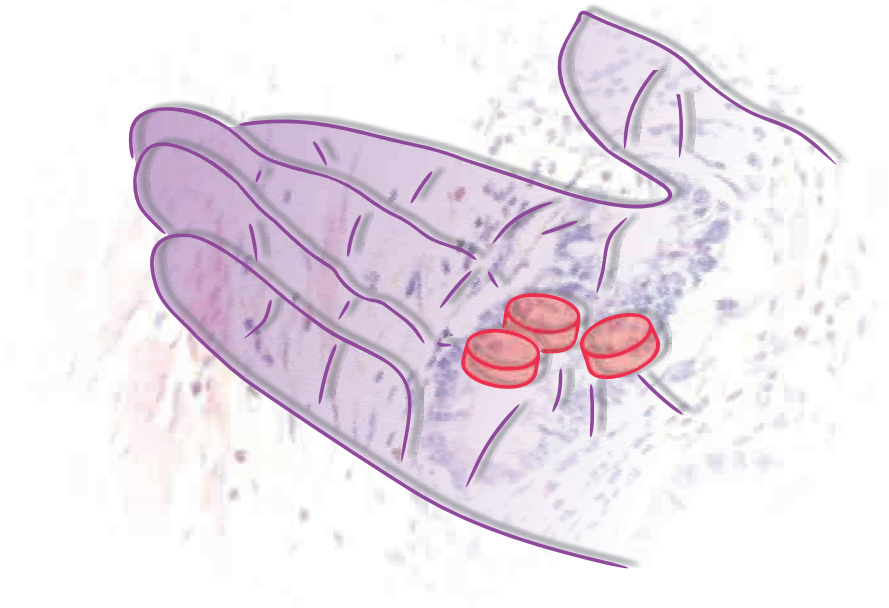


Orale Tumorthherapie - Aktuelle Therapieverfahren in der Onkologie

2. Auflage

Prof. Dr. Markus Borner
Dr. Daniel Helbling



Orale Tumorthherapie - Aktuelle Therapieverfahren in der Onkologie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Borner, Markus; Helbling, Daniel:

Orale Tumorthherapie - Aktuelle Therapieverfahren in der Onkologie/Markus Borner; Daniel Helbling.-

2. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2009

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5060-6

© 2005, 2009 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die oralen Chemotherapeutika sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Mit dieser überarbeiteten 2. Auflage soll der steigenden Bedeutung der oralen Chemotherapeutika Rechnung getragen werden. Vor allem die Tyrosinkinaseinhibitoren nehmen eine immer wichtigere Stellung ein. Einerseits werden neue Indikationen für bereits etablierte Tyrosinkinaseinhibitoren erschlossen und andererseits werden ständig neue Tyrosinkinaseinhibitoren entwickelt und getestet. Aber nicht nur die Tyrosinkinaseinhibitoren sind auf dem Vormarsch, sondern auch eine breite Palette von weiteren oralen Chemotherapeutika. Eine Auswahl von neuen wichtigen Medikamenten wird im Kapitel 6. besprochen. Berücksichtigt wurden wiederum nur Medikamente, welche bereits in der Klinik angewendet werden.

Ich möchte vor allem Markus Borner für seine wertvolle Unterstützung danken. Seine Motivationsspritzen (natürlich in oraler Form) waren für die Realisierung dieser 2. Auflage sehr willkommen.

Zürich, im September 2009

Daniel Helbling

Autoren

Prof. Dr. med. Markus Borner
Institut für Medizinische Onkologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern

Dr. med. Daniel Helbling
Onkozentrum Zürich
Seestrasse 259
CH-8038 Zürich

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	10
2.	Vor- und Nachteile der oralen Chemotherapieverabreichung	14
2.1.	Patientenpräferenz	14
2.2.	Verlässlichkeit der Patienten bei der Medikamenteneinnahme (Compliance).....	16
3.	Orale Chemotherapeutika: Pharmakologie und Hauptindikationen	20
3.1.	Orale Fluoropyrimidine	20
3.1.1.	Einführung.....	20
3.1.2.	UFT	22
3.1.3.	Capecitabine.....	24
3.2.	Alkylantien	27
3.2.1.	Einführung.....	27
3.2.2.	Chlorambucil.....	28
3.2.3.	Cyclophosphamid.....	28
3.2.4.	Melphalan	29
3.2.5.	Busulfan	30
3.2.6.	Temozolomid	30
3.3.	Etoposid.....	33
3.4.	Vinorelbin	35
4.	Orale Fluoropyrimidine bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms	42
4.1.	Einführung	42
4.2.	Orale Fluoropyrimidine als Monotherapie beim metastasierenden kolorektalen Karzinom..	44
4.2.1.	Capecitabine.....	44
4.2.2.	UFT	45
4.3.	Orale Fluoropyrimidine in Kombination mit Oxaliplatin beim metastasierenden kolorektalen Karzinom	46
4.3.1.	Capecitabine und Oxaliplatin	46
4.3.2.	UFT und Oxaliplatin	47
4.4.	Orale Fluoropyrimidine in Kombination mit Irinotecan beim metastasierenden kolorektalen Karzinom	48
4.4.1.	Capecitabine und Irinotecan.....	48
4.4.2.	UFT und Irinotecan	48
4.5.	Orale Fluoropyrimidine und Mitomycin C.....	48
4.6.	Orale Fluoropyrimidine in der adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms.....	49
4.6.1.	Capecitabine.....	49
4.6.2.	UFT	50
4.7.	Orale Fluoropyrimidine in Kombination mit Radiotherapie beim Rektumkarzinom	51
4.7.1.	Capecitabine.....	51
4.7.2.	UFT	51

