

# Tumorerkrankungen

Dr. rer. nat. Sandra Heuschkel, 26.02.2024



# Tumorerkrankungen

## Einführung



# Grundlagen Tumorerkrankungen

- Bösartige (maligne) Tumore („Krebs“)
- Veränderung körpereigener Zellen
- Unkontrollierte Vermehrung, zerstörendes Einwachsen in umliegendes Gewebe
- Bildung von Absiedlungen (Metastasen)
- Solide Tumore, z.B. Mammakarzinom, Kolonkarzinom
- Systemische Krebserkrankungen, z.B. bösartige Erkrankungen des blutbildenden (Leukämien) und des lymphatischen Systems (Lymphome)

# Grundlagen: Charakteristik von Tumorerkrankungen



- Unkontrolliertes Wachstum
  - Unabhängig von Wachstumssignalen
  - Unempfindlichkeit gegenüber inhibitorischen Wachstumssignalen
- Umgehung und Vermeidung von Apoptose (programmierter Zelltod)
- Aneignung des Potentials zur unbegrenzten Replikation
- Induktion der Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors)
- Induktion von Gewebeinvasivität und Metastasierung

# Wichtige diagnostische Methoden

- Klinische Untersuchung



# Wichtige diagnostische Methoden

- Klinische Untersuchung 
- Labordiagnostik (z.B. Tumormarker, Organfunktion) 

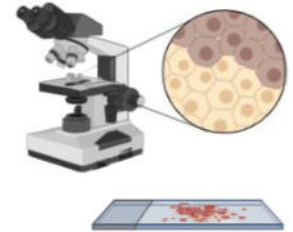
# Wichtige diagnostische Methoden



- Klinische Untersuchung
- Labordiagnostik (z.B. Tumormarker, Organfunktion)
- Bildgebende Diagnostik (Erstdiagnose und Ausbreitungsdiagnostik)
  - Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emission-Tomografie (PET)
  - Ultraschall, Endoskopie

# Wichtige diagnostische Methoden

- Klinische Untersuchung
- Labordiagnostik (z.B. Tumormarker, Organfunktion)
- Bildgebende Diagnostik (Erstdiagnose und Ausbreitungsdiagnostik)
  - Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emission-Tomografie (PET)
  - Ultraschall, Endoskopie
- **Untersuchung von Gewebeproben bzw. Zellen!!!**
  - Histologie bzw. Zytologie: Zellart, Veränderung der Zellen, Ausbreitung in and. Gewebe/Organe
  - Anfärben von Zellbestandteilen (Histochemie), Markierung bestimmter Strukturen mit diagnostischen Antikörpern (Immunhistochemie), Veränderung von Chromosomen (Zytogenetik)





# Wichtige diagnostische Methoden

- Klinische Untersuchung
- Labordiagnostik (z.B. Tumormarker, Organfunktion)
- Bildgebende Diagnostik (Erstdiagnose und Ausbreitungsdiagnostik)
  - Röntgen, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emission-Tomografie (PET)
  - Ultraschall, Endoskopie
- **Untersuchung von Gewebeproben bzw. Zellen!!!**
  - Histologie bzw. Zytologie: Zellart, Veränderung der Zellen, Ausbreitung in and. Gewebe/Organe
  - Anfärben von Zellbestandteilen (Histochemie), Markierung bestimmter Strukturen mit diagnostischen Antikörpern (Immunhistochemie), Veränderung von Chromosomen (Zytogenetik)
  - Mutationsanalyse (Detektion genetischer Veränderungen, die als therapeutische Targets dienen können)

# Therapieentscheid/Behandlungsvorschlag

- Tumordiagnose
- Entitätenspezifische Klassifikation/Stadieneinteilung
  - z.B. TNM Klassifikation für viele solide Tumoren
- T** – Primärtumor (Größe und Ausbreitung), **N** – Lymphknotenstatus, **M** - Fernmetastasen
- Entitätenspezifische Scores zur Prognoseabschätzung
  - z.B. IPI – *international prognostic index*, für verschiedene Lymphome
- Fitness des Patienten, Begleiterkrankungen u.a. patientenindividuelle Faktoren
- Leitlinien der Fachgesellschaften
- Multidisziplinäre Tumorboards

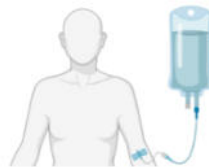
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(m)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0

# Behandlungsmodalitäten



- Chirurgie
- Bestrahlung
- (Immun-)Chemotherapie/gezielte Therapiekonzepte
- Zelluläre Therapien (z.B. Stammzelltransplantationen, CAR-T Zell Therapie)
- Multimodale Konzepte, z.B. kombinierte Radiochemotherapie

# Behandlungsmodalitäten



- Chirurgie
- Bestrahlung
- **(Immun-)Chemotherapie/gezielte Therapiekonzepte**
- Zelluläre Therapien (z.B. Stammzelltransplantationen, CAR-T Zell Therapie)
- Multimodale Konzepte, z.B. kombinierte Radiochemotherapie

# Behandlungsintention

- **Kurativ** – (aggressivere) Behandlung mit dem Ziel der Heilung

# Behandlungsintention

- **Kurativ** – (aggressivere) Behandlung mit dem Ziel der Heilung
- **Palliativ** – keine Heilung, aber Lebensverlängerung, Linderung von Symptomen, Erhalt der Lebensqualität

# Behandlungsintention

- **Kurativ** – (aggressivere) Behandlung mit dem Ziel der Heilung
- **Palliativ** – keine Heilung, aber Lebensverlängerung, Linderung von Symptomen, Erhalt der Lebensqualität
- **Adjuvant** – Chemo- oder Strahlentherapie **nach** operativer Tumorresektion zur Reduktion bzw. Elimination restlicher Tumoranteile (Mikrometastasen) → Senkung des Rezidiv-Risikos

# Behandlungsintention

- **Kurativ** – (aggressivere) Behandlung mit dem Ziel der Heilung
- **Palliativ** – keine Heilung, aber Lebensverlängerung, Linderung von Symptomen, Erhalt der Lebensqualität
- **Adjuvant** – Chemo- oder Strahlentherapie **nach** operativer Tumorresektion zur Reduktion bzw. Elimination restlicher Tumoranteile (Mikrometastasen) → Senkung des Rezidiv-Risikos
- **Neoadjuvant** – **präoperative** Chemotherapie, um Tumorgröße zu reduzieren (down staging) → Verbesserung der Operabilität bzw. Erreichen einer sekundären Resektabilität, Reduktion von Mikrometastasen und damit Verbesserung der Gesamtprognose

