

*Obwohl die Chemotherapie in den letzten Jahrzehnten stetig an Bedeutung gewonnen hat, ist die Anzahl der Krebserkrankungen, die mit dieser Therapieform behandelt werden können, immer noch sehr begrenzt. Fortschritte bei der Behandlung von malignen Erkrankungen erhofft man sich in Essen vor allem von den laufenden Forschungen zur „tumorselektiven Therapie und Therapieresistenz“, die in jüngster Zeit hochinteressante Ergebnisse erbracht haben.*

## Tumorselektive Therapie

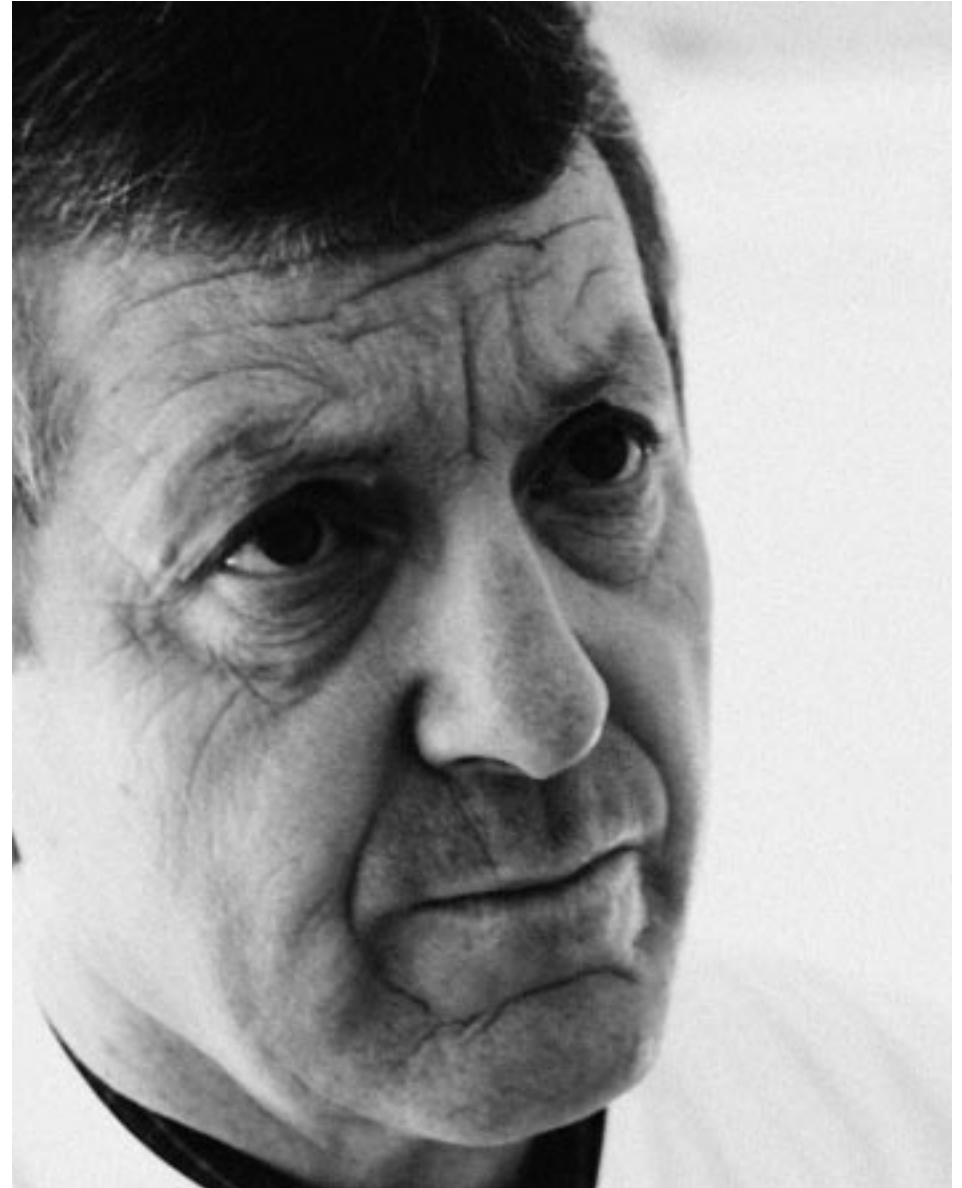
**Neue Aspekte bei der Behandlung maligner Erkrankungen / Von Siegfried Seeber**

