

Moderne Diagnostik für individuelle Medikamente und Therapien

Neue Perspektiven in der personalisierten Krebsbehandlung

Hans Bojar, Christopher Poremba, Veit Krenn

Der Begriff *Personalisierte Behandlung* ist fast schon zum Synonym für die Medizin der Zukunft geworden. Die Notwendigkeit einer personalisierten Krebsbehandlung ergibt sich aus der Tatsache, dass sich selbst Tumoren vom selben histologischen Typus, wie etwa bei Brustkrebs der Fall, nicht einheitlich verhalten, sondern sehr individuell auf Behandlungen reagieren bzw. nicht reagieren. Tumoren sind, überspitzt formuliert, individuell wie Fingerabdrücke. Eine moderne Diagnostik ermöglicht heutzutage mittels Genanalyse individualisierte Behandlungsstrategien. Das Risiko akuter Nebenwirkungen und zum Teil vernichtender Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien kann so deutlich reduziert werden.

In einem aktuellen Medizinreport im Deutschen Ärzteblatt [1] zur personalisierten Therapie wird Prof. Gruss, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, mit der Feststellung zitiert, dass 30 bis 80 Prozent der Patienten keinen Nutzen von ihren Medikamenten haben. Professor Masys vom *Vanderbilt University Medical Center* in Nashville konstatiert: "The most common adverse drug effect is ... it just doesn't work". Und Professor Piccart [2] vom *Department of Medical Oncology* (Jules Bordet Institute), Brüssel, fordert mehr Anstrengungen, um die Chemotherapie nur auf jene Patienten zu beschränken, die auch wirklich davon profitieren können. Patienten, denen eine Chemotherapie höchstwahrscheinlich keinen therapeutischen Nutzen aber möglicherweise vernichtende Langzeitnebenwirkungen bringt, sollte diese Therapie erspart bleiben. Dies betont auch Prof. Marion Kiechle, Leiterin des *Interdisziplinären Brustzentrums am Klinikum rechts der Isar*, München, und stellte dabei kürzlich fest [3], dass Chemotherapien für Krebspatientinnen nicht nur eine leidvolle und kräftezehrende Prozedur darstellen, sondern auch in der Mehrzahl der Fälle nutzlos seien.

Individuelle Notwendigkeit einer Chemotherapie

Zwei grundlegende Fragen bezüglich einer möglichen Chemotherapie sollte ein Krebspatient unbedingt klären: Brauche ich überhaupt eine Chemotherapie? und wenn ja: Welche Chemotherapie wird mir am wahrscheinlichsten helfen?

Klinisches Entscheidungskriterium für die Beantwortung der ersten Frage ist das Tumorstadium, also die Größe und lokale Ausdehnung des Tumors, ein lokaler Lymphknotenbefall, eine mögliche Fernmetastasierung und das Grading des Pathologen.

Viele Tumoren können heute bereits in einem frühen Stadium entdeckt werden. Der Tumor ist dann meist klein, die Lymphknoten noch nicht befallen und auch Fernmetastasen nicht nachweisbar.



Hier ist die Frage „Chemotherapie – ja oder nein?“ vorrangig zu klären. Nachfolgend werden die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten exemplarisch für Brustkrebs dargestellt.

Spektrum diagnostischer Optionen bei Brustkrebs

Als Entscheidungshilfe in der beschriebenen Lymphknoten-negativen Situation bzw. bei Tumoren mit nur wenig befallenen Lymphknoten in der Achsel können verschiedene Labortests dienen.

Relativ häufig werden die „Proteasen“ uPA und PAI-1 bestimmt. Erhöhte Spiegel der immunbiochemisch untersuchten Proteasen sprechen für eine Chemotherapie. Der Nachteil hierbei besteht allerdings im Umstand, dass für die Bestimmung tiefgefrorenes Tumorgewebe erforderlich ist.

Ein möglicher alternativer Test, Mammaprint [4], erfordert ebenfalls Frischgewebe bzw. tiefgefrorenes Gewebe. In den meisten Fällen steht jedoch nur Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe zur Verfügung.