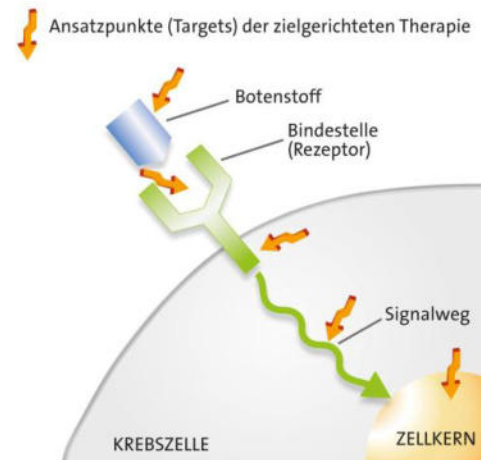


# Tumortheraeutika – Einteilung

- **Klassische Zytostatika**
  - **Unspezifische Hemmung** von Zellwachstum und Zellteilung durch Eingriff in Aufbau oder Funktion von DNA bzw. RNA oder in Stoffwechselprozesse der Zelle und damit Induktion der Apoptose (programmierter Zelltod) oder direktes Abtöten der Zelle
  - **Unspezifische Nebenwirkungen** durch Schädigung gesunder Körperzellen (z.B. Hämatotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis, Haarausfall)
  - Vorwiegend parenterale Anwendung

# Tumortheraeutika – Einteilung

- **Zielgerichtete Therapien und Immuntherapien**
  - Blockade von Zellwachstum und Ausbreitung der Krebszellen durch Wechselwirkungen mit **(tumor-) spezifischen molekularen Zielstrukturen**
  - Bsp.:
    - Small molecules (oral bioverfügbar)
    - Monoklonale Antikörper
    - Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
    - Bispezifische Antikörper
    - Immuncheckpoint-Blockade



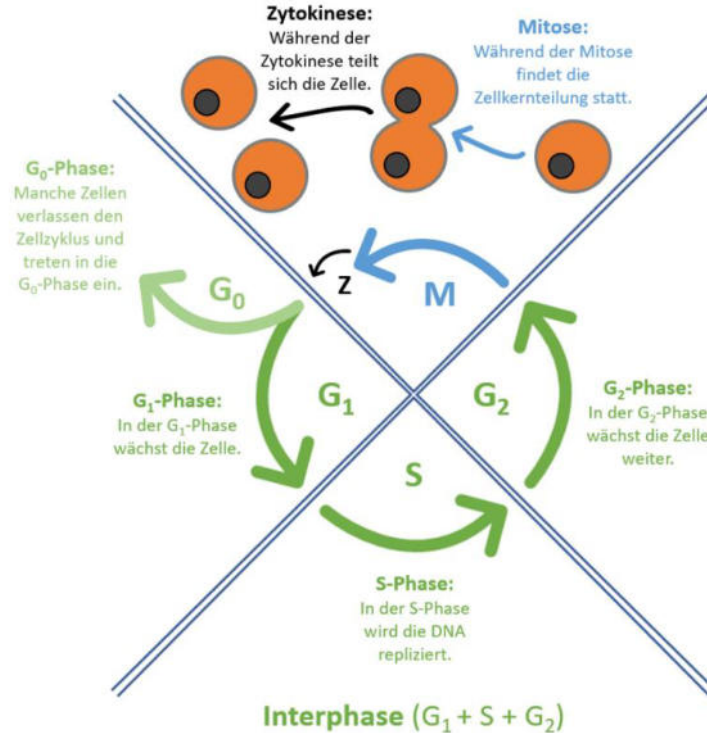
© Krebsinformationsdienst KID, Deutsches Krebsforschungszentrum

# Tumorerkrankungen

## Klassische Zytostatika



# Klassische Zytostatika: Zellzyklus

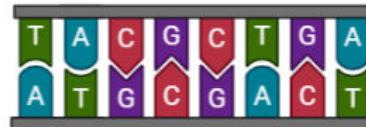


## Kontrollpunkte

# Klassische Zytostatika: Angriffspunkte

- **Hemmung der DNA- und RNA-Synthese**
  - DNA-Synthese: Verdopplung des Chromosomensatzes vor der Mitose (S-Phase)
  - RNA-Synthese: zur Proteinbiosynthese
  - Bestehende DNA = Matrize für Ablesevorgänge
- **Schädigung der Matrize**, z.B. Alkylanzien, Platin-Derivate, Anthracycline, Topoisomerasehemmer
- **Hemmung der Baustein-Synthese**, z.B. Eingriff in Folsäurestoffwechsel zur Purinsynthese (MTX)
- **Einschleusen falscher Bausteine**: Antimetabolite

BioRender.com



DNA-Strang



Intra-Strang-Vernetzung



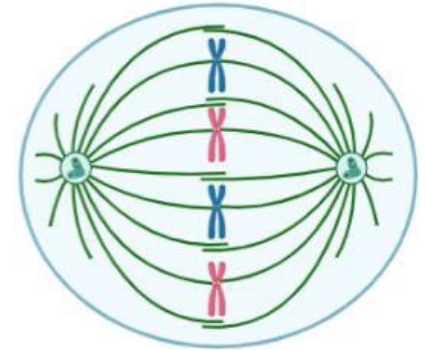
Einzelstrang-Bruch



Doppelstrang-Bruch

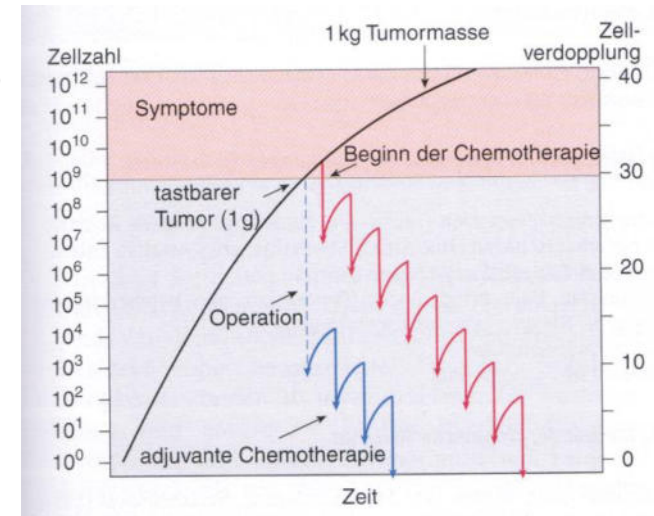
# Klassische Zytostatika: Angriffspunkte

