

# Personalisierte Krebstherapie

## (Teil 2)

F. Lordick<sup>1</sup>, A. Dietz<sup>2</sup>, S. Briest<sup>3</sup>,  
R.-D. Kortmann<sup>4</sup>, Chr. Wittekind<sup>5</sup>

### Zusammenfassung

Im Folgenden wird dargestellt, welche Rolle das Immunsystem für die Ausbreitung und Kontrolle einer Krebserkrankung spielt. Die Onkologie entwickelt derzeit Instrumente, individuelle immunogene Tumoreigenschaften zu adressieren und das Immunsystem in der Weise zu beeinflussen und stimulieren, dass dadurch eine Kontrolle über die Krebserkrankung durch das körpereigene Immunsystem erreicht werden kann. Erfolge mit dieser Strategie wurden bei mehreren Krebsarten berichtet; am beeindruckendsten sind bislang die Behandlungserfolge beim bösartigen „schwarzen Hautkrebs“, dem malignen Melanom.

Nachfolgend wird dargestellt, wie auch die nicht-medikamentösen Therapieverfahren (Chirurgie und Strahlentherapie) Teil der personalisierten Medizin sind. Anhand des Mammakarzinoms wird aufgezeigt, wie sich die personalisierte Medizin auf den interdisziplinären und multimodalen Behandlungsansatz auswirkt.

### Immunkontrolle

Das menschliche Immunsystem entwickelt gegen Fremdgewebe eine Immunität. Auch Tumorerkrankungen unterliegen potenziell einer immunogenen Kontrolle. Im Falle einer „erfolgreichen“ Tumorentstehung und -ausbreitung entzieht sich die Krebserkrankung der Immunkontrolle auf unterschiedliche Art und Weise. Durch eine gezielte Stimula-

tion des Immunsystems an bestimmten Kontrollpunkten kann es aber gelingen, das Immunsystem neu gegen die Tumorerkrankung auszurichten und eine körpereigene Immunreaktion gegen die Krebserkrankung zu initiieren (Lesterhuis WJ. 2011; Topalian SL. 2011).

Voraussetzung für eine gezielte Immuntherapie ist, dass die Krebserkrankung spezifische immunogene erkennbare Oberflächenmerkmale ausprägt. Auch hier wird das Prinzip der individuellen Tumorausprägung im Rahmen der personalisierten Medizin angewandt. Durch die Gabe und Bindung eines therapeutisch gegebenen Antikörpers werden immunogene Prozesse aktiviert, die in der Zerstörung von Tumorzellen und Zellverbänden durch das Immunsystem resultieren. Zu den Mechanismen zählen vor allem die **Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC)** sowie die **Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC)**. Als sehr effizient erwiesen sich aktuelle pharmakologische Wirkstoffentwicklungen, bei denen mittels industriell gefertigter Antikörper-Toxin-Konjugate Zellgifte direkt in Tumorzellen eingebracht werden und dort spezifisch und ohne relevante Nebenwirkungen an gesunden Körperzellen anti-tumoral wirksam werden können (Verma S. 2012)

Damit **zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen** gegen Tumorerkrankungen wirksam werden können, bedarf es einer komplexen Interaktion mit **Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen**. Diese Interaktion ist zahlreichen Regulationsmechanismen unterworfen. In jüngster Zeit gelang es, durch Hemmung des zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens-4 (CTLA-4) durch den monoklonalen Antikörper Ipilimumab und andere immun-stimulierende Mechanismen eine Aktivierung des zellulären Immunsystems herzustellen. Daraus resultiert, dass fortgeschrittene Krebserkrankungen, unter anderem Maligne Melanome, durch das Immunsystem zurückgedrängt und das Überleben der Betroffenen verlängert werden kann. (Hodi FS 2010; Lipsen EJ 2013).

Besondere Hoffnungen liegen auf der Generierung spezifischer antitumoral wirksamer T-Zellen durch Inkubation autolog (körpereigen) gewonnener dendritischer Zellen mit Tumorproteinen und -peptiden ex vivo. Die Rückführung dieser immunogen stimulierten dendritischen Zellen kann die körpereigenen T-Zellen gegen die Tumorerkrankung ausrichten (Topalian SL 2011). Diese Behandlungen sind aktuell Gegenstand der Forschung. Am Universitären Krebszentrum Leipzig führen wir Tumorstimulationen (Impfungen) mit aktivierten körpereigenen dendritischen Zellen im Rahmen klinischer Studien unter anderem beim Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) durch.