In dieser Situation können moderne Verfahren helfen, mit denen die Aktivität der Gene für uPA und PAI-1 am Paraffinmaterial bestimmt werden kann. Die *Onkologische Molekularpathologie* in Düsseldorf hat in Kooperation mit dem *European Institute for Molecular Oncology* in Langenfeld und der *Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf* ein solches Verfahren mit Hilfe eines Genchips, dem so genannten CGE-Chip (Comprehensive Gene Expression Chip), entwickelt [5, 6].

Optional käme zum Beispiel auch der als Oncotype Dx bekannte *Genomic Health recurrence score* in Betracht, der allerdings den Nachteil hat, nur für Östrogenrezeptor-positive, Tamoxifen-behandelte, Lymphknoten-negative Brustkrebserkrankungen entwickelt

worden zu sein. Der Test ist mit hohen Kosten verbunden und dürfte nach einer neuen Veröffentlichung nicht mehr prognostische Informationen enthalten als die klassischen standardmäßig bei Brustkrebs durchgeführten immunhistochemischen Bestimmungen [7].

Ein wichtiges Kriterium für die Frage „Chemotherapie – ja oder nein?“ bietet die molekulare Phänotypisierung des Brustkrebsgewebes („intrinsic subtypes“) [8], die deutliche Hinweise auf die Aggressivität der Erkrankung und die damit verbundene Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie bietet. Eine solche Phänotypisierung ermöglicht auch die CGE-Chipanalyse der *Onkologischen Molekularpathologie* in Düsseldorf, die im Folgenden weiter beschrieben wird.

Eine neue und vielversprechende Entscheidungshilfe bietet für Östrogenrezeptor-positive, HER2/neu-negative Brustkrebskrankungen auch der Endopredict-Test [9], der kombiniert mit *Adjuvant Online* [10], also zusammen mit klinisch/pathologischen Risikofaktoren, eine Berechnung des Risikos einer Fernmetastasierung gestattet. Dieser innovative Test, an dessen Entwicklung auch Prof. Dr. Christopher Poremba wissenschaftlich beteiligt war, wird auch vom *Zentrum für Molekulare Onkologie und Molekularpathologie* (ZMOMP) in Düsseldorf angeboten.

Molekulare Phänotypisierung von Tumorgewebe

Wenn die Entscheidungskriterien für eine Chemo-/Hormontherapie sprechen, stellt sich die zweite wichtige Frage der personalisierten Krebsbehandlung: Welche Chemo-/Hormontherapie wird mir wirklich helfen?

Auf der Grundlage klinischer Erfahrungen und Therapiestudien lässt sich in der Regel nur entscheiden, ob ein statistischer Patient von der Therapie profitieren kann. Aussagen über den Profit des individuellen Patienten sind dabei nicht möglich. Das erlauben nur personalisierte Therapiekonzepte auf der Basis von modernen diagnostischen Verfahren.



Abb. 1: CGE-Chipuntersuchung in der *Onkologischen Molekularpathologie*

Grundlage für solche Tests ist der CGE-Chip der *Onkologischen Molekularpathologie*, mit dem man die Aktivität aller Gene des Menschen parallel messen kann. Dieser Chip hat etwa die Größe eines Daumnagels und untersucht insgesamt 44.000 Merkmale. Dazu sind minimale Gewebemengen, etwa Teile einer Nadelbiopsie, ausreichend. Die Art des Untersuchungsmaterials, archivierte Paraffinblöcke oder Gefrierewebe, ist dabei weitgehend unerheblich.

Der CGE-Chip ist auf der Grundlage seines umfassenden Designs, d. h. ohne vorherige Selektion bestimmter Genmuster, universell für alle Tumorentitäten verwendbar. Je nach Tumorart und Fragestellung variieren nur die Gene und Genmuster (Gensignaturen/Metagenen), die für die Diagnostik benötigt werden. Diese für Gutachten

verwendeten Gene bzw. Genmuster werden umfangreich überprüft. Das erstellte Gutachten enthält dann prognostische Aussagen bezüglich der Aggressivität und Invasivität der Tumoren, Angaben zum individuellen intrinsischen Phänotyp und prädiktive Aussagen zum Ansprechen auf endokrine Therapiemodalitäten bzw. verschiedene Chemotherapeutika.