- **Mitose-Hemmung**
  - Mikrotubuli bilden Spindelapparat für die Kernteilung (Mitosephase)
  - Dynamisches Gleichgewicht aus Polymerisation und Depolymerisation der Tubulindimere
- **Hemmung des Aufbaus der Mikrotubuli:** Vinca-Alkaloide
- **Hemmung der Depolymerisation:** Taxane



# Tumorstückwachstum und *fractional cell kill* Hypothese

- Tumorstückverdopplungszeit (abh. von Dauer des Zellzyklus, Größe der Wachstumsfraktion, Zellverlust)
- Mit jeder Zytostatika-Gabe stirbt ein Anteil der malignen Zellen, d.h. wiederholte Gabe (Zyklen) notwendig
- Zwischen den Zyklen gewisses Wachstum der Krebszellen
- Theoretischer Verlauf (fractional cell kill) bei exponentiell wachsenden Tumoren:



Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, 2005

# Polychemotherapie vs. Monotherapie



- Kombination mehrerer Zytostatika ± Antikörper
  - Nutzung unterschiedlicher Wirkmechanismen
  - Je nach Kombination Wirkung auf ruhende und sich teilende Zellen
  - Verminderung sekundärer Resistenzen
  - z.T. synergistische Effekte
  - Höhere Remissionsraten im Vgl. zur Monochemotherapie
  - Nach Möglichkeit nichtüberlappende Toxizität
  - Oft in kurativen Therapiekonzepten
- Oft (nicht immer) in palliativer Therapiesituation bei soliden Tumoren
  - Verminderte Toxizität

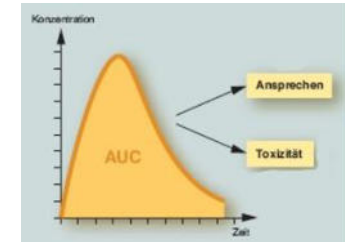


# Immun-Chemotherapie-Protokoll: Beispiel R-CHOP

<b>R</b> ituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1 (ggf. in Zyklus 1 Tag 0)
<b>C</b> yclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1
Doxorubicin ( <b>H</b> ydroxydaunorubicin)	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1
Vincristin ( <b>O</b> ncovin®)	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg)	i.v.	Tag 1
<b>P</b> rednisolon	100 mg abs.	p.o./i.v.	Tag 1-5
Wiederholung:	R-CHOP-14: Tag 15 (G-CSF obligat!) oder R-CHOP-21: Tag 22 Tage		
Anzahl Zyklen:	6-8		
Ref.:	Coiffier et. al. Blood (2010) 116 (12): 2040–2045, Pfreundschuh et al. Lancet Oncol (2008) 9: 105–116		

# Dosierung von Tumortheraeutika

- **Körperoberfläche** → die meisten klassischen Zytostatika
  - Du Bois Formel
  - Mosteller Formel
- **Körpergewicht** → einige monoklonale und bispezifische Antikörper, einige Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
- **Fixe Dosierung** → „small molecules“, einige monoklonale Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren
- **Ziel-AUC** → Carboplatin nach Calvert-Formel

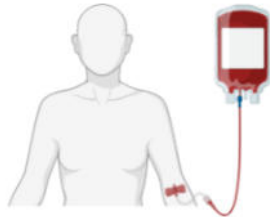


# Toxizitäten klassischer Zytostatika

- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität



**Anämie** (Fatigue)



Erythrozyten-  
konzentrat

BioRender.com

# Toxizitäten klassischer Zytostatika

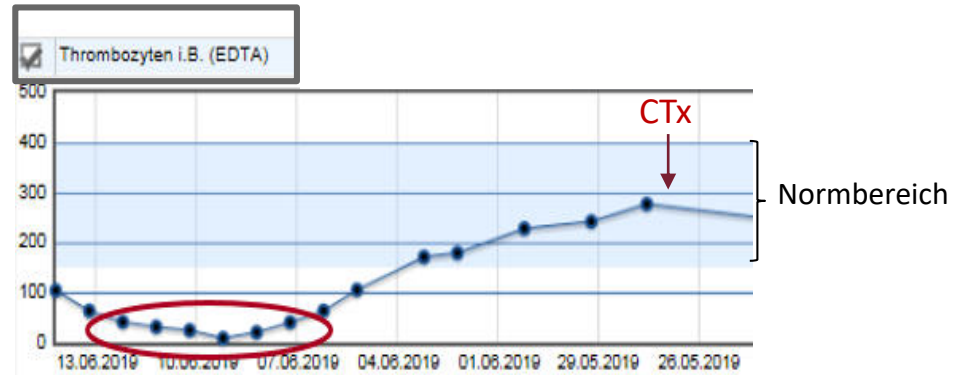
- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität



**Anämie** (Fatigue) | | **Thrombopenie** (Blutungsneigung)



ggf. Substitution:  
Thrombozyten-  
konzentrat

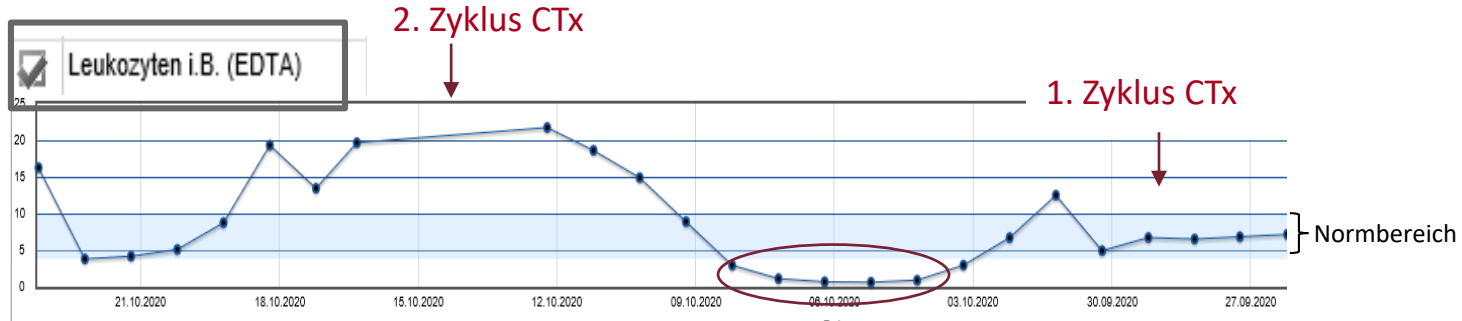


# Toxizitäten klassischer Zytostatika

- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität



**Anämie** (Fatigue) | | **Thrombopenie** (Blutungsneigung) | | **Leukopenie** (Infektanfälligkeit)



BioRender.com

# Toxizitäten klassischer Zytostatika

- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität
  - Schleimhautschäden (Mukositis, Stomatitis, Colitis, Diarrhoe)  
Prophylaktische Maßnahmen, z.B.:
    - Mundpflege (Mundspülungen, weiche Zahnbürste)
    - Meiden scharfer, saurer Speisen/Getränke, Meiden „scharfkantiger, trockener“ Speisen
    - Nicht rauchen, Alkohol meiden
    - Ggf. Kryotherapie

