Nachlese aus Madrid:

ESMO–«Präzisionsmedizin in der Krebsbehandlung»

Mit 19 809 Besuchern aus 134 Ländern übertraf der ESMO 2014 Kongress in Madrid die Besucherzahlen des Vorjahres um 31%. Über 62% der Besucher kamen aus Europa, wobei die grösste Delegation aus den USA kam mit fast 10%, gefolgt von über 7% der Besucher aus Frankreich, fast 7% aus Spanien, 6.2% aus UK, 5.3% aus Deutschland, 4.6% aus Italien, 3.9% aus der Schweiz, 3.6% aus China, 3.4% aus Japan und 3.1% aus Russland. Mit 460 eingeladenen Referenten, 1551 angenommenen Abstracts und 265 Stunden Programm war dieser Kongress wieder hochkarätig.

Liquid biopsy – ein verlässliches Verfahren zur Tumorcharakterisierung?

Liquid biopsy, ein nicht-invasives Verfahren zur molekularen Tumorcharakterisierung minimisiert die Risiken für den Patienten und verkürzt die Zeit der Probenentnahme. Sie stellt somit sehr gutes Untersuchungsverfahren für Arzt und Patient dar.

Dr. med. Jean-Yves Pierga, Paris, Frankreich, stellte zu diesem Thema Daten der Phase-II SHIVA Studie vor, die nachwiesen, dass zirkulierende Tumor DNA dieselben Mutationen exprimiert wie Gewebeproben von Metastasen. Darüber hinaus konnten de novo-Mutationen nachgewiesen werden. Die Mutationen aller 16 soliden Tumorproben der Patienten mit einer Vielzahl refraktärer Tumoren (einschliesslich Mamma-, Lungen- und Ovarialkarzinom) konnten auch in den Blutproben nachgewiesen werden. Die de-novo-Mutation wurde bei einem Patienten nachgewiesen, dessen Tumorbiopsie auf keine Mutation hinwies. Dr. Pierga merkte an, dass eine Probenanalyse zu verschiedenen Zeitpunkten ferner dazu beitragen könnte, den Krankheitsverlauf und / oder das Ansprechen auf die Behandlung zu kontrollieren.

Auch mittels Next-Generation Sequenzierung zellfreier Tumor-DNA (cfDNA) kann das Ansprechen und der Verlauf einer zielgerichteten Therapie verfolgt werden, wie **Dr. med. Jean-Sebastien Frenel**, St Herblain, Frankreich, darlegte. So wurden bei 135 Plasmaproben von 24 Patienten mit einer Vielzahl an Genmutationen und Tumorarten infolge der Behandlung dynamische Variationen der Allelfrequenz (AF) beobachtet. Die Senkung der AF der cfDNA Mutationen während der Behandlung war im Vergleich zu einem Anstieg mit einem deutlich längeren Zeitintervall bis zur Progression assoziiert (111 Tage bei Senkung der AF vs. 53 Tage bei Anstieg der AF; $p = 0{,}0169$).

Wird die Präzisionsmedizin erwachsen?

Rasche Fortschritte in der Genomtechnologie und besonders die hohe Durchsatzleistung sind die treibenden Kräfte in der Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin. Möglicherweise wird die Genomsequenzierung bald zur Routine in der klinischen Praxis gehören.

Präzisionsmedizin stellt den Patienten in den Mittelpunkt der Behandlung

Innerhalb der Medizin wird die Onkologie sicher am stärksten von den Auswirkungen der Präzisionsmedizin betroffen sein, die die Krebsbehandlung in den kommenden Jahrzehnten verändern wird. Die Möglichkeiten der Präzisionsmedizin für die Onkologie wurden erstmals mit HER2 deutlich (1), als dieser als prognostischer Biomarker bei Brustkrebs identifiziert wurde und anschliessend HER2-spezifische monoklonale Antikörper zur Behandlung entwickelt wurden. Diesen Antikörpern folgten eine Reihe von Tyrosinkinase-Inhibitoren, einschliesslich Imatinib für Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämia (1) und Gefitinib und Erlotinib für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und spezifischen aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Heute dient die Genomsequenzierung der Identifizierung von Genen mit zentraler Bedeutung für die Tumorbiologie. Bereits in klinischen Studien als auch in der klinischen Praxis angewendet, führte dies zur Identifizierung des EML4-ALK-Fusionsgens bei NSCLC und der Therapie mit Crizotinib.