Der CGE-Chip ist durch die Tatsache, dass alle Gene des Menschen parallel gemessen werden, prädestiniert auch therapeutisch bzw. prognostisch relevante Genmuster (Gensignaturen), die zukünftig identifiziert werden, an Hand der persönlichen CGE-Chip-Daten auf den eigenen Tumor anzuwenden. Dazu erhält jeder Patient eine im Excel-Format mit den persönlichen Daten beschriebene CD.

Wirkprüfung mittels Chemosensitivitätstestung

Wenn frisches Tumormaterial zur Verfügung steht, führt die *Onkologische Molekularpathologie* eine Chemosensitivitätstestung an lebenden Tumorzellen durch. Für diesen Test werden die Tumorzellen enzymatisch isoliert, gegebenenfalls durch Gradientenzentrifugation gereinigt und in speziellen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Konzentrationen der Chemotherapiemedikamente inkubiert. Anschließend messen wir die überlebenden Zellen, indem wir die Konzentration des Lebensindikators ATP mit einem hoch empfindlichen Verfahren aus der Natur analysieren, das ein Enzymsystem benutzt, welches auch Glühwürmchen zum Leuchten befähigt. Mit diesem Verfahren kann innerhalb einer Woche festgestellt werden, auf welche Zytostatika ein Tumor reagiert und gegenüber welchen er resistent ist.

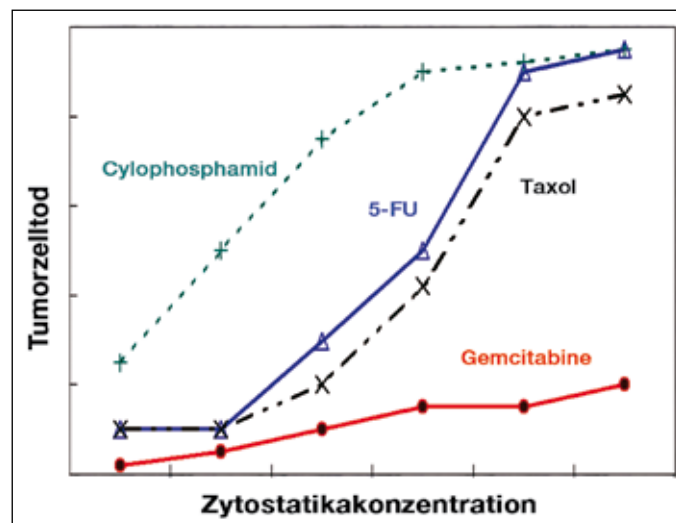


Abb. 2: Ergebniskurve einer Chemosensitivitätstestung

Solche Chemosensitivitätstestungen können auch an bösartigen Ergüssen im Bereich des Bauchraums und des Lungenfells durchgeführt werden. Voraussetzung ist in jedem Fall, dass eine bakterielle Kontamination des Gewebes weitgehend ausgeschlossen ist. Günstig ist es deshalb, wenn der Teil des Tumorgewebes, der zum Test vorgesehen ist, möglichst schon im Operationsaal in ein steriles Transportmedium transferiert wird. Das Labor sollte 24 bis 48 Stunden vor dem OP-Termin informiert werden, um alles Erforderliche bundesweit in die Wege leiten zu können.

Untersuchung der Mutation von Krebsgenen

Mutationen von Krebsgenen werden zunehmend wichtiger für eine personalisierte gezielte Krebstherapie. Mit Mutationschips kann die *Onkologische Molekularpathologie* innerhalb von Tagen über 700 therapeutisch bedeutsame Mutationen an etwa 50 wichtigen Krebsgenen untersuchen. Diese Mutationen werden für individuelle Therapieentscheidungen immer bedeutungsvoller.

Das gilt aktuell besonders für den nicht kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) und den schwarzen Hautkrebs (Melanom). Für die Therapieplanung bei Patienten mit NSCLC sind Mutationen im Gen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors und bei KRAS sowie EML4-ALK-Fusionen wichtig.