Diarrhoe: Abgrenzung Chemotherapie- induziert versus Immuntherapie-induziert

# Toxizitäten klassischer Zytostatika

- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität
  - Schleimhautschäden (Mukositis, Stomatitis, Colitis, Diarrhoe)
  - Haarausfall
    - Bei vielen (nicht allen) Chemotherapien, selten(er) bei zielgerichteten und Immun-Therapien
    - 1-4 Wochen nach Therapiebeginn
    - Nachwachsen meist 3-6 Monate nach Ende der Therapie

# Toxizitäten klassischer Zytostatika

- Durch Schädigung (Zelltod) gesunder Körperzellen ausgelöst
- Vor allem an Geweben mit hoher Proliferationsrate auftretend
  - Knochenmarkstoxizität
  - Schleimhautschäden (Mukositis, Stomatitis, Colitis, Diarrhoe)
  - Haarausfall
  - Keimzellschädigung
    - Fertilitätserhalt?



# Toxizitäten: Übelkeit und Erbrechen



BioRender.com

- Definition
  - **Akut:** Auftreten innerhalb von 24 h nach Beginn der medikamentösen Tumorthherapie
  - **Verzögert:** Auftreten später als 24 h nach Beginn, Dauer bis zu 5 Tage
  - **Antizipatorisch:** Ausgelöst durch externe Faktoren (Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke) oder psychische Faktoren (Angst, Anspannung); geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumorthherapie
- Risiken: Dehydrierung, Störungen im Elektrolythaushalt

# Toxizitäten: Übelkeit und Erbrechen



BioRender.com

- Individuelle Risikofaktoren, z.B.
  - Geschlecht: Frauen > Männer
  - Alter: jüngeren Patienten
  - Reisekrankheit
  - Ängstlichkeit

# Toxizitäten: Übelkeit und Erbrechen



BioRender.com

**onkopedia** 🔍 👤

**Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie**

**Stand:** Mai 2021  
Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

**Erstellung der Leitlinie:** Regelwerk Interessenkonflikte

**Autoren:** Karin Jordan, Franziska Jahn, Petra Feyer, Meinolf Karthaus, Gudrun Kreye, Camilla Leithold, Karin Oechsle, Florian Strasser, Ewald Wöll, Bernhard Wörmann

**Beteiligte Fachgesellschaften:**

**onkopedia leitlinien** 1

**COVID-19** 2  
zum Erkranken

**Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung  
Grundlagen

- Klassifikation des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie

Stufe	Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit & Erbrechen <u>ohne</u> Prophylaxe	Beispiele
hoch	>90%	Cisplatin, Carmustin, Anthracyclin + Cyclophosphamid (MammaCa)
moderat	>30 – 90%	Irinotecan, Epirubicin
gering	>10 – 30%	Etoposid, Pemetrexed, 5-FU
minimal	<10%	Rituximab, Vincristin

# Toxizitäten: Übelkeit und Erbrechen



BioRender.com

- Medikamente Erstlinie:
  - Kortikosteroide, z.B. Dexamethason
  - 5-HT<sub>3</sub>- Rezeptorantagonist (5HT<sub>3</sub>RA), z.B. Granisetron, Ondansetron
  - D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist: Metoclopramid
  - NK1-Rezeptorantagonisten (NK1RA), z.B. Aprepitant
  - Atyp. Neuroleptika: Olanzapin (off label)
- Medikamentöse Prophylaxe:
  - Bei **geringer** Emetogenität: Monotherapie (Dexa oder 5HT<sub>3</sub>RA oder MCP)
  - Bei **moderater** Emetogenität: Kombination Dexa + 5HT<sub>3</sub>RA
  - Bei **hoher** Emetogenität: Triple- oder Quadrupel-Antiemese (Dexa + 5HT<sub>3</sub>RA + NK1RA, ggf. + Olanzapin)

# Hand-Fuß-Syndrom (HFS) (palmarplantare Erythrodysästhesie, PPE)

- Rötung, Kribbeln, Taubheitsgefühl der Hände/Füße, Ödembildung/Schwellung, Ulzerationen, Schuppung/Ablösung der Haut
- Auslösende Zytostatika u.a. 5-FU, Capecitabin, Anthrazykline, Taxane, Sorafenib, Sunitinib



Figure 6. Hand-Foot Syndrome—One of the most common toxicities seen in reaction to pegylated liposomal doxorubicin.

# Hand-Fuß-Syndrom (HFS) (palmarplantare Erythrodysesthesie, PPE)

## Prävention und Behandlung:

- **Vermeiden** von **mechanischer** (Druck, Reibung, Hitze) und **chemischer Belastung** (z.B. heiße Bäder, einschneidende/beengte Kleidung, intensives Waschen und Reiben, direkter Kontakt mit Haushaltsreinigern, Sauna, Sonnenbäder, barfuß laufen)
- Behandlung von Vorerkrankungen (z.B. Intertrigo, Nekrosen, Mykosen)
- **Hautpflege** mit unparfümierten, rückfettenden Präparaten mind. 2 x tgl. (Bsp. Harnstoff-haltige Creme 5-10%)
- Kühlung der Haut (z.B. während Docetaxel Infusion)

Therapie: zusätzlich topische Steroide (z.B. Dermatop<sup>®</sup>, Advantan<sup>®</sup>),  
Ggf. Vergrößerung des Therapieintervalls oder Dosisreduktion

