

A Einleitung

A.1 Hormontherapie maligner Tumore	1	A.2 Endometriumkarzinome	4
A.1.1 Grundlagen und Prinzipien		A.2.1 Allgemeine Bedeutung und Therapieformen	
A.1.2 Interventionen beim Mammakarzinom		A.2.2 Antiestrogene und Endometriumkarzinome	
		A.3 Problemstellung	6

A.1 Hormonelle Therapie maligner Tumore

A.1.1 Grundlagen und Prinzipien hormoneller Therapien

Maligne, endokrinsensitive Tumorentitäten werden in der Hormon- oder Endokrintherapie mit hormonell wirksamen Substanzen systemisch behandelt. Die Proliferation endokrinsensitiver Tumore wird durch körpereigene Hormone stimuliert. Geeignete hormonell wirksame Substanzen wirken auf diese hormonstimulierte Tumorpheriferation hemmend. Die Wirkung solcher Substanzen beruht entweder auf Hormondeprivation oder auf Hormoninterferenz. Unter Hormondeprivation wird der Entzug tumorwachstumsfördernder, körpereigener Hormone verstanden und unter Hormoninterferenz die Zufuhr exogener Hormone. Voraussetzung für eine solche Beeinflussbarkeit ist jedoch die endokrine Sensitivität der Tumore. Sie beinhaltet die Anwesenheit von funktionsfähigen Hormonrezeptoren im Tumorgewebe, an welche die Substanzen binden können. Als Beispiele sind Androgenrezeptoren im Prostatakarzinom oder Estrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PgR) im Mammakarzinom zu nennen.

A.1.2 Therapeutische Interventionen beim Mammakarzinom

Die beim Mammakarzinom etablierte, hormonelle Therapie geht zurück auf eine Entdeckung aus dem Jahr 1896 von G. T. Beatson. Die Ovariektomie einer Mammakarzinompatientin vor der Menopause führte zur Regression ihres Mammakarzinoms. Diese beobachtete Inhibition des Tumorwachstums aufgrund fehlender, estrogener Wirkung bildet die Grundlage therapeutischer Interventionen bei endokrinsensitiven Mammakarzinomen mit funktionsfähigen Estrogenrezeptoren. Sie wird durch Unterdrückung der endogenen Estrogenbildung oder durch Blockade der Estrogenwirkung an den Rezeptoren erreicht. Allgemein erfolgt die Estrogenbildung, gesteuert durch FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon), prämenopausal in den Ovarien und geringstenteils in den Nebennierenrinden. Postmenopausal übernehmen die Nebennierenrinden unter Kontrolle von ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) die Bereitstellung von Sexualhormonen bzw. ihren Vorstufen. Um die

proliferationsfördernde Wirkung von Estrogenen am Tumor zu hemmen, bietet dieser steroidhormonelle Regelkreis drei mögliche Angriffspunkte (Abb.1, S.3) (von Angerer 1996, Schneider 1995). Auf übergeordneter, hypothalamischer Ebene kann die endogene Estrogenbildung zentral beeinflusst werden. Exogene LHRH-Analoga (Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormone = GnRH) wie zum Beispiel Goserelin (Zoladex®) binden im Zielorgan Hypophyse an spezifische, membranständige Rezeptoren. Diese Bindung induziert anfänglich eine vermehrte Sekretion von FSH und LH. Beide Hormone führen ihrerseits in einer negativen Rückkopplung in den hypophysären Zellen zu einer Verminderung der GnRH-Rezeptoren. Die daraus resultierende Desensitivierung der Hypophysenzellen in Bezug auf GnRH führt zu einer Sekretionshemmung von FSH und LH. Das Fehlen dieser Hormone unterbricht den steroidhormonellen Regelkreis. In den Ovarien kann die FSH/LH-gesteuerte Steroidbiosynthese nicht induziert werden. Folglich wird die Produktion von Estrogenen und damit auch deren proliferationsfördernde Wirkung auf estrogensensitive Mammakarzinome gehemmt (Abb.1, I). Die enzymatisch katalysierte Estrogenbiosynthese in den Ovarien kann selektiv durch Enzyminhibitoren gehemmt werden (Abb.1, II). In der Mammakarzinomtherapie kommen Aromataseinhibitoren wie Letrozol (Femara®) oder Anastrozol (Arimidex®) zum Einsatz. Sie inhibieren die Aromatase, die aus Testosteron bzw. Androstendion im letzten Syntheseschritt die physiologisch wirksamen Estrogene, Estradiol und Estron, bildet. Lokal am Tumor verdrängen Estrogenantagonisten, auch Antiestrogene (AE) genannt, endogene Estrogene kompetitiv von den ER. Durch ihre Rezeptorbindung wird die Bindung von Estrogenen an dieselben Rezeptoren blockiert. Im Tumor kann die proliferationsfördernde Eigenschaft von Estrogenen somit nicht wirksam werden (Abb.1, III). Das hierfür seit über 25 Jahren beim Mammakarzinom eingesetzte, nichtsteroidale AE ist Tamoxifen (Novaldex®) (Furr and Jordan 1984, Jordan 1988, Jaiyesimi et al. 1995). Insgesamt sind 57% der Mammakarzinome bei Frauen vor der Menopause und 72% der Karzinome bei Frauen nach der Menopause ER-positiv und damit für eine hormonelle Therapie ansprechbar (Lower et al. 1999). Das auf dem Markt befindliche AE Tamoxifen wird sowohl in der adjuvanten und palliativen Therapie als auch in der Prävention von Mammakarzinomen eingesetzt. In der adjuvanten Therapie führt Tamoxifen zu einer 50%igen Rezidivreduktion (Osborne 1999); in der palliativen Therapie verlängert es die Überlebenszeit der Patientinnen und verbessert deren Lebensqualität (Schneider 1995).