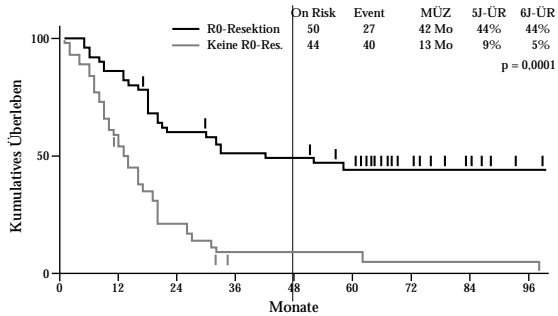
Ohne Zweifel ist die systemische Chemotherapie trotz der nach wie vor weitgehend fehlenden Selektivität in den letzten Jahren deutlich verbessert worden. Tumorbehandlung ist anerkanntermaßen heute durch Interdisziplinarität gekennzeichnet. Da das Schicksal der meisten Patienten mit malignen Erkrankungen letztlich von der Kontrolle einer hämatogenen Metastasierung abhängig ist, hat die systemische Chemotherapie im Gesamtkonzept eine herausragende Bedeutung gewonnen.

Die Liste der Krankheiten, die durch Chemotherapie alleine potenziell geheilt werden können, ist leider immer noch begrenzt. Sie betrifft die akuten Leukämien des Kindes- und Erwachsenenalters, die verschiedenen malignen Lymphome des Hodgkin-

und Non-Hodgkin-Typs, das Choriokarzinom der Frau, verschiedene embryonale Tumoren, die seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren, verschiedene kleinzellige Tumoren, Sarkome, aber auch in einzelnen Fällen das metastasierte Ovarial- oder Mammakarzinom.

Vor allem im palliativen Sektor, der den größten Teil der internistisch-onkologischen Disziplin ausmacht, wurden inzwischen hervorragende Fortschritte erzielt. Lebensverlängerung und Lebensverbesserung durch systemische Chemotherapie sind heute bei den verschiedensten malignen Krankheiten erzielbar, und die Liste der Krankheiten, die wegen primärer Chemotherapieresistenz früher nicht behandelbar erschienen, nimmt zusehends ab. Immer noch gelten allerdings das maligne Mela-





(1) Langzeitüberlebenschance von 94 Patienten mit primär inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nach Behandlung mit primärer Chemotherapie, anschließender Radio-/Chemotherapie und sekundärer Operation. Bei kompletter Tumorentfernung (R0) liegt die Heilungschance über 40 Prozent (Eberhardt et al., J. Clin. Oncol. 16: 622-634, 1998).

nom, der maligne Nierentumor oder Tumoren der ableitenden Gallenwege als besonders ungünstig hinsichtlich eines chemotherapeutischen Erfolges.

Das Problem der mangelhaften Selektivität herkömmlicher Chemotherapie ist seit den frühen Anfängen dieser Therapieform erkannt worden. Beim historischen MOPP-Programm für die Hodgkinsche Erkrankung, immerhin kurativ bei fast zwei Drittel aller Patienten im Stadium IIIB und IV, hat man versucht, die Medikamente so zu kombinieren, dass sich ihre jeweiligen Wirkungen am Tumor additiv, überadditiv oder gar synergistisch verstärken, während die spezifischen Organtoxizitäten nicht wesentlich überlappen sollten. Ursprünglich war man auch der Meinung, dass Kombinationen jeweils aus Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffgruppen (Alkylanzien, Antimetaboliten, zytotoxisch wirksame Antibiotika, mitosehemmende Alkaloide) zusammengestellt werden sollten. Während dies für das MOPP-Protokoll von DeVita noch zutrifft, hat die Mailänder Arbeitsgruppe um Bonadonna bereits in den 60er Jahren zwei Antimetaboliten mit einem Alkylanz kombiniert (CMF), was in einer nachhaltigen Wirksamkeit und einer vergleichsweise guten Verträglichkeit resultierte. Die Entwicklung

der kombinierten Chemotherapie konnte seit langem mit einem Begriff wie „rationale Empirie“ umschrieben werden. Nebenwirkungen mussten umso eher in Kauf genommen werden, als der Therapieerfolg hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Überlebens in den Vordergrund rückte. Auch heute noch werden anhaltende Neuropathien toleriert, wenn nach der Cisplatin-Therapie bei einem metastasierten Hodentumor oder einem lokal fortgeschrittenen epithelialen Tumor anhaltende Remissionen erzielt werden.

#### Neoadjuvante Therapie

Die systemische Chemotherapie wird neben ihrem alleinigen Einsatz im Falle einer hämatogenen Metastasierung heute in zunehmendem Maße auch bei nur lokal fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt.

