

Antiangiogene Therapien gegen Krebs

Therapeutische Effekte bei verschiedenen Tumortypen

Dagmar Hess

Antiangiogene Medikamente haben sich rasch in der Onkologie etabliert. Es geht nun darum, nicht zuletzt auch aus wirtschaftlichen Gründen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von diesen neuen Behandlungsstrategien profitieren können.



Dr. med. D. Hess

Bereits 1908 wurde auf dem 11. Deutschen Kongress für Innere Medizin in Leipzig auf die erhöhte Vaskularisierung von bösartigen Tumoren hingewiesen (1). 1971 wurde von J. Folkmann die Hypothese aufgestellt, dass durch Hemmung der Tumorangiogenese das Tumorwachstum beeinflusst werden könnte (2). 33 Jahre später wurde 2004 Bevacizumab (Avastin®), ein monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), zugelassen, wenig später folgten Sorafenib (Nexavar®) und Sunitinib (Sutent®), zwei Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Grundlagen der Tumorangiogenese

Der Begriff Angiogenese beschreibt das Wachstum von Blutgefäßen aus einem bereits bestehenden Gefäßsystem durch Migration und Proliferation differenzierter Endothelzellen. Ab einer gewissen Größe, bei der die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen durch Diffusion ungenügend wird, ist der Tumor auf ein eigenes Gefäßsystem angewiesen, den sogenannten «angiogenen Switch». Die für solide Tumoren typische Gewebshypoxie, ein niedriger pH-Wert sowie Zytokine werden als Hauptstimulatoren für die Angiogenese betrachtet. Proangiogene Mediatoren im Tumorgewebe führen zu einer stark erhöhten Proliferationsrate mit Entstehung eines pathologischen, unstrukturierten, stark verzweigten, häufig dünnwandigen und dilatierten Tumorgefäßsystems.

Die VEGF-Familie sowie ihr Rezeptorsystem sind die wichtigsten und am besten untersuchten Regulatoren der Vaskulogenese, der An-

giogenese und der Lymphogenese. Mitglieder dieser strukturell verwandten Moleküle sind VEGF-A, -B, -C und -D sowie PLGF (placental growth factor). Die dazu gehörenden Rezeptoren VEGFR-1, -2 und -3 vermitteln den proangiogenen Effekt. Der wichtigste Mediator der Angiogenese im Allgemeinen und auch der Tumorangiogenese ist VEGF-A zusammen mit dem VEGF-Rezeptor-2, auch KDR (kinase-insert-domain-containing-receptor) genannt. Die Bindung von VEGF an VEGFR-2 löst eine Kaskade verschiedener Reaktionen in der Zelle aus, zum Beispiel die Aktivierung des MAPK-Signal-Wegs mit nachfolgender Steigerung der DNA-Synthese und des Zellwachstums, oder des PI3K-Akt-Signal-Wegs, der zu einem verlängerten Überleben von Endothelzellen führt. Die Aktivierung des Onkogens src induziert Zellmigration und Veränderungen im Zytoskelett. Weitere Angiogenese-Stimulatoren sind TGF (transforming growth factor), TNF (tumor necrosis factor), PDGF (platelet derived growth factor), Interleukin 8, EGF (epidermal growth factor) und Angiopoietine (3).

Beurteilung der biologischen Aktivität antiangiogener Therapien

Im Gegensatz zu den klassischen Antitumorthérapien ist das Ziel die Endothelzelle und nicht die Tumorzelle selbst. Um die biologische Aktivität und damit den Zustand der Tumorgefäße zu beurteilen, sollen Surrogatmarker respektive nicht invasive Methoden sichtbar machen, was im Tumorgefäßsystem unter dem Einfluss von Angiogeneseinhibitoren abläuft. Die Evaluation geeigneter Surrogatmarker und Methoden wurde vorwiegend im Rahmen klinischer Studien durchgeführt.

Es gibt ELISA-Test-Systeme für VEGF sowie für lösliche Rezeptorfragmente (sKDR), und mit FACS-Analysen (fluorescence activated cell sorter analysis) kann man endotheliale Vorläuferzellen, die durch VEGF mobilisiert werden, identifizieren. Allerdings sind diese Vorläuferzellen nur bei einem kleinen Teil der Tumorpatienten nachweisbar.

Die DCE-MRI-Methode (dynamic-contrast-enhanced magnetic resonance imaging) hat sich in den letzten Jahren fast zu einer Referenzmethode entwickelt, weil sie repetitiv ohne Strahlenbelastung kurzfristige, sequenzielle Untersuchungen erlaubt. Schon nach einer

eintägigen Behandlung mit Angiogenese-Inhibitoren können signifikante Veränderungen im Tumorgefäßsystem in Bezug auf die Permeabilität und den Blutfluss im Vergleich zur Basisuntersuchung erfasst werden.