5.	Orale Fluoropyrimidine bei der Behandlung anderer solider Tumoren	58
5.1.	Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes	58
5.1.1.	Hepatozelluläres Karzinom, Cholangio- und Gallenblasenkarzinom	58
5.1.1.1.	Capecitabine	58
5.1.1.2.	UFT	59
5.1.2.	Pankreaskarzinom	59
5.1.2.1.	Capecitabine	59
5.1.2.2.	UFT	60
5.1.2.3.	UFT und Radiotherapie	60
5.1.3.	Magenkarzinom	61
5.1.3.1.	Capecitabine	61
5.1.3.2.	UFT	61
5.1.4.	Pseudomyxoma peritonei	62
5.2.	Mammakarzinom	62
5.2.1.	Capecitabine	62
5.2.2.	UFT	66
5.3.	Andere Karzinome	66
5.3.1.	Nierenzellkarzinom	66
5.3.2.	Prostatakarzinom	67
5.3.3.	NSCLC	67
5.3.4.	Karzinome des HNO-Traktes	68
5.3.5.	Gynäkologische Tumoren	68
6.	Orale molekulare Therapeutika	74
6.1.	Einführung	74
6.2.	Imatinib	75
6.2.1.	Chronisch myeloische Leukämie (CML)	76
6.2.2.	Gastrointestinale Stromazelltumoren (GIST)	78
6.2.3.	Andere Tumoren	80
6.2.4.	Literatur	80
6.3.	Nilotinib	83
6.3.1.	Chronische Myeloische Leukämie	84
6.3.2.	Gastrointestinale Stromatumore (GIST)	85
6.4.	Dasatinib	85
6.4.1.	Chronische Myeloische Leukämie	86
6.4.2.	Weitere Anwendungsgebiete	86
6.5.	Sorafenib	87
6.5.1.	Nierenzellkarzinom	88
6.5.2.	Hepatozelluläres Karzinom	89
6.5.3.	Weitere Anwendungsgebiete	89
6.6.	Sunitinib	91
6.6.1.	Nierenzellkarzinom	91
6.6.2.	Gastrointestinale Stromatumore (GIST)	92
6.6.3.	Weitere Anwendungsgebiete	93
6.7.	Lapatinib	94
6.7.1.	Präklinische und klinische Daten	94
6.7.2.	Lapatinib bei anderen Tumorarten	95

6.8.	Lenalidomid	96
6.8.1.	Multipl. Myelom: Lenalidomid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason	97
6.8.2.	Multipl. Myelom: Lenalidomid in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen	98
6.8.3.	Weitere Anwendungsgebiete: hämatologische Neoplasien/Erkrankungen	98
6.8.4.	Weitere Anwendungsgebiete: solide Tumore	99
6.9.	Erlotinib	100
6.9.1.	NSCLC	100
6.9.2.	Andere Tumoren	102

Einführung

1. Einführung

Verschiedene Entwicklungen haben dazu beigetragen, dass die Akzeptanz der medikamentösen Tumorbehandlung in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat. Zum einen steht eine Vielzahl von neuen Medikamenten zur Verfügung, welche die therapeutischen Möglichkeiten gerade bei den häufigsten soliden Tumoren wesentlich verbessert haben. So können gefürchtete Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Übelkeit und Haarausfall besser beherrscht werden oder fehlen bei gewissen Medikamenten fast ganz. Bis vor kurzem waren die meisten Medikamente, die zur Tumorthherapie eingesetzt wurden, sogenannte Chemotherapeutika. Chemotherapeutika sind Substanzen, die die Integrität der Erbsubstanz von Tumorzellen stören und so das Absterben von Tumorzellen auslösen (programmierter Zelltod = Apoptose). Ein neuer Medikamententyp in der Onkologie, sogenannte Biologicals, nützen das zunehmende Verständnis der Biologie maligner Tumoren aus und interferieren mit spezifischen Stoffwechselvorgängen, die für das Wachstum und Überleben von bösartigen Tumoren notwendig sind. Beispiele sind Medikamente, die mit der Wachstumsregulation (z.B. *Epidermal Growth Factor* Rezeptor-Blocker oder Tyrosinkinaseinhibitoren) oder der Gefäßneubildung (Angiogeneseinhibitoren) interferieren. Entsprechend ihren spezifischen molekularen Angriffspunkten zeigen diese Medikamente auch ein anderes Nebenwirkungsprofil als die typischen Chemotherapeutika. So ist z.B. der bei der Chemotherapie so gefürchtete Haarausfall sehr selten. Als weiterer Vorteil können viele dieser Biologicals oral verabreicht werden.