Diese so genannte *neoadjuvante* Chemotherapie soll mit oder ohne zusätzliche Strahlentherapie vor der Operation eines zunächst inoperablen malignen Tumors eingesetzt werden, den Primärtumor verkleinern und seine regionale Lymphknotenmetastasierung verringern, die Operabilitätschance hinsichtlich einer kompletten Entfernung (R0-Resektion) erhöhen und gleichzeitig sehr frühzeitig die bei vielen Tumo-

ren nachweisbare Mikrometastasierung bekämpfen.

Etabliert ist dieses Verfahren heute bei den verschiedenen nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Bronchialkarzinomen der Stadien IIIA und IIIB (vgl. Abb. 1, Eberhardt et al., 1998), weiterhin beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (Stahl et al., 1996), beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom und bei lokal fortgeschrittenen Retroperitonealtumoren verschiedener Genese. Die neoadjuvanten Therapieformen gewinnen derzeit immer größere Bedeutung. Primäre Systemtherapie wird trotz ihrer assoziierten Toxizität heute auch bei primär operablen Tumoren (wie dem Mammakarzinom) deshalb diskutiert, weil eine frühzeitige Kontrolle der systemischen Metastasierung für die Langzeitprognose möglicherweise wichtiger ist als der Zeitpunkt und das Ausmaß der primären Operation.

#### Adjuvanter Einsatz

Neben dem neoadjuvanten Einsatz hat der *adjuvante* Einsatz einer Chemotherapie eine bereits 25-jährige Geschichte. Die postoperative zeitlich begrenzte Chemotherapie des in die Achsellymphknoten metastasierenden Mammakarzinoms gilt seit den Erfahrungen der Mailänder Arbeitsgruppe um Bonadonna mit dem CMF-Therapieschema und der sequenziellen Therapie mit Anthrazyklinen als gesichert.

Die adjuvante Chemotherapie vermag die Rückfallquoten des Mammakarzinoms je nach Stadium und Prognosefaktoren des primär operierten Tumors um 15-50 Prozent zu reduzieren. Diese Behandlungsform einer toxischen postoperativen Chemotherapie trotz Operation im Gesunden ist inzwischen neben dem Mammakarzinom auch beim primär operierten kolorektalen Karzinom im Stadium Dukes C etabliert und wird heute auch nach Primäroperation verschiedener un-

differenzierter Tumoren oder lokal operierter hochgradig maligner Lymphome empfohlen. Auch bei den zu frühzeitiger hämatogener Metastasierung neigenden Tumoren des Kindesalters (z. B. Osteosarkom, Ewingsarkom) ist eine adjuvante, toxische und nichtselektive Chemotherapie heute immer noch unbestritten.

#### Hochdosis-Chemotherapie

Naturgemäß ist ständig versucht worden, die Ergebnisse der Chemotherapie schrittweise zu verbessern, sie von ihrer Toxizität zu befreien und nach Möglichkeit selektiver zu gestalten. Bei der so genannten *Hochdosis-Chemotherapie* wird die Knochenmarkstoxizität nachträglich durch Retransfusion der eigenen Blutstammzellen, die vor dem toxischen Eingriff gewonnen wurden, sekundär korrigiert. Dies darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die moderne Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation als Weg zur höheren Heilungsrate bzw. Resistenzüberwindung bei verschiedenen menschlichen Tumoren zunächst eher in die falsche Richtung zu gehen scheint: Mit der erzielbaren 4- bis 10fachen Dosissteigerung verschiedener Chemotherapeutika wird natürlich die Tumorselektivität weiter reduziert und die heute bei einzelnen Indikationen erzielbaren hervorragenden Langzeitergebnisse – weit fortgeschrittene Metastasierung beim Hodentumor, therapiesensibles Rezidiv hochgradig maligner Lymphome, Plasmazytom, postoperative Risikokonstellationen beim Mammakarzinom – werden mit einer schweren, wenn auch meist auf wenige Tage begrenzten Toxizität erkauf.

#### Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz

Der zunehmend dringlichen Notwendigkeit, das Prinzip einer *Tumorselektivität* in der Therapie der verschiedensten Tumorkrankheiten zu etablieren, hat sich das Westdeut-