Andere Untersuchungen wie die PET-Computertomografie sind aufgrund der Strahlenbelastung für kurzfristige sequenzielle Untersuchungsserien weniger geeignet. Auch die Sonografie mit Kontrastmittelverwendung wird derzeit evaluiert, wobei die untersucherbedingte Variabilität die Standardisierung der Methode erschwert (4).

Therapeutische Ansätze

Bei der Entwicklung von Angiogenese-Inhibitoren wurden verschiedene Zielstrukturen (targets) identifiziert:

- Blockade von VEGF mittels monoklonaler Antikörper (Bevacizumab)
- Hemmung der Signaltransduktion mit Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib, Sorafenib)
- Zerstörung des bereits existierenden Tumorgefäßsystems durch «vascular targeting agents». Diese führen im Tiermodell zu einem rasch auftretenden, lang anhaltenden Gefäßverschluss mit zentraler Nekrose des Tumors. Substanzen wie Combretastatine sind momentan in der klinischen Entwicklung.
- Metronomische Tumorthérapie: In experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich die Angiogenese durch niedrig dosierte, häufig (zum Teil kontinuierlich) applizierte Zytostatika hemmen lässt. Dabei ist wiederum nicht die Tumorzelle das Hauptziel, sondern die dauerhafte Unterdrückung der Endothelzellproliferation (5). Geeignet sind orale Therapien oder Dauerinfusionen über eine Pumpe und ein Port-a-Cath-System. Therapeutische Konzepte existieren mit 5-Fluorouracil, Methotrexat und Cyclophosphamid.

Antiangiogene Therapie bei verschiedenen Tumoren

Nichtkleinzelliges Bronchuskarzinom

Die Aktivität von Bevacizumab wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie untersuchte die Kombination von Pacli-

taxel/Carboplatin ± Bevacizumab bei Patienten im Stadium IIIB oder IV und ergab ein um zwei Monate verlängertes Überleben (10,3 vs. 12,3 Monate) mit Ansprechraten von 15 versus 35 Prozent. 15 behandlungsassoziierte Todesfälle traten im Kombinationsarm auf, 5 davon verursacht durch Lungenblutungen (6).

Auch in anderen Studien wurde man auf ein verstärktes Blutungsrisiko im Zusammenhang mit der Histologie (Plattenepithelkarzinom) und grossen, zentral gelegenen Tumoren aufmerksam. Bevacizumab ist in der Schweiz als Erstlinientherapie in Kombination mit einer cisplatin- und gemcitabinhaltigen Chemotherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Nicht-Plattenepithelhistologie zugelassen.

Mammakarzinom

Eine randomisierte Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel versus Paclitaxel alleine (7). Als Erstlinienbehandlung zeigte sich ein Vorteil für den Kombinationsarm im progressionsfreien Überleben von zirka sechs Monaten. Keine Verbesserung wurde hingegen im Gesamtüberleben der Patientinnen erreicht. Grad-5- oder -4-Nebenwirkungen betreffend Hypertonie, Proteinurie, Kopfschmerzen, Infektionen und zerebrovaskulären Ischämien wurden signifikant häufiger im Kombinationsarm beobachtet. In der Zweitlinientherapie nach Taxan- und Anthrazyklintherapie ergab Bevacizumab plus Capecitabin keinen Vorteil bezüglich progressionsfreier oder Gesamtüberlebens gegenüber der Monotherapie mit Capecitabin (8).

Bevacizumab ist in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie von HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen.

Kolorektaltumoren

Verschiedene randomisierte Phase-II-Studien belegten den Vorteil einer Kombination von Bevacizumab mit 5-Fluorouracil/Folinsäure beziehungsweise 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan bezüglich progressionsfreien Überlebens und Ansprechens auf den Tumor. Das progressionsfreie Überleben in der Kombinationsgruppe lag in einer Studie von Kabbavar (9) bei 8,8 versus 5,6 Monaten in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$), die Ansprechrate bei 24,5 versus 34,1 Prozent. Auch in Kombination mit einem irinotecanhaltigen Regime (IFL) zeigte sich eine signifikante Verbesserung im progressionsfreien Überleben; in einer Studie von Hurwitz (10) auch im Gesamtüberleben. In der Kombinationsgruppe traten behandlungsbedürftige Hypertonien wie erwartet häufiger

auf. Bevacizumab wurde zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolon- oder Rektumkarzinoms mit 5-Fluorouracil/Folinsäure ± Irinotecan zugelassen. In den USA ist zusätzlich die Kombination mit einem oxaliplatinhaltigen Schema zugelassen.