### Personalisierte Planung der chirurgischen Behandlung

Auch die operative Therapie beinhaltet trotz aller Notwendigkeit der Systematisierung chirurgischer Eingriffe einen immanenten personalisierten Ansatz, der aus der individuellen Anatomie und Tumorausbreitung jedes einzelnen Patienten resultiert und auch andere Faktoren (zum Beispiel Begleiterkrankungen) berücksichtigt. Dies macht – bei aller Notwendigkeit einer ausreichenden Radikalität – eine genau auf das Individuum abgestimmte operative Vorgehensweise notwendig. Im Kontext mit den anderen therapeutischen Disziplinen, namentlich der Radioonkologie und der Internistischen Onkologie, führte die konsequente Anwendung eines solchen Konzepts zur Umgestaltung der Handlungsweisen des onkologischen Chirurgen. Das Universitätsklinikum Leipzig verfolgt seit einigen Jahren einen Ansatz, der die Planung und Konzeptarbeit eines personalisierten Behandlungspfades auf Basis Patienten-spezifischer Modelle in der Tumorchirurgie ermöglicht. Dies wurde exemplarisch im Bereich der Kopf-Hals-Onkologie erarbeitet. Der Vorgang der radikalen kurativen Tumorsektion wird dabei bewusst als ein (wesentlicher) Prozessschritt im gesamten Behandlungskonzept eines individuellen Patienten definiert. Die Eckpunkte des Prozesses stellen die höchst sorgsame morpho-

<sup>1</sup> Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL), Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>3</sup> Universitätsfrauenklinik – Brustzentrum, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>4</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>5</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

logische Aufarbeitung des Falles mittels Schnittbilddiagnostik, funktioneller Bildgebung (PET-CT oder PET-MRT) und Endoskopie dar sowie die Zuordnung histopathologischer Befunde zur individuellen Anatomie des Patienten. Der individuelle „Fall“ wird im interdisziplinären Tumorboard visualisiert, wo die Planung der Tumorresektion sowie die Vor- oder Nachbehandlung in Form (neo-) adjuvanter Chemo- und/oder Radiotherapie sowie die Risiko-adaptierte Tumornachsorge vorgenommen wird. Als entscheidend erwies sich, dass Befunde aus der Panendoskopie mit Biopsie, die im OP als erster diagnostischer Schritt unter Zuhilfenahme optischer und manuell taktiler Information (manuelles Austasten der Tumorgrenzen) generiert werden, nicht nur vom Chirurgen erfasst, sondern auch den anderen Disziplinen vermittelt werden. Weiterhin werden heutzutage neben der Panendoskopie und Bildgebung eine Reihe histopathologischer und molekularbiologischer Informationen generiert, die in die Therapieentscheidung eingeschlossen werden (Dietz A. 2010). Aus diesem Grunde lag es nahe, die Informationen digital zu akquirieren und als umfassendes Patientenmodell für das interdisziplinäre Tumorboard aufzubereiten. Hierfür wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Visualisierung (VIS) der Universität Magdeburg und der Firma Dornheim ein sogenannter Tumortherapiemanager (Software) entwickelt, der alle Informationen sinnvoll in Darstellung bringt. Dieses technologisch deutlich erweiterte Tumorboard wird **„Treatment Planning Unit“ (TPU)** genannt. Die TPU wurde im Leipziger **Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS)** entwickelt und in den Tumorboard-Besprechungsraum am Universitätsklinikum Leipzig installiert. Im Rahmen der Entwicklung schonenderer chirurgischer Zugangswege ist auch die bisherige Strahlentherapie aufgrund der häufigen Spättoxizität mit einhergehenden Schluckstörungen bei Bestrahlung der Rachenmuskulatur (Pharynx-Konstriktoren) in die Kritik geraten. Die Rede ist von „persona-

lisierten“ Nachbestrahlungskonzepten, die die Konturierungsmöglichkeiten der Intensitäts-modulierten Radiotherapie (IMRT) weiter ausnutzen sollen (Quon H. 2011).

### **Personalisierte Bestrahlungsplanung**

Neben anatomischen Informationen bestimmen genetische Faktoren, die über die oben beschriebene Signaltransduktion ermittelt werden, aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Radioresistenz und damit das Rückfallrisiko maligner Tumoren. Diese Faktoren spielen bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen und bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie bei Tumoren des Zentralnervensystems eine relevante Rolle (Loriot Y. 2010; Patties I. 2013; Stegemann H. 2013; Zhang M. 2011). Die Interaktion zwischen Radiotherapie und Inhibitoren der Signaltransduktion können möglicherweise ein neues therapeutisches Fenster eröffnen mit einer personalisierten Anwendung der Strahlentherapie, möglicherweise auch unter Berücksichtigung modifizierter Dosisverschreibungen und Auswahl von Zielvolumina.