# Prophylaxe CTx-induzierter Neutropenie: G-CSF

- Myelosuppression ist eine limitierende Nebenwirkung von Chemotherapien
- Neutropenie → erhöhtes Risiko für Fieber, Infektion, Sepsis und therapieassoziierte Mortalität
- Dosisreduktion, Therapieverzögerung
- Reduktion des Risikos febriler Neutropenie (FN) durch prophylaktische Gabe von **Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren** (G-CSF, z.B. Leno- oder Filgrastim, Pegfilgrastim)
- Primär- versus Sekundärprophylaxe

# Zytostatika: Anthracycline

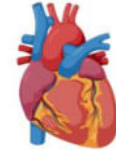


**Wirkung:** Hemmung Nukleinsäuresynthese, DNA-Strangbrüche, Bildung freier Radikale

**Vertreter:** Doxorubicin, Epirubicin, Daunorubicin, Idarubicin

**Indikationen:** u.a. Maligne Lymphome, Mammakarzinome, AML, ALL

**UAW:** **Kardiotoxizität** (häufig irreversibel, Herzecho)



**Substanzspez. kumulative Lebenszeitdosis**

Alopezie, Myelosuppression, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis  
Thrombophlebitis



# Zytostatika: Antimetabolite, z.B. 5-Fluorouracil i.v.

**Wirkung:** Blockade der DNA- und Hemmung der RNA-Synthese

**Indikationen:** u.a. Kolorektal-, Magen-, Pankreaskarzinom

**Anwendung:** i.v. als Bolus und/oder Dauerinfusion (Infusoren)

Steigerung der Zytotoxizität durch Kombination mit Folinsäure

**UAW:** Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis, Stomatitis, Diarrhoe  
Kardiotoxizität

**Cave:** Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel  
DPD = metabolisches Enzym zum Pyrimidin-Abbau  
bei Mangel: 5-FU Akkumulation und schwerste Toxizitäten  
DPD Testung vor Erstgabe 5-FU, Capecitabin

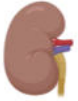




# Zytostatika: Platinderivate, z.B. Cisplatin i.v.

**Wirkung:** Intra- und Interstrang-Quervernetzungen der DNA

**Indikationen:** u.a. Kopf-/Hals-, Blasen-, Gastrointestinal-, Bronchial-, Ovarial-, Zervix-, Hodenkarzinome, Lymphome

**UAW:**

-  **Nierentoxizität** (Kontrolle Nierenfunktion, ggf. Dosisreduktion)  
Suffiziente **Hydratation**, ggf. osmotische **Diurese (Mannitol)**  
Vermeidung nephrotoxischer Begleitmedikation
-  **Ototoxizität**
-  **Übelkeit/Erbrechen** → Triple-Antiemese
- Elektrolytverluste** (v.a.  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ )


BioRender.com

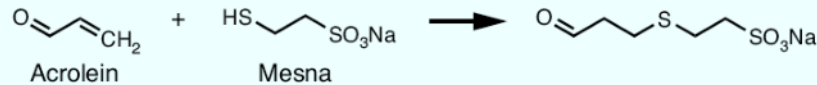
# Zytostatika: Alkylanzien, z.B. Cyclophosphamid i.v./p.o.

**Prodrug:** Aktivierung in der Leber durch Enzyme

**Wirkung:** Einbau von Alkylgruppen in die DNA, Stangvernetzungen und -brüche, auch immunsuppressive Wirkung

**Indikationen:** u.a. Mammakarzinom, Multiples Myelom, Lymphome, ALL, Autoimmunerkrankungen

**UAW:**  Blasentoxizität → hämorrhagische Zystitis durch Acroleinbildung (Maßnahmen: ausreichende **Flüssigkeitszufuhr** und gute **Diurese, Mesna**)



# Zytostatika: Mitosehemmer – Vinca-Alkaloide

- Wirkung:** Hemmung des Aufbaus der Kernspindeln in der Mitosephase  
→ Mitosearrest
- Vertreter:** Vincristin (i.v.), Vinblastin (i.v.), Vindesin (i.v.), Vinorelbin (i.v., p.o.)
- Indikationen:** u.a. ALL, NHL, Hodgkin Lymphom, Bronchialkarzinom
- UAW:** **Periphere Neuropathien**  
**Obstipation/Ileus** → Obstipationsprophylaxe
- Cave:** **Intrathekale Applikation letal**, Risikominimierung: keine konzentrierten Bolusgaben → in 20-100 mL Trägerlösung

# Tumorerkrankungen

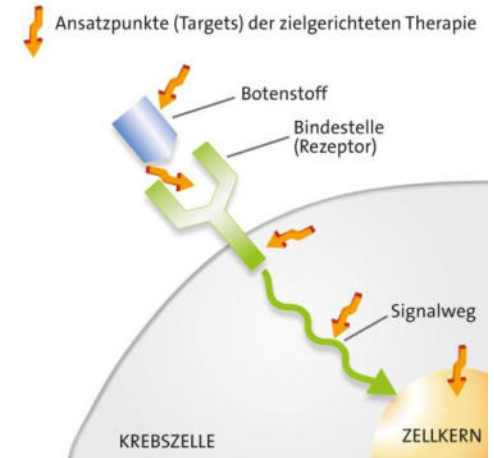
Gezielte Therapiekonzepte und Immuntherapien



# Gezielte Therapiekonzepte

- **Zielgerichtete Therapien**

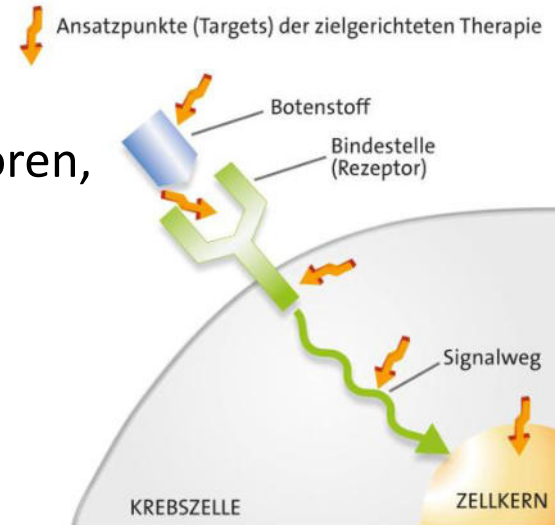
Blockade von Zellwachstum und Ausbreitung der Krebszellen durch Wechselwirkungen mit **(tumor-) spezifischen molekularen Zielstrukturen**