Bei Melanomen konnte seit vielen Jahren erstmals eine Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit einer bestimmten Mutation in einem als BRAF bezeichneten Gen erzielt werden. Auch für die personalisierte Therapieplanung bei Tumoren des Dickdarms spielen Mutationsanalysen eine wichtige Rolle. Sie betreffen dort vor allem die Gene KRAS, BRAF, PIK3CA und PTEN.



Abb. 3: Zukunftsweisende Richtung in der Medizin: Genetischen Untersuchungen führen zu personalisierten „Designer“-Medikamenten.

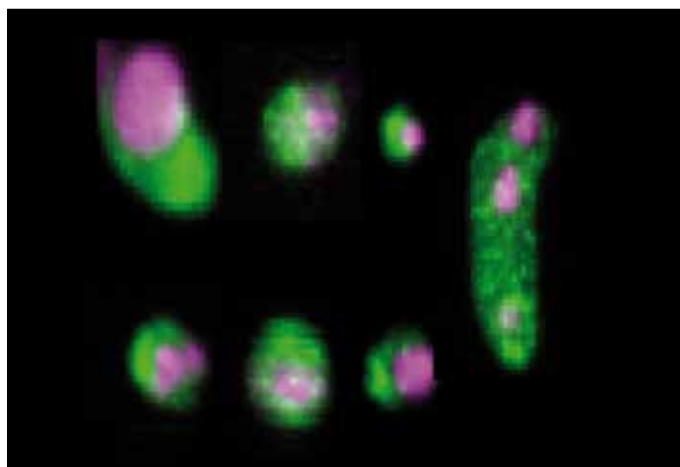


Abb. 4: Tumorzellen aus dem Blut einer Brustkrebspatientin

Im *MD Anderson Cancer Center* in Houston werden bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen bis zu 25 Gene auf Mutationen hin untersucht. Erste Statistiken (ASCO 2011) zeigen, dass sich durch eine mutationsspezifische personalisierte Behandlung eine komplette Tumorrückbildung bei 25 % der Patienten erreichen lässt, verglichen mit nur 5 % bei einer Standardchemotherapie.

Wirksamkeitskontrolle: Auffindung zirkulierender Tumorzellen im Blut

Die Wirksamkeit einer laufenden Krebsbehandlung kann durch Messung der Belastung des Blutes mit zirkulierenden Tumorzellen (CTC) kontrolliert werden.

Die erhöhte Beweglichkeit vieler Tumorzellen und das chaotische Blutgefäßsystem der Tumoren führen dazu, dass Tumorzellen in der Blutbahn erscheinen können. Die Überlebenszeit dieser Zellen im Blut liegt nur im Bereich von Stunden. Einige sind schon primär geschädigt, andere werden durch das Immunsystem während der Zirkulation angegriffen. Nur wenige Tumorzellen sind befähigt, die Blutbahn zu verlassen und den Keim für eine eventuelle Metastasierung oder ruhende Tumorzellcluster zu bilden.

Der Nachweis solcher seltenen Zellen im Blut ähnelt der Suche nach einer „Stecknadel im Heuhaufen“. Die *Onkologische Molekularpathologie* bestimmt die Kontamination des Blutes mit diesen Tumorzellen mittels einer sehr empfindlichen molekularbiologischen Methode [11, 12]. Der positive Nachweis von CTCs im Blut ist ein untrüglicher Indikator dafür, dass die Krebserkrankung noch nicht überwunden ist. Bleibt die Belastung des Blutes mit CTCs unter einer Therapie gleich oder steigt sie sogar an, ist mit einem Therapieversagen zu rechnen.

Wenn ausreichend Tumorzellen im Blut vorhanden sind, können auch daran Chemosensitivitätstestungen durchgeführt werden. Hierzu ist ein Verfahren entwickelt worden, das garantieren kann, dass die beobachteten Effekte sich ausschließlich auf die Tumorzellen und nicht auf begleitenden Blutzellen beziehen.