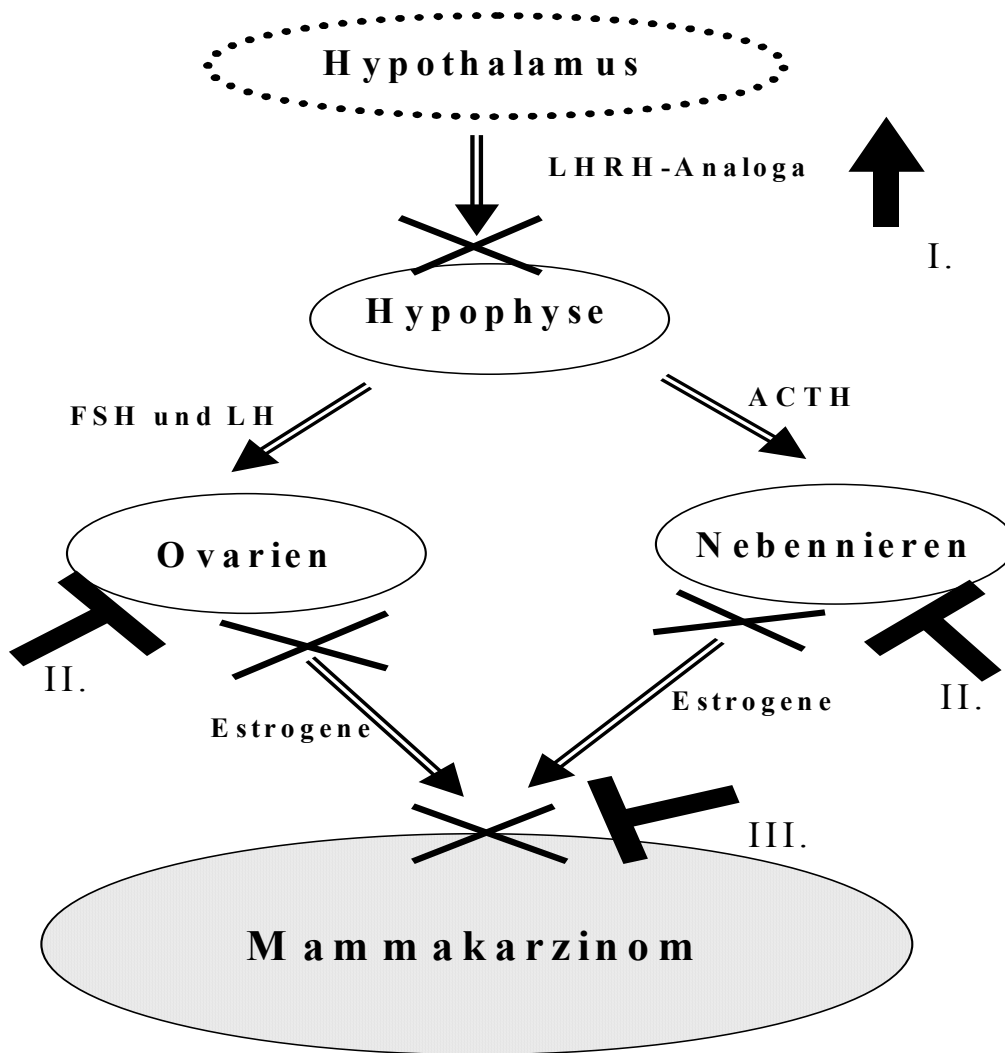


Abb.1 Therapeutische, hormonelle Interventionen beim Mammakarzinom

I. Hemmung der glandotropen FSH- und LH-Ausschüttung in der Hypophyse, II. Hemmung der Estrogenbiosynthese und III. Blockade endogener Estrogene am Rezeptor des Tumors