© Krebsinformationsdienst KID, Deutsches Krebsforschungszentrum

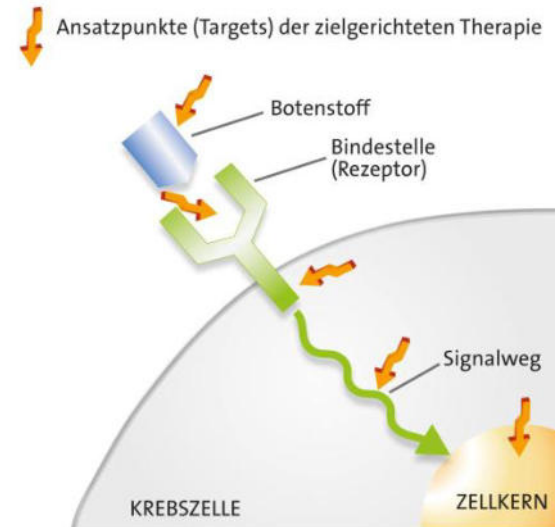
# Gezielte Therapiekonzepte

- **Unterdrückung von Wachstumssignalen**
  - **Angriffspunkt: Rezeptoren**
    - **...an der Zelloberfläche:** Blockade durch monoklonale Antikörper, z.B. Trastuzumab (gegen HER2 Rezeptor), Cetuximab (gegen EGFR Rezeptor)
    - **...im Zellinneren:** Blockade durch Kinaseinhibitoren, z.B. Osimertinib, Gefitinib (gegen bestimmte Mutationen beim Bronchialkarzinom gerichtet)



# Gezielte Therapiekonzepte

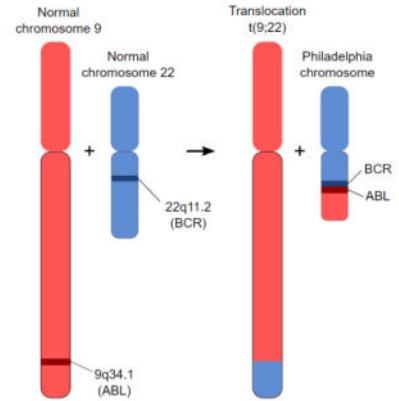
- **Unterdrückung von Wachstumssignalen**
  - **Angriffspunkt: Signalübertragungsketten, z.B.**
    - Tyrosinkinasehemmer, z.B. Imatinib
    - CDK4/6 Inhibitoren, z.B. Palbociclib
    - BRAF Inhibitoren, z.B. Dabrafenib





# Tyrosinkinaseinhibitor: Imatinib

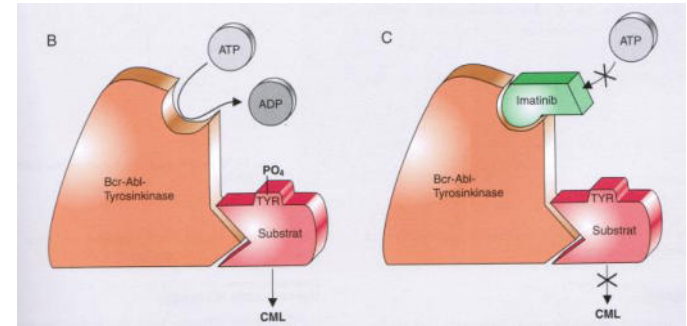
- Bei >95% der Patienten mit Chronisch Myeloischer Leukämie (CML):
- Austausch von genetischem Material zwischen 2 Chromosomen: *Translokation* zwischen Chromosom 9 (ABL1-Gen, kodiert für die Tyrosinkinase ABL) und Chromosom 22 (BCR-Gen)
- Aus dem mutierten Gen entsteht ein sog. Fusionsprotein (BCR-ABL)
- BCR-ABL-Fusionsprotein ist ein Enzym (Tyrosinkinase) mit dauerhafter Aktivität → unkontrollierte Vermehrung der Leukämiezellen



By Aryn89 - Own work, CC BY-SA 4.0,  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37195209>

# Tyrosinkinaseinhibitor: Imatinib

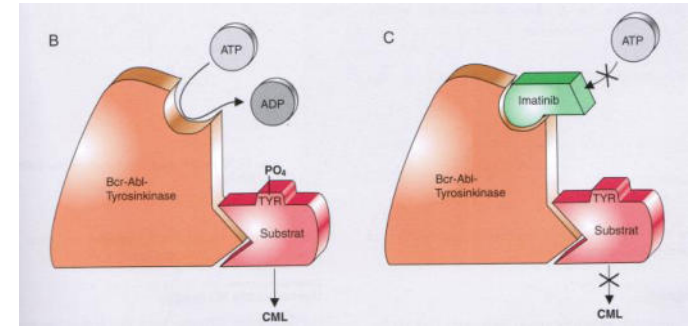
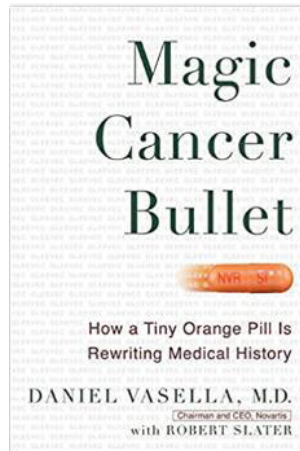
- Imatinib bindet an die ATP-Bindestelle von BCR-ABL und hemmt damit die Funktion des Enzyms → Hemmung der pathologischen, unkontrollierten Zellproliferation



Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, 2005

# Tyrosinkinaseinhibitor: Imatinib

- Imatinib bindet an die ATP-Bindestelle von BCR-ABL und hemmt damit die Funktion des Enzyms → Hemmung der pathologischen, unkontrollierten Zellproliferation



Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, 2005

“converting a fatal cancer into a manageable condition”

# Gezielte Therapiekonzepte



- **Hemmung der Blutgefäßbildung (Angiogenese)**
  - Monoklonaler AK gegen Wachstumsfaktorrezeptor: Bevacizumab (VEGF)
  - Kinaseinhibitoren: z.B. Nintedanib, Sorafenib
- **Hemmung von Enzymen**
  - **Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen** → Hemmung der Reparatur von (durch Zytostatika) geschädigtem Erbmateriel → Apoptose
    - PARP-Inhibitoren, z.B. Olaparib
- **Hormontherapie**
  - Hormone als Trigger des Tumorwachstums, v.a. bei Mamma- und Prostatakarzinom (Bsp. Enzalutamid, Tamoxifen)