## Pt-DNA-Adduktspiegel: Zentraler Parameter für inhärente und erworbene Resistenz

Clearance

Drug-Import/-Export

Detoxifizierung

Addukt-Maskierung

DNA-Reparatur

Induzierter Zelltod  
durch persistierende  
Addukte

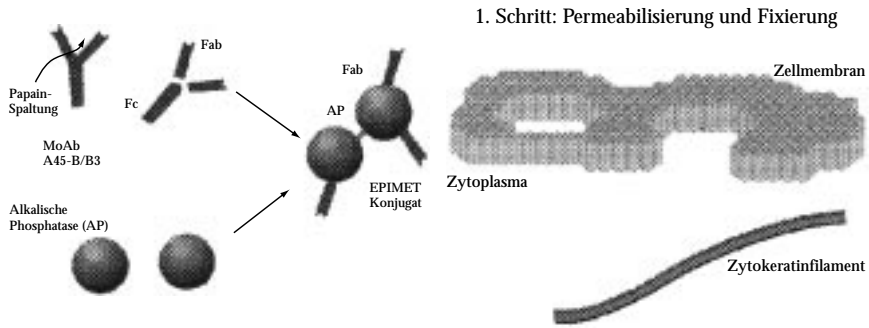
Toleranz gegenüber  
persistierenden  
Addukten

(2) Eine Therapie menschlicher Tumoren mit Cisplatin führt im Tumor zu zelltoxischen Platin-DNA-Addukten. Zellen mit hohem Reparaturvermögen erweisen sich als resistent (B. Liedert, M. R. Müller, J. Thomale, DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik“).

sche Tumorzentrum Essen gestellt, zumal ein immer größer werdender Anteil der zugewiesenen Patienten oft mehrfach systemisch vorbehandelt ist und die Tumorerkrankungen mit verschiedenen Formen der primären oder sekundär erworbenen Therapieresistenz behaftet sind.

Im Jahre 1996 konnte an der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) und dem Institut für Zellbiologie des hiesigen Tumorzentrums unter der Federführung von Manfred F. Rajewsky eine DFG-Forscher-

gruppe etabliert werden, die sich der Thematik „*Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik*“ widmet. In dieser Forschergruppe wird u. a. versucht, mit zell- und molekularbiologischen Methoden Resistenzprofile bei individuellen Bronchialtumoren zu erstellen, um durch geeignete Medikamentenwahl das Verhältnis von Therapieerfolg zu Toxizität zukünftig zu verbessern. Neben der Problematik der membrangebundenen MDR- und MRP-Resistenzen wird



(3a) Nachweis epithelialer Zellen durch das Fab-Fragment eines Pan-Zytokeratin-Antikörpers

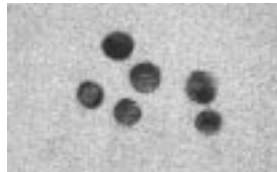
vor allem die Alkylanzienresistenz und die Resistenz gegenüber Platinverbindungen bearbeitet. Von hoher Attraktivität erscheint die Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen so genannte Cisplatin-DNA-Addukte, wie sie bei der Therapie epithelialer Tumoren unter Einwirkung des gebräuchlichen Cisplatin entstehen.

Diese Antikörper ermöglichen eine Quantifizierung der intrazellulär gesetzten Schäden, erlauben aber auch einen Einblick in das Reparaturvermögen der geschädigten Tumorzellen, welche durch mannigfaltige Prozesse in der Lage sind, diese Addukte wieder zu eliminieren. Ziel solcher Untersuchungen muss es letztlich sein, gerade eine mit Nebenwirkungen behaftete Cisplatintherapie selektiv solchen Patienten zukommen zu lassen, deren Tumoren nicht in der Lage sind, die spezifischen Schäden rasch zu reparieren (Abb. 2).

Tumorselektivität kann auch mit Hilfe *bispezifischer* Antikörper gesteigert werden. In der Forschergruppe wird deshalb das Konzept einer mehrstufigen Radioimmuntherapie in Form eines so genannten „Pretargeting“ verfolgt. Dabei wird zunächst das Tumorgewebe mit einem bispezifischen Antikörper belegt. Nach ausreichender Antikörperanreicherung am Tumor wird als zweiter Schritt eine radioaktiv markierte therapeutische Komponente mit hoher Affinität

für den Rezeptorteil des biphasischen Antikörpers appliziert (K. Krüger, P. Lorenz, DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Therapieresistenz: Grundlagen und Klinik“). Es entspricht der Konzeption eines solchen mehrstufigen Vorgehens, dass letztlich Radioaktivität selektiv an die Tumorzellen gelangt und Normalgewebe geschont wird.