LHRH — Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon, FSH — Follikelstimulierendes Hormon, LH — Luteinisierendes Hormon, ACTH — Adrenokortikotropes Hormon

Die Expression von ER wurde nicht nur in Mammakarzinomen, sondern auch in anderen malignen Tumoren beobachtet. 80% der untersuchten Endometriumkarzinome (King et al. 1986), 56% der untersuchten Ovarialkarzinome (Scambia et al. 1998), 11-43% der Prostatakarzinome (Bonkhoff et al. 1999), 66% der Kolorektalkarzinome (Meggouh et al. 1991) sowie 4 von 5 untersuchten Multiplen Myelomen (Treon et al. 1998) exprimierten den ER. Die

Funktionalität der Hormonrezeptoren in diesen Tumoren und die Erfolgchancen einer mit dem Mammakarzinom vergleichbaren Hormontherapie müssen jedoch noch evaluiert werden.

A.2 Endometriumkarzinome

A.2.1 Allgemeine Bedeutung und Therapieformen von Endometriumkarzinomen

Das Endometriumkarzinom gehört mit einer Inzidenzrate von 24,7 auf 100.000 Frauen pro Jahr (Tendenz steigend) in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Malignomen der Frau (AWMF-Leitlinien-Register 2000). Hierfür ist die höhere Lebenserwartung eine Ursache, da das Endometriumkarzinom vorzugsweise eine Erkrankung älterer Frauen ist. Ätiologisch müssen aber auch exogene und endogene Risikofaktoren genannt werden. Exogene Risikofaktoren für die Entstehung von Endometriumkarzinomen sind nicht-zyklische, alleinige Estrogen-Ersatztherapien, Tamoxifen-Langzeittherapien in Zusammenhang mit einem Mammakarzinom oder vorhergehende Bestrahlungstherapien (Weiderpass et al. 1999, Gottardis et al. 1988, Horwitz et al. 1981, Bernstein et al. 1999). Als endogene Risikofaktoren gelten Adipositas, frühe Menarche, späte Menopause oder Nulliparität (Bristow 1999). Diese klassischen Risikofaktoren fördern die Genese des zu ca. 50% vorkommenden, estrogenabhängigen Endometriumkarzinoms. Hingegen sind estrogenunabhängige Endometriumkarzinome disponierend für schlanke Frauen bei guter Konstitution ohne jegliche Estrogensubstitution (Emons and Schulz 1998).

Therapie der Wahl bei Endometriumkarzinomen ist die Hysterektomie. Postoperativ bei hohem Rezidivrisiko oder bei karzinöser Infiltration des Beckens wird die Strahlentherapie eingesetzt. Für eine adjuvante Chemotherapie liegt bis heute keine Indikation vor. Auch die adjuvante Hormontherapie kommt beim Endometriumkarzinom wegen enttäuschender Ergebnisse bisher nicht zum Tragen. Jedoch in der Palliativtherapie und bei Rezidiventwicklung werden neben erneuter Operation und Strahlentherapie auch Zytostatika und Hormone wie Gestagene (Medroxyprogesteronacetat, Clinovir®) verabreicht. Die tumorwachstumshemmende Wirkung von Progesteronen beruht zum einen auf Antagonisierung endometrialer Proliferation infolge Induktion glandulärer Differenzierung, zum anderen auf der metabolischen Umwandlung von Estradiol zu dem geringer aktiven Estron und weiterhin auf Reduktion der ER-Expression. Die Wirkung der Gestagentherapie setzt jedoch die Anwesenheit von PgR voraus. Hierbei korreliert die therapeutische Effektivität mit der Anzahl PgR, da eine vermehrte Hormonbindung und damit auch Hormonwirkung möglich ist (AWMF-Leitlinien-Register 2000, Kauppila et al. 1986).