BioRender.com

# Immunmodulatoren: Lena-, Poma-, Thalidomid



**Wirkung:** Immunmodulatorische und direkte zytotoxische Eigenschaften, Angiogenesehemmung

**Hauptindikation:** Multiples Myelom

**Anwendung:** p.o.

**UAW:** Thrombembolische Ereignisse (Thromboseprophylaxe); periphere Neuropathie, Müdigkeit, Obstipation (am stärksten bei Thalidomid); Hämatotoxizität

# Immunmodulatoren: Lena-, Poma-, Thalidomid



## Besonderheit: **teratogen!**

- Thalidomid war der Auslöser der Contergan-Katastrophe
- Sonderregelungen zur Verschreibung, um Missbildungen bei Neugeborenen zu verhindern
- Anforderung über patientenindividuelle T-Rezepte auch bei Verordnung im Krankenhaus
- Aufklärung i.R. des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Wöchentliche Meldung an das BfArM

Vorderseite T-Rezept Teil I

The form is titled 'Vorderseite T-Rezept Teil I' and 'TEIL I (für die Apotheke zur Verschreibung)'. It contains several sections for data entry:

- Patienten-Kasse bzw. Kassenkürzel:** Fields for patient ID, name, and address.
- Arzt:** Fields for doctor's name, address, and phone number.
- Pharmazeutische Angaben:** Fields for drug name, strength, and quantity.
- Diagnose:** Fields for ICD-10 code and description.
- Verordnungsdatum:** Fields for date and time.
- Verordnungsart:** Fields for indication, duration, and frequency.
- Verordnungsart:** Fields for indication, duration, and frequency.
- Verordnungsart:** Fields for indication, duration, and frequency.

A large 'Muster' watermark is overlaid on the form. At the bottom, there are checkboxes for '444-r' and 'T' (Thalidomide), and a field for 'Unterschrift des Arztes'.

[Bundesopiumstelle](#) > [T-Register](#)

# Monoklonale Antikörper: Cetuximab

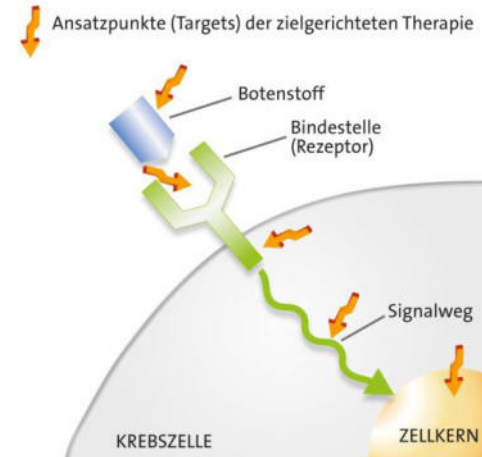


**Wirkung:** Bindung an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) →  
Blockade der Bindung endogener Wachstumsfaktoren →  
Unterbrechung der Wachstums-Signalkaskade

**Indikationen:** Met. Kolorektalkarzinom (Wildtyp EGFR, nicht Ras-mutiert),  
Kopf-/Halstumore

**Anwendung:** i.v., Prämedikation notwendig  
(H1-Blocker, mind. bei Erstgabe auch Steroid)

**UAW:** Infusionsreaktionen  
Magnesium-Verlust  
Akneiformes Exanthem



# Monoklonale Antikörper: Cetuximab



## Akneiformes Exanthem

- v.a. Gesicht, Kopfhaut, oberer Brust- und Rückenbereich
- Abheilung 4-6 Wochen nach Absetzen

### Maßnahmen:

- allg. Vorsichts- und Pflegemaßnahmen
- Prophylaxe: orales Tetracyclin (Doxycyclin oder Minocyclin, mind. 8 Wochen)
- Therapie: zusätzlich topisch antibiotikahaltige Creme, topisches Steroid
- ggf. Therapieunterbrechung und Dosismodifikation



Figure 1. Skin rash grades 1-4.

Pinto et al. The  
Oncologist  
2011;16:228-  
238

*Positive Korrelation zwischen Auftreten des Exanthems  
und Tumoransprechen bzw. Gesamtüberleben*



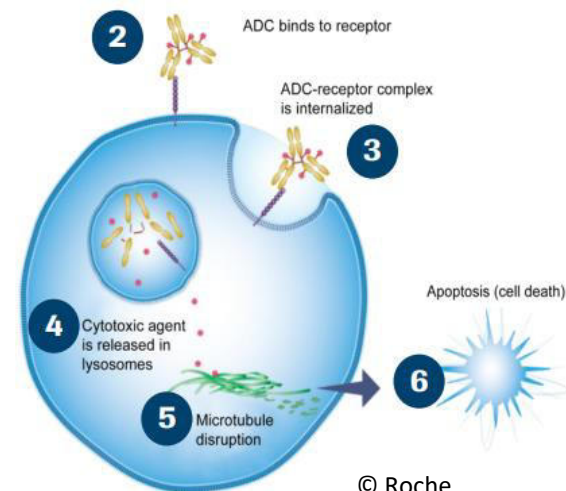
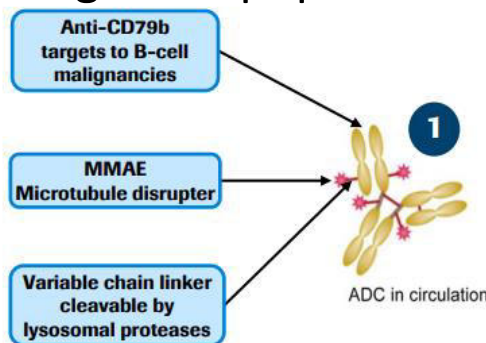
# Immunkonjugate: Polatuzumab vedotin



BioRender.com

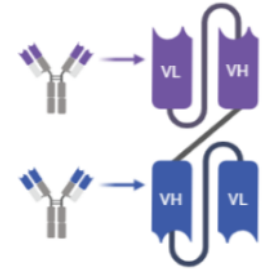
**Wirkung:** CD79b Antikörper, über einen Linker verbunden mit Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE)

- Aufnahme in die Zielzelle, Freisetzung des MMAE
- Mitosehemmung und Apoptose



**Indikation:** bestimmte Formen von Lymphomen

# Bispezifische Antikörper: Blinatumomab



BioRender.com

**Wirkung:** Bispezifischer Antikörper, gerichtet gegen CD3-Rezeptor auf T-Zellen und gegen CD19 Oberflächenantigen auf B-Zellen