Eine Erhöhung der Tumorspezifität moderner Chemotherapie kann



(3b) Nachweis zytokeratin-positiver Zellen

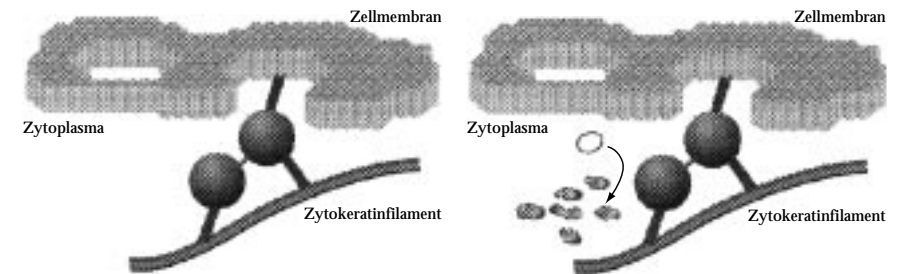
auch dadurch gelingen, dass die verschiedensten *Resistenzmechanismen* menschlicher Tumorzellen gegenüber den einzelnen zytotoxischen Substanzen individuell untersucht und nachgewiesen werden. Nach Darstellung der biochemischen Charakteristika einer Zytostatikaresistenz können nun gezielte *Modulationsstrategien* sowohl in vitro als auch in vivo an chemotherapieresistenten menschlichen Tumoren untersucht werden.

Diese Arbeiten konzentrieren sich vor allem auf Resistenzmechanismen, die mit dem so genannten

Multidrug-Resistenz-Protein (MRP) assoziiert sind und die heute mit ganz bestimmten Modulatoren, ähnlich wie die P170-glycoprotein-vermittelte MDR-Resistenz, überwunden werden können. Weiterhin spielen bei der Entwicklung von neuen Therapien vor allem bei den kolorektalen Tumoren Resistenzmechanismen gegenüber topoisomerase-1-interaktiven Verbindungen eine Rolle, aber auch Resistenzen gegenüber Antimetaboliten – in erster Linie 5-Fluorouracil (U. Vanhoef, DFG-Forschergruppe). Für die derzeit klinisch bedeutsamen Substanzen und die entsprechenden damit behandelten menschlichen Tumoren werden *Heterotransplantatmodelle* entwickelt, um die erhöhte Selektivität dieser Substanzen nach Resistenzmodulation nachzuweisen.

Die Kenntnis bestimmter Resistenzmerkmale verschiedener menschlicher Tumoren kann somit eine Voraussetzung dafür sein, Therapieselektivität selbst beim vorbehandelten Tumor wiederzugewinnen. Spezifische Informationen zur *genetisch determinierten Chemotherapieresistenz* können aber auch dazu führen, dass der umgekehrte Weg eingeschlagen wird. Es ist dann nicht mehr die Zielsetzung, Resistenzphänotypen der Tumorzellen zu erkennen und zu umgehen, sondern den Resistenzphänotypus ganz bestimmter und klinisch bedeutsamer Zytostatikaresistenz

## 2. Schritt: Spezifische Bindung des EPIMET Konjugates an Zytokeratinfilamente



Grafik freundlicherweise überlassen durch Dr. S. Kasimir-Bauer

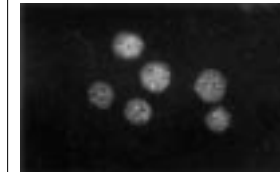
tenzen gezielt auf menschliche Blutzustammzellen zu übertragen. Eine derartige *gentherapeutische Manipulation* mit Transduktion von bestimmten Chemotherapieresistenzgenen auf Vorläuferzellen des gesunden Knochenmarks ermöglicht dann bei späterer Anwendung dieser Zytostatika auch in hoher Dosis, eine Selektivität am Tumor zu erhöhen und das sonst so empfindliche Wechselgewebe der Hämatopoese zu schonen (Moritz u. Williams, 1996; Schröder et al., 1996; Flasshove et al., 1998).

Tumorselektive Therapie durch direkte *Übertragung tumorsupprimierender Gene* wird experimentell am hiesigen Zentrum durch die Arbeitsgruppe von B. Opalka und J. Schütte erprobt und stellt ein äußerst diffiziles System dar. Die Identifizierung neuer Tumorsuppressor-Loci im menschlichen Genom und der genetische Transfer solcher wachstumskontrollierender Funktionen auf menschliche Tumorzellen sind wesentliche Voraussetzungen für diese therapeutische Strategie (Jülicher et al., 1999; Werner et al., 2000).