Nierenzellkarzinome und gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Bevacizumab wurde beim metastasierten Nierenzellkarzinom geprüft und zeigte eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls. In der Schweiz wurde es in Kombination mit Interferon-alpha als Erstlinientherapie im Juni 2008 neu zugelassen. Eine Vielzahl der Nierenzellkarzinome weist eine gesteigerte Gefässneubildung und eine Überexpression der EGF/VEGF-Rezeptoren auf.

2006 wurde am ASCO eine randomisierte Studie (Sunitinib vs. Interferon) vorgestellt, die eine Ansprechrate von 37 Prozent in der Sunitinibgruppe versus 9 Prozent in der Interferon-alpha-Gruppe zeigte (11). Das progressionsfreie Überleben lag bei 11 beziehungsweise 5 Monaten.

Zeitgleich mit der Indikation Nierenzellkarzinom wurde Sunitinib für gastrointestinale Stromatumoren (GIST) zugelassen. In einer plazebokontrollierten Studie bei Patienten nach Imatinibversagen lag das progressionsfreie Überleben bei 27,3 versus 6,4 Wochen und das Gesamtüberleben nach sechs Monaten bei 79 versus 57 Prozent zugunsten der Sunitinibgruppe.

Ein weiterer Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor ist Sorafenib, der als Zweitlinienbehandlung beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom zugelassen ist, nachdem in einer plazebokontrollierten Studie bei nach Zytokintherapie progredienten Patienten in 10 Prozent der Fälle eine Remission und in über 70 Prozent eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs beobachtet worden ist (12).

Nebenwirkungen von Bevacizumab und Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Bevacizumab sind Hypertonie, Müdigkeit, Diarrhö, abdominale Schmerzen und Auftreten einer Proteinurie. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Perforationen, Blutungen sowie arterielle Thromboembolien beschrieben.

Bei den Blutungen handelt es sich häufig um ungefährliche Epistaxis, aber auch lebensbedrohliche Lungenblutungen mit zum Teil letalem Ausgang wurden beobachtet. Das Blutungsrisiko steigt mit der Grösse der Tumoren, dem Vorhandensein von Nekrosen oder Tu-

morhöhlen, der Nähe zu grossen Gefässen und dem Vorliegen einer Plattenepithelhistologie. Die Inzidenz der Hypertonie beträgt in klinischen Studien bis zu 34 Prozent, davon besteht bei 3 bis 18 Prozent der Betroffenen ein behandlungsbedürftiger Grad III und IV. Im Allgemeinen kann unter einer blutdrucksenkenden Therapie mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Kalziumantagonisten die Bevacizumabbehandlung weitergeführt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der beiden Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib ist ähnlich, jedoch nicht komplett identisch. Als Hauptnebenwirkungen sind Müdigkeit, Diarrhö, Appetitmangel, Nausea und Erbrechen, Hypertonie sowie das Auftreten eines Hand-Fuss-Syndroms beschrieben. Blutbildveränderungen mit Neutropenien und Thrombopenien können auftreten, sodass eine regelmässige Blutbildkontrolle angezeigt ist. Auch endokrinologische Nebenwirkungen, wie das Auftreten einer Hypothyreose, wurden nicht selten beschrieben, und die regelmässige Kontrolle von Schilddrüsenparametern unter Sunitinib wird empfohlen. Das Spektrum kardiologischer Nebenwirkungen umfasst eine Verminderung der linksventrikulären Auswurfleistung und EKG-Veränderungen mit Verlängerung des QTc-Intervalls und dadurch möglicher Neigung zu Arrhythmien.

Ausblick

Mit dem zunehmenden Wissen über die Vielzahl und Komplexität der Signalwege, die das Zellwachstum regulieren, werden Zielstrukturen (targets) definiert und einer Manipulation durch geeignete Medikamente (targeted drugs) zugänglich gemacht. Dies zeigt sich in einer Vielzahl neuer Medikamente in der Forschungsszene. Allerdings sind auch gezielt eingesetzte Medikamente keine «golden bullets» gegen Tumorzellen. Sie wirken auch auf den Stoffwechsel der gesunden Körperzellen, wie die verschiedenen Nebenwirkungen zeigen, die im Gegensatz zu herkömmlichen Zytostatika ein ganz anderes Spektrum umfassen. Es geht nun nicht zuletzt auch aus wirtschaftlichen Gründen darum, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von diesen neuen Behandlungsstrategien profitieren können. ♦

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dagmar Hess
Oberärztin Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
E-Mail: dagmar.hess@kssg.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluh.ch