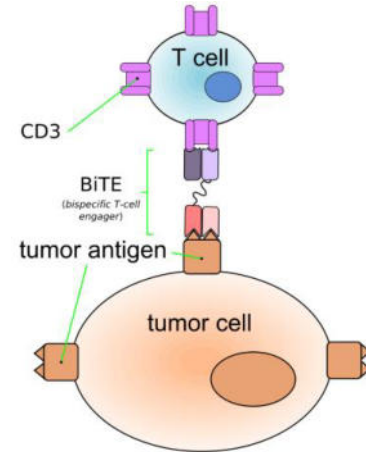
→ bringt Tumorzelle und Immunzelle zueinander

→ Aktivierung der T-Zellen und Ausschüttung zytotoxischer Proteine → Zelltod

**Indikation:** bestimmte Formen der Akuten Lymphatischen Leukämie (CD19 positiv)

**Anwendung:** i.v., Dauerinfusion (28d), dann 2 Wochen Pause

**UAW:** Neurotoxizität, Zytokinfreisetzung, Lebertoxizität

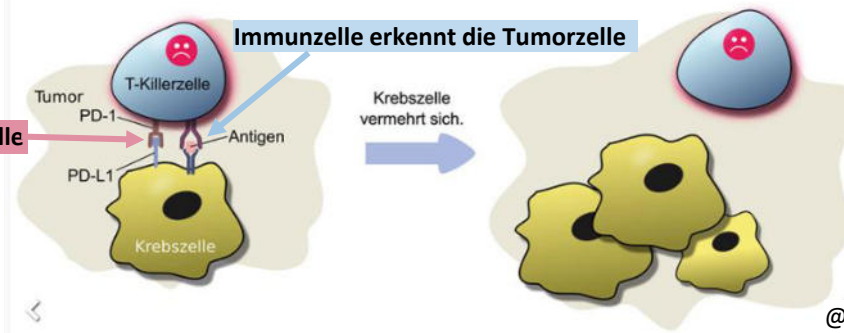


Wikimedia, CC-BY-SA-3.0

# Immuntherapie: Checkpoint-Inhibitoren

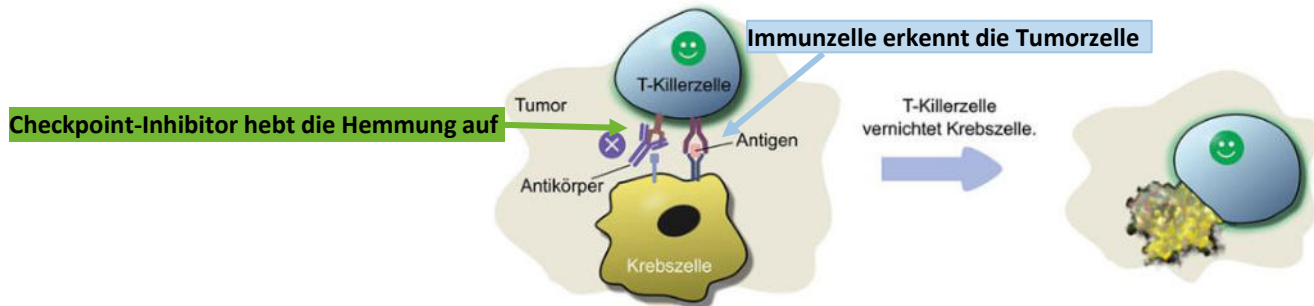
- **Prinzip:** Nutzung des körpereigenen Immunsystems, um Tumorzellen zu bekämpfen
- Immun-Checkpoints = Kontrollpunkte („Bremsen“) des Immunsystems, um überschießende Reaktionen gegen körpereigene, gesunde Zellen (Autoimmunreaktionen) zu verhindern
- Manche **Tumore aktivieren** gezielt diese Checkpoints/**Bremsen** → Schwächung der Immunzellen, die den Tumor eigentlich erkennen und bekämpfen sollen

ABER: Tumorzelle hemmt die Immunzelle



# Immuntherapie: Checkpoint-Inhibitoren

- Checkpoint-Inhibitoren richten sich gegen Strukturen (Checkpoints) auf den T-Zellen bzw. auf den Tumorzellen und unterbrechen diesen Mechanismus
- **Resultat:** Unterdrückung der Immunantwort wird verhindert (**Bremsblockade**), Verstärkung der T-Zell-Reaktion gegen den Tumor



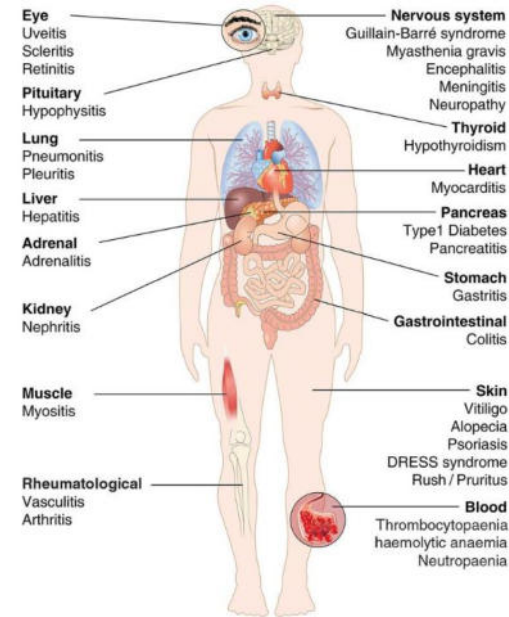
@Janosch Deeg/DKFZ

# Immuntherapie: Checkpoint-Inhibitoren

- **Vertreter und Indikationen, Beispiele**
  - Anti-CTLA-4: Ipilimumab  
(z.B. Melanom, Nierenzell-, Bronchialkarzinom)
  - Anti-PD-1: Nivolumab, Pembrolizumab  
(z.B. Melanom, Bronchial-, Kolorektal-, Oesophaguskarzinom)
  - Anti-PD-L1: Atezolizumab  
(z.B. Bronchial-, Urothel-, Triple negatives Mammakarzinom)
- **Anwendung:** i.v. (Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie)

# Immuntherapie: Checkpoint-Inhibitoren

- **UAW: Immunvermittelte Nebenwirkungen** diverse Organsysteme betreffend
- Management primär mit Steroiden



Varricchi et al. ESMO Open 2017;2:e000247

# DANKE