## Antikörpervermittelte tumorselektive Therapie

Während die vorgeschriebenen experimentell therapeutischen Projekte der Essener Forschergruppe eine klinische Umsetzung erst zu späterem

Zeitpunkt erwarten lassen, etabliert sich in der klinischen Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen bereits bei mehreren Krankheitsbildern eine *antikörpervermittelte tumorselektive Therapie*. Unter Beteiligung des Essener Tumorzentrums wurde bereits vor einigen Jahren durch die Arbeitsgruppe von Riethmüller in München belegt, dass mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers gegen das 17-



(3c) Ein zweites Antigen wird immunchemisch durch Niederschlag von schwarzen Silbergranula nachgewiesen

1A-Oberflächenprotein (Edrecolomab= Panorex<sup>®</sup>) in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium Dukes C deutlich messbare Überlebensvorteile erzielt werden konnten. Das Vorhandensein zytokeratinpositiver Zellen im Knochenmark bei verschiedenen operablen epithelialen Tumoren ist derzeit Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. In der hiesigen Arbeitsgruppe um Frau Dr. Kasimir-Bauer ist es geglückt, die Methodik des Nachweises solcher prognostisch re-

levanter Einzelzellmetastasen zu verbessern (Abb. 3a-c). Mit prospektiven Analysen zur geno- und phänotypischen Charakterisierung dieser Zellen beim Mammakarzinom und beim Bronchialkarzinom wurde am Essener Zentrum begonnen.

Patientinnen mit nachweisbarer Mikrometastasierung bei Mammakarzinom werden derzeit prospektiv mit Edrecolomab nachbehandelt, zumal sich gezeigt hat – auch in den eigenen Phase-II-Analysen nach hochdosierter adjuvanten Chemotherapie – dass die Mikrometastasierung trotz eingreifender Chemotherapie bei einem Teil der Patientinnen persistiert. Insgesamt wurden am hiesigen Zentrum 190 Patientinnen mit Mammakarzinom auf das Vorhandensein disseminierter Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation untersucht (Kasimir-Bauer et al., 1999).

Bei insgesamt 34 Prozent der Patientinnen fanden sich zytokeratinpositive Zellen, und es erscheint bemerkenswert, dass die Mikrometastasierung im Knochenmark in einem ähnlich hohen Prozentsatz bereits bei Tumorgößen unter 2 cm bzw. bei axillärer Lymphknoten negativität nachweisbar ist. Im Falle des nur lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms der Stadien IIIA und IIIB konnte nach Analyse von 85 Patienten gezeigt werden, dass 25 Prozent zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen positiven

## Overall survival advantage to simultaneous CTX plus Herceptin in Her2-overexpressing MBC

Norton L, Slamon D et al. ASCO 1999, Vol18 # 483

Treatment	No.ppts	RR	RD	TTP
H + AC	143	50%	8.4mo	7.6mo
AC	138	38%	6.4mo	5.7mo
H + P	92	38%	8.3mo	6.7mo
P	96	15%	4.3mo	2.5mo
<b>Overall:</b>				
H + CT	235	45%	8.3mo	7.2mo
CT	234	29%	5.8mo	4.5mo

(4) Originaldaten nach Slamon und Norton zur zusätzlichen Wirkung von Herceptin bei der Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms (H = Herceptin, RR = response rate, AC = Adriamycin + Cyclophosphamid, RD = response duration, P = Paclitaxel, TTP = time to progression). Slamon ASCO '98; Slamon San Antonio '98; Norton ASCO '99.

Tumorzellbefund im Knochenmark aufwiesen.

Problematisch ist hinsichtlich einer zukünftigen Strategie zur selektiven immunologischen Ergänzungstherapie die vorhandene Antigen-Heterogenität solcher residueller Tumorzellen. Es ist aber dennoch davon auszugehen, dass sich hier gerade hinsichtlich der Bekämpfung der für die Rückfälle verantwortlichen Restkrankheit nach Operation, Strahlen- und Chemotherapie ein vierter und durch höhere Selektivität gekennzeichnete Therapieschritt abzeichnet.

Die Therapie mit dem *monoklonalen Antikörper* Rituximab, gerichtet gegen CD 20-positive folliculäre B-Lymphome im Rezidiv, gilt inzwischen auch am hiesigen Zentrum als etablierte Routinetherapie mit bemerkenswerten mittelfristigen Ergebnissen und geringen Nebenwirkungen.

Hochinteressante Aspekte einer selektiven Therapie ergeben sich für Tumoren, welche das so genannte *HER-2/neu-Onkogen* entweder durch genetische Amplifikation oder verstärkte Transkription überexpre-

mieren. Das Genprodukt entspricht in diesem Falle dem „Human Epidermal Growth Factor Receptor 2“, einem P185-Glycoprotein mit Tyrosinkinaseaktivität, welches generell das Zellwachstum stimuliert. *HER2/neu* ist bei 20–30 Prozent der Mammakarzinome und in geringerer Häufigkeit beim Ovarialkarzinom sowie Bronchialkarzinom exprimiert. Im Falle der Überexpression ist generell mit verstärktem Tumorwachstum, erhöhter Metastasierungstendenz, vermindertem Überleben und verschiedenen Zytostatikaresistenzen zu rechnen. Durch die Entwicklung des Antikörpers Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) ergibt sich insofern eine völlig neue therapeutische Dimension beim Mammakarzinom, als die Zugabe dieses Antikörpers zur derzeit optimalen Chemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen offenbar sowohl die Ansprechquoten erhöhen als auch das Überleben verlängern kann (Abb. 4).

