

Die vermeintlich Guten als Übeltäter entlarvt

Neue Hinweise auf schädliche Wirkung von Kortisonpräparaten in der Therapie solider Tumoren

„Überwiegend kontraproduktiv“, lautet das Resümee von **Professor Ingrid Herr** zur Wirkung von Glukokortikoiden, die häufig zur Milderung von Nebenwirkungen in der Krebstherapie eingesetzt werden. Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Uroonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg fanden in Untersuchungen an Zellkulturen und Mäusen neue Anhaltspunkte dafür, dass Glukokortikoide bei Zellen aus soliden Tumoren häufig zu einer Resistenz gegenüber einer Chemo- oder Strahlentherapie führen. Mehr noch: Die Neigung einer bösartigen Geschwulst, Tochterzellen in andere Körperregionen zu streuen, ist offenbar beim Einsatz von Glukokortikoiden erhöht.

Die Ergebnisse müssen nun in kontrollierten prospektiven Studien am Menschen überprüft werden. Erst dann kann eine Entscheidung getroffen werden, ob die Behandlungsleitlinien für bestimmte solide Tumoren modifiziert werden müssen. Bis dahin sollte eine bereits begonnene Therapie mit Kortisonpräparaten auf keinen Fall ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt abgebrochen werden.

Kortisonpräparate, die im Rahmen einer Krebstherapie eingesetzt werden, lösen in entarteten Zellen des blutbildenden Systems den programmierten Zelltod, die Apoptose, aus. Zudem mildern die Medikamente Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und bewahren vor Ödembildung sowie Allergien gegen bestimmte Zytostatika. Zugleich schützen Glukokortikoide normales Körpergewebe vor schädlichen Nebeneffekten des Tumors. Diese Tatsachen haben den Medikamenten einen guten Namen beschert. Was für Blutkrebs gilt, wird bisher von führenden onkologischen Organisationen auch für die Therapie von Patienten mit Karzinomen empfohlen. Allerdings liegen für diesen Anwendungsbereich keine ausreichend kontrollierten Studien vor.

Mit einer breit gefächerten Untersuchung von Zellen aus gut einem Dutzend Krebsarten, darunter Tumoren der Lunge, Brust, Prostata, Darm, Bauchspeicheldrüse und des Nervengewebes, untermauert **Ingrid Herr** gemeinsam mit Ärzten des Heidelberger Universitätsklinikums nun einen Verdacht, der sich schon Mitte des Jahres 2003 abzeichnete. Bereits damals hatte die Wissenschaftlerin in Zusammenarbeit mit Ulmer und Heidelberger Kollegen gezeigt, dass Zelllinien aus Gebärmutterhals- und Lungentumoren bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden deutlich schlechter auf eine medikamentöse Therapie oder Bestrahlung ansprechen. Dies führten die Forscher auf eine Veränderung des Apoptoseprogramms zurück. Aus bislang ungeklärten Gründen bewirken Wirkstoffe aus der Gruppe der Steroidhormone bei soliden Tumoren eine Blockade des programmierten Zelltods, bei bösartigen Blutzellen dagegen wird die Apoptose angeregt.

Tritt dieser Effekt nur bei einzelnen bösartigen Geschwülsten auf oder handelt es sich um einen allgemeinen Mechanismus? Um diese Frage zu beantworten, analysierten die Heidelberger Forscher mehr als 150 Gewebeproben repräsentativer Krebsarten anhand von gängigen Zelllinien, frisch isolierten Zellen aus Tumorgeweben sowie anhand von Tumortransplantaten, die Mäusen eingepflanzt wurden. Es stellte sich heraus, dass über 85 Prozent der untersuchten Tumoren eine Resistenz entwickeln und damit unempfindlicher gegen zahlreiche getestete Krebsmedikamente und Bestrahlung werden, wenn Steroidhormone verabreicht werden. Die Wirkung war bei verschiedenen gängigen Glukokortikoiden sowie bei sehr niedrigen Konzentrationen zu beobachten und dauerte bereits nach einer einmaligen Dosis über einen längeren Zeitraum an. Zudem scheint es, dass die Tumoren unter diesen Bedingungen schneller wachsen.

Diese Ergebnisse hat **Ingrid Herr** vor kurzem in fünf Einzelpublikationen veröffentlicht. Die Wissenschaftlerin stellte nun einen Vergleich mit Daten aus anderen Forschungsprojekten an und fasste dies in der Fachzeitschrift „Lancet Oncology“* in einem Übersichtsartikel zusammen. Dabei kam zutage, dass bereits vor über 50 Jahren bei Patientinnen mit Brustkrebs eine verstärkte Metastasenbildung beobachtet wurde, wenn diese Kortisonpräparate erhielten. Eine Erhöhung der körpereigenen Glukokortikoidspiegel, die bei Krebskranken mit Nierenzellkarzinom häufiger auftreten, korrelierte mit einer schlechteren Prognose. Patienten mit Gehirnmastasen eines Lungentumors sprachen schlechter auf die Krebstherapie an, wenn gleichzeitig Steroidhormone verabreicht wurden. Diesen beunruhigenden Resultaten steht eine retrospektive Studie gegenüber, bei der sich kein negativer Effekt von Kortisonpräparaten auf das Überleben von Patientinnen mit Eierstockkrebs zeigte. Allerdings erhöht eine systemische Therapie mit Steroidhormonen anscheinend auch das Risiko, an Hautkrebs oder an Lymphomen zu erkranken, so das Ergebnis einer weiteren Patientenstudie. Hinter der Ausbildung einer Therapieresistenz und der höheren Metastasierungstendenz solider Tumoren unter Glukokortikoidbehandlung könnte neben der Hemmung der Apoptose auch eine Schwächung des Immunsystems stecken, vermuten die Forscher.

Bislang kann jedoch nicht der Stab über die Therapie mit Glukokortikoiden gebrochen werden, da diese auch viele positive Effekte bei der Krebsbehandlung hat, betonen die Wissenschaftler. Es sei notwendig, die Vermutungen, die sich aus Untersuchungen an Zelllinien und Tieren ergeben haben, in kontrollierten prospektiven Studien zu überprüfen. Dies ist Thema derzeit laufender Forschungsarbeiten.

**Ingrid Herr und Jesco Pfitzenmaier: „Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases“, Lancet Oncology, 2006, 7, 425-426.*

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Julia Rautenstrauch
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968