Chemotherapie wird von den meisten Patienten auch mit Injektionen und Nadeln assoziiert, was wesentlich zu der Angst vor einer Tumorthherapie beigetragen hat. Bereits seit Jahrzehnten stehen einige oral verabreichbare Medikamente zur Verfügung, diese kommen aber vor allem bei der Therapie der insgesamt selteneren hämatologischen Tumoren zur Verwendung. Gerade bei den häufigsten soliden Tumoren wie den kolorektalen Karzinomen, den Lungentumoren, dem Mamma- oder dem Prostatakarzinom müssen die wirksamsten Chemotherapeutika intravenös verabreicht werden. Eine Ausnahme sind die beim Mamma- und dem Prostatakarzinom angewendeten Hormonpräparate, die aber nur bei einer Untergruppe die-

ser zwei Tumorarten jeweils für eine beschränkte Zeit eine Wirkung zeigen. Mit den oralen Fluoropyrimidinen wurde in den letzten Jahren eine wichtige neue Therapiemöglichkeit in die Klinik eingeführt. Nachdem das Fluorouracil seit Jahrzehnten ein wichtiger Teil der Standardbehandlung verschiedenster solider Tumoren war, gibt es mit den oralen Fluoropyrimidinen nun eine Möglichkeit, diese Wirksubstanz in einer tumorspezifischeren und besser verträglichen Form oral als Tablette zu verabreichen. Andere neuerdings auch oral verabreichbare klassische Chemotherapeutika sind Temozolomid und Vinorelbin.

Es gibt wenige Studien, die die wichtige Frage untersucht haben, ob und unter welchen Umständen Patienten eine orale Therapie gegenüber einer intravenösen Behandlung bevorzugen. Diese Daten und die wenigen Untersuchungsergebnisse zur Frage der Compliance von Tumorpatienten bei der Einnahme von oralen Chemotherapiemedikamenten werden im ersten Kapitel dieses Buches zusammengefasst.

Im folgenden Kapitel werden die oralen Chemotherapeutika vorgestellt, die nicht zu der Wirkstoffgruppe der Fluoropyrimidine gehören. Dabei beschränken wir uns auf die Medikamente, die bereits in der Klinik verfügbar sind und in einzelnen Ländern registriert sind.

Die Fluoropyrimidine sind die zurzeit am häufigsten verwendeten oralen Chemotherapiemittel. Hier stehen mit Capecitabine und UFT (Tegafur und Uracil) zwei Medikamente zur Verfügung, die beim kolorektalen Karzinom, aber auch bei anderen gastrointestinalen Tumoren bereits intensiv untersucht wurden. So liegen beim kolorektalen Karzinom die Resultate großer randomisierter Vergleichsstudien sowohl zu der adjuvanten als auch metastasierten Behandlungssituation vor. Diese werden zusammengefasst, wie auch die Daten, die bei der Kombination mit anderen Chemotherapeutika und mit der Strahlentherapie gewonnen wurden. Die oralen Fluoropyrimidine werden auch bei anderen soliden Tumoren zunehmend eingesetzt. Ein wichtiges Beispiel ist hier das metastasierende Mammakarzinom. Diese Erfahrungen sind in einem weiteren Kapitel zusammengetragen.

Das letzte Kapitel dieses Buches ist den sogenannten Biologicals gewidmet. Diese Medikamente greifen spezifisch molekulare Unterschiede zwischen Tumorzellen und normalen Zellen an und entfalten so ihre Wirkung. Viele verschiedene Biologicals werden zur Zeit in klinischen Studien geprüft und vereinzelte Vertreter wie das Imatinib haben bereits den Status eines Therapiestandards bei Krankheiten wie der chronischen myeloischen Leukämie oder den Gastrointestinalen Stromazell-tumoren erreicht. Wir werden uns in diesem Buch auf die oral verabreichbaren Biologicals beschränken und auf diejenigen Substanzen, die bereits in der Klinik verfügbar und in einzelnen Ländern zum Gebrauch zugelassen sind.