++)

Ergänzend zur TNM-Klassifizierung gibt man den Grad der Positivität an, indem man hinter dem entsprechenden Buchstaben „Ö“ = Östrogen, „P“ = Progesteron, eine Zahl der Skala 0–12 hinzufügt (z.B. Ö (6/12); P (0/12)).

An den Hormonrezeptoren auf den Tumorzellen kann körpereigenes Progesteron oder Östrogen andocken und so zum Tumorwachstum führen. Um dieses zu verhindern, existieren zwei prinzipielle Therapiemöglichkeiten in der Hormontherapie.

Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion

Bis vor einigen Jahren wurde die körpereigene Hormonproduktion durch eine operative Entfernung der Ovarien (Ovarektomie) oder eine Bestrahlung der Ovarien ausgeschaltet. Damit wurden auch junge Frauen in eine frühe, irreversible (= endgültige) Postmenopause (Zeit nach den Wechseljahren) versetzt, welche im Verlauf ihres Lebens natürlich zu einer verfrühten Osteoporose führte und eine, für die Frauen auch belastende, Sterilität zur Folge hatte.

Heute stehen uns Hormone zur Verfügung, die wie OP und Bestrahlung zu einer Ausschaltung der Ovarien führen. Allerdings ist diese Ausschaltung reversibel, d.h. nach Absetzen der Hormontherapie nehmen die Ovarien ihre normale Funktion wieder auf.

Die Medikamente, die diesen Vorgang bewirken, heißen GnRH-Analoga (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga). Die zwei meistbenutzten Medikamente sind Goserelin (Zoladex®) und Leuprorelin (Enantone®). Gonadotropin-Releasing-Hormone werden im Gehirn (Hypothalamus) gebildet.

Die hormonelle Produktion in den Ovarien (Eierstöcken) wird in der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) über die Ausschüttung des FSH (follikelstimulierendes Hormon) gesteuert. Dieser Weg wird über die GnRH-Analoga unterbrochen.

Die GnRH-Analoga können nur bei prämenopausalen Frauen (Frauen, die ihre Periodenblutung noch haben) eingesetzt werden. Die Verabreichung erfolgt vierwöchentlich als Depot s.c.

Ausschaltung der Wirkung körpereigener Hormone

Es gibt Medikamente, die die Interaktion zirkulierender Hormone mit ihren entsprechenden Rezeptoren behindern. Diese Medikamente wirken direkt an den entsprechenden Tumorzellen. Sie werden bis auf Fulvestrant (Faslodex®) sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Situation eingesetzt.

Beispiele sind:

- *Antiöstrogene:* Antiöstrogene wirken über eine Hemmung des Zellstoffwechsels in den Tumorzellen. Das bekannteste Medikament heißt Tamoxifen (Handelsnamen: z.B. Nolvadex, Tamoxifen) und wird in einer Dosis von 20 mg täglich als Tablette eingenommen. Es wurde 1973 erstmals in Großbritannien zugelassen.
Ein Antiöstrogen, das nur in der Zweitlinientherapie eingesetzt wird, ist das Medikament Fulvestrant (Faslodex®); es wird i.m. gegeben.
- *Aromatasehemmer:* Die Aromatasehemmer wirken über eine Hemmung der Östrogenproduktion im peripheren Gewebe und in der Tumorzelle.
Ihre bekanntesten Vertreter sind Anastrozol (Arimidex®), Dosierung: 1 mg/Tag, Exemestan (Aromasin®), Dosierung: 25 mg/Tag und Letrozol (Femara®), Dosierung: 2,5 mg/Tag.

In einigen Fällen können GnRH-Analoga mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern kombiniert werden.

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. Es handelt sich hier um eine medikamentöse Orchiektomie (= Entfernung der Hoden).

Die Antiandrogene wirken wiederum an den Tumorzellen des Prostatakarzinoms, indem sie die androgenbedingte Proliferationsstimulation der Prostata-Epithelzellen unterdrücken. Im Gegensatz zum Mammakarzinom werden die Hormontherapien im Allgemeinen beim Prostatakarzinom nur bei metastasierten Tumoren eingesetzt.

Die Hormontherapie findet weiteren Einsatz beim Nierenzellkarzinom (Tamoxifen) und Endometriumkarzinom (Megestrolacetat, Megestat®).

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®): Morbus Hodgkin (Rezidiv)
- Catumaxomab (Removab®): intraperitoneale Behandlung des malignen Aszites
- Cetuximab (Erbix®): Kolon-/Rektumkarzinom (K-RAS/N-RAS-Wildtyp), HNO-Tumoren
- Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®, Yttrium-90, Ytracis®): Radioimmuntherapeutikum; hier handelt es sich um eine Kombination zwischen einer in der Zelle wirkenden Strahlentherapie und einem Antikörper; Einsatzmöglichkeiten beim niedrigmalignen Lymphom
- Nivolumab (Opdivo®): malignes Melanom, Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom
- Obinutuzumab (Gazyvaro®): CLL
- Ofatumumab (Arzerra®): CLL
- Panitumumab (Vectibix®): Kolon-/Rektumkarzinom (K-RAS/N-RAS-Wildtyp)
- Pertuzumab (Perjeta®): Mammakarzinom (HER-2-positiv)
- Rituximab (MabThera®): vor allem beim malignen Lymphom, CLL
- Trastuzumab (Herceptin®): 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 „Zauberkegeln“, 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 Komplement-System, ein weiteres Abwehrsystem des Körpers, in Gang.

Das ist aber noch nicht alles – Antikörper können über die Bindung ans Antigen auch Abläufe im Zellinneren so beeinflussen, dass letztlich ein Zelltod (= Apoptose) resultiert. Antikörper können alleine oder in Kombination mit Chemotherapie oder Strahlentherapie eingesetzt werden.

Zur Therapie maligner Erkrankungen ist die Kombination Antikörper-/Chemotherapie deutlich wirksamer als die Antikörpertherapie allein.

Während Antikörper anfangs in kurativer Absicht und palliativer Absicht eingesetzt wurden, ist nun auch der Einsatz in der adjuvanten Situation möglich.

In der Therapie des Kolon-/Rektumkarzinoms und von HNO-Tumoren findet Erbitux in Kombination mit der Strahlentherapie seinen Einsatz.

Angiogenesehemmer

Moderne Therapieverfahren stellen auch die Hemmung der Angiogenese der Tumorzellen und die sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren dar (Inhibitor = Hemmer).

Angiogenese bedeutet Gefäßneubildung. Die Angiogenese ist besonders deutlich beim Embryo ausgeprägt, der seine ganzen Blutgefäße neu entwickeln muss. Aber auch ein Tumor besitzt Möglichkeiten, die Angiogenese zu steigern, denn ohne Bildung neuer Gefäße, ohne ständige neue Gefäßeinsprossung in den Tumor würde dieser ja nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt und in kurzer Zeit absterben. Dieses Tumorabsterben durch Sauerstoffmangel ist genau das Ziel der Angiogenesehemmer.

Die Funktionsweise der Angiogenesehemmer verläuft auch über einen Rezeptor – den VEGF-Rezeptor, der sich auf den Tumorzellen befindet (= vascular endothelial growth factor). Das im Blut zirkulierende VEGF bindet sich an den Rezeptor der Tumorzellen und führt nicht nur zum Tumorzellwachstum, sondern auch zur Neubildung von Blutgefäßen, zur Angiogenese. Die Angiogenesehemmer binden sich ihrerseits an den VEGF-Rezeptor auf den Tumorzellen und verhindern so die Wirkung des körpereigenen VEGF.