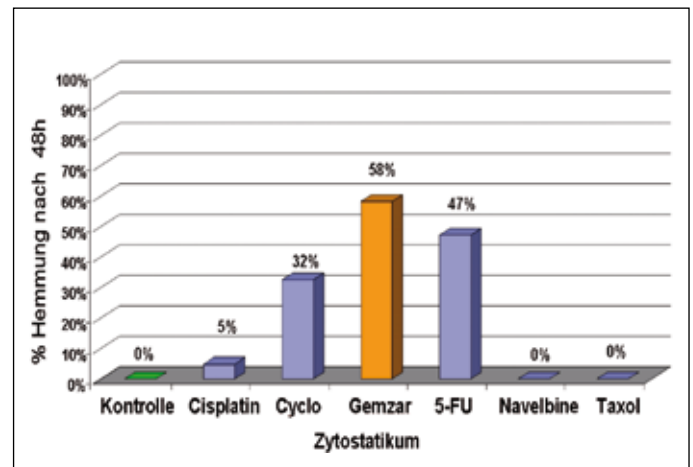


Abb. 5: Verschiedene Zytostatika im Vergleich

Resümee

Die dargestellten Verfahren sind eine notwendige Voraussetzung für eine personalisierte Krebstherapie. Obwohl hier schwerpunktmäßig Brustkrebs, Lungenkrebs, Dickdarntumoren und Melanome behandelt wurden, lassen sich die Untersuchungsverfahren auch auf andere Krebsarten (Karzinome) übertragen.

Unter rein gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ist eine mit Hilfe solcher Verfahren durchgeführte gezielte Therapie wesentlich kosteneffizienter als eine ungezielte Chemotherapie. Aus dem Blickwinkel der Betroffenen ersparen die Austestungen ihnen nutzlose und belastende Therapien und schützen sie damit vor möglichen gravierenden Spätfolgen der Behandlung.

Autoren:

Prof. Dr. Hans Bojar
Zentrum für Molekulare Onkologie und Molekularpathologie (ZMOMP) Düsseldorf/Trier
Hans-Günther-Sohl-Str. 12, 40235 Düsseldorf
Tel.: 0211-913 12 200, E-Mail: info@prof-bojar.de
www.prof-bojar.de

Prof. Dr. Veit Krenn
Zentrum für Molekulare Onkologie und Molekularpathologie (ZMOMP) Düsseldorf/Trier
Hans-Günther-Sohl-Str. 12, 40235 Düsseldorf
Tel.: 0211-913 12 220, E-Mail: krenn@zmomp.de
www.zmomp.de

Prof. Dr. Christopher Poremba
Zentrum für Molekulare Onkologie und Molekularpathologie (ZMOMP) Düsseldorf/Trier
Hans-Günther-Sohl-Str. 12, 40235 Düsseldorf
Tel.: 0211-913 12 220, E-Mail: poremba@zmomp.de
www.zmomp.de

Literatur

- | | |
|---|--|
| <p>[1] Siegmund-Schultze, Nicola: Personalisierte Medizin in der Onkologie: Fortschritt oder falsches Versprechen? Dtsch Arztebl 2011; 108(37)</p> <p>[2] M. J. Piccart et al.: Long-term Toxic Effects of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Annals of Oncology 2011;22(9):1939-1947</p> <p>[3] siehe: Gentest am Klinikum rechts der Isar kann Brustkrebs-Patientinnen unnötige Chemotherapie ersparen. In: Journal Onkologie, online: www.journalonko.de, 17.11.2011</p> <p>[4] van't Veer LJ et al. Nature 2002 ; 415 : 530 – 6.</p> <p>[5] Bojar et al. ASCO 2011, Chicago</p> | <p>[6] Bojar et al. Breast Cancer Symposium 2011, San Francisco.</p> <p>[7] J. Cuzick et al: J Clin Oncol 29,(2011) Published Ahead of Print on October 11</p> <p>[8] Poremba et al., Clin Cancer Res; 13(2); 488-97 (2007)</p> <p>[9] M. Filipits et al.; Clin Cancer Res; 17(18); 6012–20 (2011)</p> <p>[10] www.adjuvantonline.com</p> <p>[11] Bojar et al.; Eur J Med Res. 2009 Sep 28; 14(10):426-32.</p> <p>[12] Bojar et al., Eur J Med Res. 2009 Aug 12;14(8):359-63.</p> |
|---|--|