A.2.2 Antiestrogene zur Behandlung von Endometriumkarzinomen

Im Verlaufe der Progesteron-Behandlung werden die PgR in den Tumorzellen durch negative Rückkopplung zunehmend herunterreguliert und somit sinkt die hormonelle Ansprechbarkeit der Tumore (Jänne et al. 1979, Philipson et. al. 1985). In dieser Situation wäre eine *second-line*-Therapie mit AE und ihrem Angriffspunkt am ER möglich. Aufgrund der eingangs schon beschriebenen Erfahrungen bei Mammakarzinomen ist eine derartige, therapeutische Intervention denkbar. Mit Beginn der 1896 vorgenommenen Ovariectomie an einer Mammakarzinompatientin hat die Inhibition der Estrogenwirkung in dieser Tumorentität zu antiproliferativen Behandlungserfolgen geführt. Möglicherweise sind auch Endometriumkarzinome endokrin in ihrem Wachstum beeinflussbar und AE als *second-line*-Therapie einsetzbar. Neben der Verwendungsmöglichkeit in der *second-line*-Therapie können AE auch für Patientinnen mit Endometriumkarzinomen, die für eine Gestagentherapie einen zu niedrigen PgR-Status haben, eine Alternative sein. Trotz Adipositas, Hypertonie, Diabetes oder Neigung zu Thrombembolie — Risikofaktoren in einer Gestagentherapie — könnten Frauen systemisch mit Hormonen therapiert werden (Emons and Heyl 2000). Bei einer alleinigen ER-Expression in den Karzinomen könnte die hormonelle AE-Therapie angewendet werden, ohne auf Zytostatika zurückgreifen zu müssen. AE als adjuvantes Therapeutikum würden Hysterektomie, daraus resultierende psychische Probleme, aber auch das Operationsrisiko allgemein verhindern. Insgesamt könnten AE am Endometriumkarzinom zu gleichen Heilungen bzw. Tumorregressionen führen wie am Mammakarzinom. Das AE Tamoxifen stimuliert jedoch die Proliferation von Endometriumkarzinomen, erstmals von Satyaswaroop et al. 1984 beschrieben. Die Ursache liegt in der teilweise estrogenen Wirkung partialagonistischer AE, zu denen auch Tamoxifen gehört. Sie werden als selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) bezeichnet und wirken an verschiedenen Zielorganen teils estrogen-agonistisch, teils estrogen-antagonistisch. Speziell Tamoxifen als SERM wirkt antagonistisch auf das Mammagewebe, hingegen agonistisch auf das Uterusgewebe (Holst 2000). Mit dieser Eigenschaft wird das Wachstum von Endometriumkarzinomen durch Tamoxifen nicht nur stimuliert, sondern kann sogar induziert werden (Gusberg 1990, Andersson et al. 1991). Im Gegensatz dazu besitzen reine AE, die erstmals Mitte der 80er Jahre beschrieben wurden (Wakeling 1994), keine Restestrogenität. Für ICI 164,384, der Vorläufersubstanz von ICI 182,780, sind an humanen Endometriumkarzinomzelllinien in Mausmodellen wachstumshemmende Eigenschaften beobachtet worden (Gottardis et al. 1990, Jamil et al. 1991). ICI 182,780 zeigte in einer *in vivo*-Studie an tamoxifenstimulierten Endometriumkarzinomen proliferationshemmende Wirkung (O'Regan et al. 1998). Präklinische und klinische Studien mit partialagonistischen und reinen

AE an Endometriumkarzinomen sind verglichen mit Studien an Mammakarzinomen limitiert. Die Effektivität einer AE-Therapie ist noch nicht evaluiert worden. Da das AE Tamoxifen nicht das geeignete Therapeutikum für Endometriumkarzinome ist, könnte eine Hormontherapie mit reinen AE eine erfolgsversprechende Alternative bei diesen Tumoren sein.

A.3 Problemstellung

Aufgrund dieser begrenzten Untersuchungen und angesichts der für reine AE vielversprechenden, wachstumshemmenden Eigenschaften in humanen Endometriumkarzinomen war das Anliegen dieser Arbeit, eine breitere präklinische Basis für spätere klinische Studien zu schaffen. Mehrere Zelllinien sollten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* systematisch auf eine therapeutische Anwendung von AE hin getestet werden. Das neu entwickelte, steroidale, reine AE ZK 191703 wurde erstmals am Endometriumkarzinom getestet. An sechs verschiedenen, humanen Endometriumkarzinom-Zelllinien sollte die Hormonsensitivität studiert werden. Die zur Strukturklasse nichtsteroidaler AE gehörenden, partialagonistischen AE Tamoxifen und Raloxifen sowie die zur Strukturklasse steroidaler, reiner AE gehörenden Substanzen ZK 191703 und ICI 182,780 wurden vergleichend in ihrer Fähigkeit untersucht, das Wachstum von Endometriumkarzinomen zu inhibieren. Gesetzmäßigkeiten in den Wirkungen, für eine AE-Therapie eventuell von prognostischer Relevanz, sollten herausgefunden sowie der Mechanismus einer Wachstumsinhibition näher untersucht werden. Die bei Mammakarzinomen beschriebene Eigenschaft (Lichtner et al. 1999, DeFriend et al. 1994) reiner AE als selektive Estrogenrezeptor-Destabilisatoren (SERD) sollte am Endometriumkarzinom geprüft werden und eventuelle Auswirkungen auf die Expression von PgR und epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) analysiert werden.