### **Personalisierte Therapie am Beispiel des Mammakarzinoms**

Die Detektion intrazellulärer Signalkaskaden, Klassifizierung von Tumoren anhand ihrer Genexpressionsmuster und die Einführung neuer Wirkstoffe in die systemische Therapie haben Auswirkungen auf die Planung der operativen Therapie, die nach wie vor ein integraler Bestandteil der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms ist. Während die operative Entfernung des Mammakarzinoms noch bis vor 20 Jahren fast immer der erste Schritt in der multimodalen Therapie war, hat sich die Therapiesequenz seither geändert. Grund dafür sind Erkenntnisse, die aus einer Vielzahl von Studien gewonnen wurden, die untersucht haben, ob die Änderung der Abfolge von Operation und Chemotherapie vorteilhaft für die Patientinnen ist. Ausgangspunkt für die Einführung der neoadjuvanter (auch: primären oder präoperativen) Chemotherapie

in die Behandlung des Mammakarzinoms waren die Erfolge der adjuvanter Chemotherapie und der Einsatz der präoperativen medikamentösen Behandlung bei Patientinnen, die aufgrund einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung primär nicht operabel waren. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben sind unabhängig von der Tatsache, ob ein und dieselbe Chemotherapie vor oder nach der Operation appliziert werden (Mauri D. 2005). Zunächst wurde bewiesen, dass für Patientinnen kein Nachteil entstand, wenn die Chemotherapie vor der Operation verabreicht wurde. Der neoadjuvanter Therapieansatz erwies sich der adjuvanter Therapie sogar in einigen Punkten als deutlich überlegen. Ein Vorteil der Chemotherapie vor der Operation liegt darin, dass es durch die Behandlung in den meisten Fällen zu einer Verkleinerung des Tumors kommt, so dass die Rate an brusterhaltenden Operationen bei Patientinnen, die sonst eine Mastektomie benötigt hätten, gesteigert werden kann. Die Auswertung zahlreicher Studien zeigte darüber hinaus, dass das Erreichen einer histopathologischen kompletten Remission ein unabhängiger günstiger Prognose-Faktor für Patientinnen ist. Stellvertretend sei an dieser Stelle die Arbeit von Untch et al. erwähnt, die in der TECHNO Studie die Kombination von Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel und Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2-überexprimierenden Mammakarzinom untersuchten. Patientinnen, bei denen nach neoadjuvanter Therapie weder im Bereich der Mamma noch im Bereich der Lymphknoten Anteile des zuvor diagnostizierten Tumors nachgewiesen wurden, hatten eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit residuellem Tumor (Untch M. 2011). Ein weiterer Vorteil der neoadjuvanter Chemotherapie besteht darin, dass neue Therapieansätze bezüglich ihrer Aktivität getestet werden können und zeitnah Erkenntnisse gewonnen werden. Anstatt wie in der adjuvanter Therapie mehrere Jahre warten zu müssen, um Informationen zu erhalten, ob

ein Medikament einen Einfluss auf das Überleben einer Patientin hat, können die Effekte der neoadjuvanten Behandlung zeitnah evaluiert werden. Die Untersuchung von während der Therapie durch wiederholte Gewebeentnahmen (zum Beispiel Stanzbiopsie) gewonnenen Proben erlaubt es, direkt die Auswirkungen auf den Tumor zu untersuchen. Darüber hinaus lassen sich Therapieeffekte durch die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren wie die Sonografie, die Mammografie oder das MRT verfolgen (Untch M. 2012). Primär auf eine Chemotherapie resistente Tumore lassen sich nach nur 2 Zyklen einer neoadjuvanten Therapie selektieren und gestatten potenziell die Umstellung auf eine wirksamere Medikation (Minckwitz G. 2008). Durch die Definition der intrinsischen Tumortypen (Luminal A/B, HER2, basal-like, Tabelle 3, Goldhirsch A. 2013) kann man das Ansprechen auf eine Chemotherapie

besser vorhersagen, als das früher der Fall war (Minckwitz G. 2011). Studien, die unter der Schirmherrschaft der German Breast Group (GBG) durchgeführt wurden, konnten belegen, dass junge Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen, HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen in besonderer Weise von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren (Minckwitz G. 2012). Die pathologische komplette Remission dient hierbei als Surrogatmarker für die Prognose der Patientinnen. Somit ist durch die neuen Erkenntnisse über die Biologie der Tumore eine Individualisierung der Behandlung möglich geworden, die sich sowohl in der medikamentösen Therapie als auch in der operativen Therapie des Mammakarzinoms niederschlägt.

### Folgerungen

Die in der personalisierten Krebsmedizin gewonnenen Kenntnisse haben Auswirkungen auf alle an der Krebs-

therapie beteiligten Fachdisziplinen. Nicht allein die Pharmakotherapie ist Gegenstand der personalisierten Medizin. Auch nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren und die gesamte multimodale Therapiestrategie erfahren maßgebliche Veränderungen. Mehr denn je ist deshalb ein eng verzahntes multidisziplinäres Arbeiten an Zentren, wie der Nationale Krebsplan sie fordert und vorsieht, ein wichtiger, ja notwendiger Bestandteil einer zeitgemäßen und erfolgreichen individuellen Krebsbehandlung.

Literatur beim Verfasser

Kontaktadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Florian Lordick  
 Direktor Universitäres Krebszentrum Leipzig  
 (UCCL)  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Liebigstraße 20, 04103 Leipzig  
 E-Mail: florian.lordick@medizin.uni-leipzig.de