

# Dosisreduktion durch Addition - ein Paradoxon? Welchen Stellenwert haben small molecules und target agents bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region?

J. Wagenblast, A. Tahtali, D. Hirth, A. Jäger, T. Stöver  
Universitäts-HNO-Klinik Frankfurt/Main

## Einleitung

In mehreren vorklinischen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Small molecules wie Bortezomib und BI2536 zu einer effektiven Krebstherapie solider Tumore eingesetzt werden kann.

Wir untersuchten erstmals den Effekt des Proteasomeninhibitors Bortezomib und des PLK-1-Inhibitors BI2536 auf Plattenepithelkarzinomzelllinien des Kopf-Halses und untersuchten ferner die Interaktion dieser Agentien mit konventionellen Chemotherapeutika wie Cisplatin und Taxotere sowie dem EGFR-Antikörper Cetuximab.

## Material und Methoden

10 verschiedene Plattenepithelkarzinomzelllinien wurden mit eskalierten Dosen von Taxotere, Cisplatin und Bortezomib sowie BI2536 in Mono- sowie Kombinationsansätzen behandelt. Die Konzentrationen für Bortezomib lagen zwischen 0.01 nmol/L und 2.5 µmol/L, für BI2536 bei 2.5 nmol/L, für Taxotere zwischen 0.25 nmol/L und 20nmol/L, sowie zwischen 0.097 µmol/L und 3.125 µmol/L für Cisplatin.

Ferner untersuchten wir den antitumoralen Effekt der Kombination Bortezomib/Cetuximab. Hierbei variierten die Konzentrationen für Cetuximab zwischen 0.05 µmol/L und 5 µmol/L. Zur Bestimmung von Apoptose, Wachstumsinhibition und Tumorzelluntergang wurden Western-Blot-Analysen (Caspase 3 und 9), der WST- und LDH-Test eingesetzt.

## Ergebnisse

Bortezomib sowie BI2536 zeigen in allen Konzentrationen sowohl als Monotherapeutikum ( $p < 0,05$ ), als auch in Kombination mit Taxotere oder Cisplatin im Vergleich zur unbehandelten Kontrollzelllinie einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) antitumoralen Effekt. Beide Agentien induzieren einerseits eine Tumorzellwachstumshemmung und führen andererseits zur Apoptose. Der EGFR-Antikörper Cetuximab konnte diesen Effekt im Falle des Bortezomibs signifikant ( $p < 0,05$ ) verstärken.

Ferner führte die Kombinationstherapie aus BI2536 und Cisplatin respektive Taxotere zu einer signifikant höheren Tumorzellreduktion als mit Cisplatin und Taxotere alleine  $p < 0.05$ .

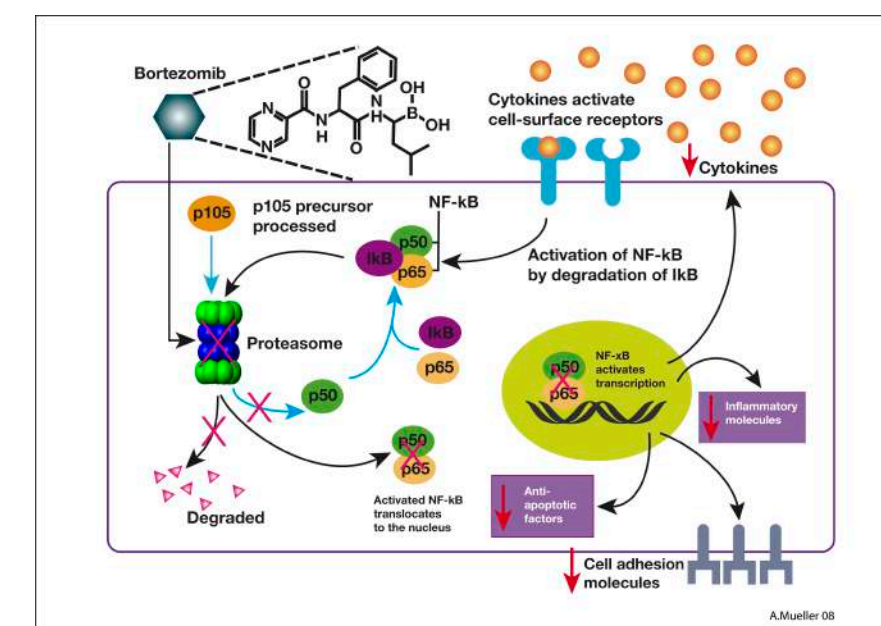


Abb.1: Schematische Darstellung des Wirkprinzips von Bortezomib

## Schlussfolgerung

Ziel künftiger organerhaltender Chemotherapieprotokolle bei Kopf- und Hals-tumoren wird neben einer Wirkungssteigerung der applizierten Substanzen eine Verringerung der Toxizität und damit Steigerung der Lebensqualität unserer Patienten sein. Aus unserer Sicht könnte der kombinierte Einsatz von Proteasomeninhibitoren wie Bortezomib und oder auch PLK-Inhibitoren wie BI 2536 mit den bereits etablierten Therapeutika zu diesem Ziel beitragen. Zur Erhärtung dieser ersten präklinischen Daten im HNO-Bereich streben wir klinische Studien in diese Richtung an.