Leider hat man aber feststellen müssen, dass selbst eine solche selektive, gegen ein Onkogenprodukt ge-

richtete Antikörpertherapie nicht unproblematisch ist: Der Antikörper verstärkt offenbar die Kardiotoxizität verschiedener Zytostatika bzw. trägt selbst zur Myokardschädigung bei, zumal epidermale Wachstumsfaktoren nicht auf Tumorgewebe beschränkt sind.

Mit dem monoklonalen Antikörper *Cetuximab* (Mendelsohn, 2000) wird das Kapitel der Antikörpertherapie gegen epidermale Wachstumsfaktoren fortgeschrieben.

Nach der durch Sporn und Tondaro 1980 erstmals publizierten Hypothese können Tumorzellen durch die autokrine Sekretion stimulierender Faktoren wie beispielsweise TGF-Alpha ihr eigenes Wachstum durch Aktivierung ihrer EGF-Rezeptoren stimulieren. Umgekehrt sollte die Blockade dieser EGF-Rezeptoren die Zellen daran hindern, den Zellzyklus zu durchlaufen. Für den monoklonalen Antikörper C225 (Cetuximab) konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass ein Zellzyklusarrest in G1 stattfindet, dass daran anschließend ein programmierter Zelltod (Apoptose) ausgelöst wird und dass sogar antiangiogenetische und antimetastatische Aktivität mit einer solchen Antikörpertherapie ausgelöst wird.

Die Therapie mit C225 bei epithelialen Tumoren kann sowohl die chemotherapeutische (Cisplatin) als auch die radiotherapeutische Wirksamkeit synergistisch verstärken. 1999 wurden die ersten klinischen Studien mit C225 plus Strahlentherapie bzw. Cisplatin bei fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren publiziert, und die ersten Ergebnisse sind außerordentlich bemerkenswert: Gegenüber der durch Strahlentherapie zu erwartenden Ansprechquote von 50–60 Prozent stieg das Ansprechen bei 15 Patienten auf 100 Prozent mit 13/15 kompletten Remissionen; in der Kombination mit Cisplatin ergab sich eine Ansprechquote von 67 Prozent bei diesen Plattenepithelkarzinomen. Diese ersten sehr ermutigenden Ergeb-

nisse werden derzeit durch Phase-III-Studien überprüft.

### Tumorselektive Antiangiogenese

Das aktuelle Thema der *tumorselektiven Antiangiogenese* ist ein weiteres therapeutisches Neuland in der Tumorthherapie, wobei verminderte Toxizität, erhöhte Selektivität, Tumorkontrolle durch Apoptose-Induktion anstelle direkter Zytotoxizität in den Vordergrund rücken. Das Essener Tumorzentrum beteiligt sich derzeit an aktuellen Studien mit niedermolekularen Prüfsubstanzen, welche die an der Angiogenese beteiligten Wachstumsfaktoren VEGF, FGF und PDGF über eine Hemmung der Rezeptortyrosinkinasen dergestalt inhibieren, dass Gefäßneubildung gebremst und Apoptose ausgetriggert werden (SU 5416, SU 6668). Die klinischen Erfolgsparameter für solche Substanzen haben sich gegenüber der konventionellen Chemotherapie verändert: Stabilisierung der Tumorkrankheit (*no change*), Verzögerung des Tumorforschreitens (*time to progression*) und geringe Tumorrückbildung (*minor response*) bei erhaltener Lebensqualität treten in den Vordergrund.

Die Entwicklung zahlreicher neuer Therapeutika mit definiertem biologischem Angriffspunkt – die allerneuesten eindrucksvollen Daten zur selektiven Therapie von Leukämien durch Blockade der bcr-abl-Tyrosinkinase müssen hier ebenfalls Erwähnung finden – lassen erhoffen, dass die Tumorthherapie im 21. Jahrhundert erheblich effektiver, nebenwirkungssärmer und langfristig erfolgreicher sein wird.

### Summary

In spite of its lack of selectivity, anti-neoplastic chemotherapy has been gaining in importance. This has been due to the development of new drugs with high activity and reduced side effects, of new combinations

and also the more frequent use of early, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy programs within multimodality concepts. In addition, nonselective high-dose chemotherapy has gained some importance in far advanced testicular cancer, in relapsing high-grade malignant lymphomas, in multiple myeloma and, under certain conditions, in high-risk breast cancer, as well as in early stages of metastasized ovarian cancer.

