

Medikamentöse Tumorthherapie der Kopf-, Hals-Tumoren Hamburg, 20.-21.1.2010

Prinzipien der Tumorbiologie als Basis für medikamentöse Tumorthherapie bei Kopf-, Halstumoren

Prof. Dr. E. Dikomey
Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie

Bei der Behandlung von HNO-Tumoren sind die Chirurgie und die Strahlentherapie die wichtigsten Bestandteile einer kurativen Therapie. Hierbei wird eine Heilung nur dann erzielt, wenn alle Tumorzellen vernichtet werden konnten. Bei einer Bestrahlung werden die Tumorzellen vor allem über den mitotischen Zelltod inaktiviert. Dieser basiert auf nicht und vor allem falsch reparierten DNA-Doppelstrangbrüchen, aus denen sich bei proliferierenden Zellen in der Mitose letale Chromosomenaberrationen entwickeln. Diese Aberrationen sind letal, weil die hierbei entstehenden azentrische Fragmente mit Hilfe von Mikrokernen aus der Zelle herausgeschleust werden und so der Zelle wichtige genetische Information abhanden kommen. Bei Tumoren mit einem p53-wt-Status ist hinsichtlich der Zellinaktivierung zusätzlich noch der permanente G1-Arrest von Bedeutung. Dahingegen trägt die Apoptose nach Bestrahlung nur sehr wenig zur Zellinaktivierung bei.

Das Ziel vieler medikamentöser Therapien ist es, die Wirkung einer Bestrahlung spezifisch für Tumorzellen zu erhöhen. Hierbei werden vor allem auf die Interaktion von EGFR-Inhibitoren und Bestrahlung große Hoffnungen gesetzt.

Für Zellkulturversuche zeigt sich allerdings, dass diese Inhibitoren in ihrer Wirkung eine große Variation aufweisen. Dies liegt zum einen an der Art der Inhibition (Antikörper vs. Tyrosinkinaseinhibitoren), weil damit jeweils unterschiedliche Effekte auf die EGFR-abhängige Signalkaskade erzielt werden. Zum anderen liegt dies an der je nach Status der Zelllinie unterschiedlichen Interaktionsmöglichkeit. So kann nur in Tumorzellen mit p53wt-Status der permanente G1-Arrest durch eine EGFR-Inhibition gesteigert werden. Und eine Steigerung des mitotischen Zelltodes wurde bisher nur für Zellen mit einer Mutation im KRas-Gen beobachtet.

Diese große Heterogenität zeigt sich auch bei prä-klinischen Versuchen mit verschiedenen Xenografts sowie auch bei den ersten klinischen Studien. Daher muss es das Ziel weiterer Forschung sein, die Ursachen für diese Heterogenität herauszuarbeiten und entsprechende molekulare Marker zu identifizieren. Erst solche Marker ermöglichen einen sinnvollen und vor allem erfolgreichen Einsatz der modernen medikamentösen Therapie bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.