Nevertheless, a more tumor-selective systemic treatment is urgently needed in order to maintain the often impressive initial chemotherapeutic responses or to overcome chemotherapeutic resistance. At the West German Cancer Center in Essen, a special clinical DFG-research group has been established that addresses the subject of tumor-selective therapy. This article describes the various experimental projects of the group and, in addition, a number of new clinical approaches using pro-apoptotic drugs, selective antibodies, and low molecular weight substances designed for inhibition of cell signaling pathways.

### Der Autor:

Siegfried Seeber studierte von 1960 bis 1965 Medizin in Tübingen und promovierte dort 1966 am Physiologischen Institut, anschließend beschäftigte er sich als Stipendiat der DFG am Biochemischen Institut der Universität mit Untersuchungen zur zellulären Wirkweise antineoplastischer Substanzen. 1969 ging Seeber als Research Associate und Fulbright-Stipendiat an das Department of Pharmacology des Baylor College am Texas Medical Center in Houston, USA, und untersuchte dort die Primärstruktur hochmolekularer RNA in Tumorzellen. 1971 wurde er wissenschaftlicher Assistent an der Inneren Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), wo er seine Arbeiten über nukleoläre RNA in leukämischen Zellen fortsetzte und klinisch-onkologische Studien zu Hodentumoren, Bronchialkarzinomen, Sarkomen und Mammakarzinom initiierte. 1976 habilitierte sich Seeber für das Fachgebiet Innere Medizin, war ab 1984 leitender Arzt der Abt. Onkologie am Zentrum Innere Medizin des Klinikums Leverkusen und wurde 1990 als Direktor der Inneren Klinik (Tumorforschung) an das Universitätsklinikum Essen berufen. Seit 1996 leitet er zusammen mit Professor Manfred F.

Rajewsky, Institut für Zellbiologie, die DFG-Forschergruppe „Tumorselektive Therapie und Resistenz – Grundlagen und Klinik“. Siegfried Seeber erhielt 1975 den Gerhard-Domagk-Preis für Krebsforschung, 1980 den Johann-Georg-Zimmermann-Preis der Medizinischen Hochschule Hannover, 1982 den Farmitalia Carlo-Erba-Preis der Deutschen Krebsgesellschaft und 1983 den Preis der Deutschen Therapiewoche. Seeber ist Herausgeber verschiedener Grundlagenwerke und Lehrbücher zur Tumordiagnostik und zu onkologischen Therapiekonzepten.

### Literatur:

– Eberhardt W, Wilke H, Stamatits G, Stuschke M, Harstrik A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S: Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634

– Flasshove M, Banerjee D, Leonard JP, Mineishi S, Li MX, Bertino JR, Moore MAS: Retroviral transduction of human CD34<sup>+</sup> umbilical cord blood progenitor cells with a mutated dihydrofolate reductase cDNA. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 63–71

– Jülicher K, Marquitan G, Werner N, Bardenheuer W, Vieten L, Bröcker F, Topal H, Seeber S, Opalka B, Schütte J: Novel tumor suppressor locus in human chromosome region 3p14.2. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1563–1568

– Kasimir-Bauer S, Oberhoff C, Wirth I, Sliwinski K, Seeber S: Tumor cell dissemination in breast cancer measured by immunocytochemistry and LIAISON<sup>®</sup> TPA<sup>®</sup>. *M. Anticancer Res* 1999; 19: 5694 (Abstr 36)

– Mendelsohn J: Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy. The fourth annual Joseph H. Burchenal American Association for Cancer Research Clinical Research Award lecture. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 747–753

– Moritz T, Williams DA: Transfer of drug resistance genes to hematopoietic precursors. In: Bertino JR (Ed): *Encyclopedia of Cancer*. Vol 3: R–Z. San Diego: Academic Pr 1996; pp 1765–1776

– Schröder JK, Kirch HC, Flasshove M, Kalweit H, Seidelmann M, Hilger R, Seeber S, Schütte J: Constitutive overexpression of the cytidine deaminase gene confers resistance to cytosine arabinoside in vitro. *Leukemia* 1996; 10: 1919–1924

– Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siwert JW, Molls M, Fett W, Mankoski HB, Breuer N, Schmidt U, Nibel W, Sack H, Eigler FW, Seeber S: Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 829–837

– Werner NS, Siprashvili Z, Fong LYY, Marquitan G, Schröder JK, Bardenheuer W, Seeber S, Huebner K, Schütte J, Opalka B: Differential susceptibility of renal carcinoma cell lines to tumor suppression by exogenous Flt3 expression. *Cancer Res* 2000; 60: 2780–2785