Während die Präzisionsmedizin das Potenzial hat, alle Aspekte der Behandlung neu zu definieren, weist sie doch Einschränkungen auf. Nicht alle molekularen Veränderungen sind prädiktiv für ein Ansprechen auf eine spezielle zielgerichtete Behandlung und nicht alle sind medikamentös therapierbar, liess **Prof. Dr. med. Charles Swanton**, London, UK wissen; Verursacher von Tumorwachstum können sich während der Tumorentwicklung und -behandlung verändern. Die Notwendigkeit wiederholter Tumorprobenentnahme zur Überwachung dieser Effekte eröffnete den Weg für die Liquid

biopsy, sagte **Prof. Dr. med. Andrew Hughes**, Macclesfield, UK. Er stellte auch die Entwicklung neuer klinischer Studiendesigns, wie zum Beispiel den sogenannten basket designs zur Untersuchung zielgerichteter Wirkstoffe in kleineren Patientengruppen, vor.

Dr. med. Johann de Bono, Sutton, UK, Vorsitzender des ESMO 2014 Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses, fügte an „Die Präsentationen zeigen, wie ambitioniert aber auch vielversprechend das Projekt der Präzisionsmedizin ist."

Gründe, die den verstärkten Einsatz der Präzisionsmedizin verzögern könnten, sind die Kosten der molekularen Sequenzierung, die Validierung spezifischer Biomarker, die Verfügbarkeit entsprechender zielgerichteter Medikamente, Zugang zu klinischen Studien und der Umgang mit Patientenerwartungen. Medizinische Fachkräfte müssen den wachsenden Herausforderungen bei der Analyse der molekularen Daten und der Komplexität bei der Unterrichtung von Patienten sowohl über die verschiedenen klinischen Studien als auch die anschliessende Zuteilung zum vielversprechendsten Studienprotokoll gewachsen sein.

Präzisionsmedizin basiert auf dem Prinzip, dass eine detaillierte molekulare Charakterisierung des Tumors und seiner Mikroumgebung massgeschneiderte Therapien ermöglicht, die den Krankheitsverlauf verbessern und die Toxizität verringern. Jedoch gilt es noch zahlreiche Herausforderungen zu meistern bevor die personalisierte Krebstherapie zum Einsatz kommen kann. Hierzu gehören Tumorheterogenität und molekulare Veränderung, Kosten und potenzielle Morbidität von Biopsien, Mangel an wirksamen Medikamenten gegen die meisten Genomveränderungen, technische Grenzen der molekularen Tests sowie Kostenrückerstattung und regulatorische Hürden. Erfolge und Einschränkungen der personalisierten Krebstherapie müssen gegen realistische Erwartungen abgewogen werden, denn verlängerte Überlebenszeiten sind nur für einen Teil der Patienten möglich.

Prostatakrebs: Stellenwert der Immuntherapie

Prostatakrebs ist weltweit die sechsthäufigste Todesursache durch eine Krebserkrankung (2) und die zweithäufigste Todesursache infolge von Krebs beim Mann (3). Rund 80% der Patienten überleben mindestens die folgenden fünf Jahre nach Diagnosestellung (3). Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) hingegen ist die mediane Überlebenszeit kürzer (4).

Neuartige Immuntherapien bringen neue Hoffnung für Patienten mit metastasierten und schwierig zu behandelnden Tumoren. Die Erforschung der Immuntherapie bei Prostatakrebs schreitet schnell voran und zeigt in den letzten Jahren mehrere sehr gute Erfolge und neue Behandlungsverfahren für späte Krankheitsstufen.

Vakzinen

Über Jahrzehnte führte die Entwicklung von Impfstoffen gegen Krebs zu enttäuschenden Ergebnissen. Fortschritte in der Impfstofftechnologie und Molekularbiologie wendeten hingegen das Blatt.

2010 erhielt der Impfstoff Sipuleucel-T die FDA-Zulassung und wurde damit zur ersten therapeutischen Krebsvakzine (5). Sie ist derzeit für asymptomatisches oder minimal symptomatisches metastatisches CRPC zugelassen. Bei Sipuleucel-T handelt es sich um aktivierte Antigen-präsentierende Zellen, die mit dem Prostataantigen saure Phosphatase, einem Molekül, das auf den meisten Prostatakrebstumorzellen zu finden ist, beladen. Der Impfstoff aktiviert das Immunsystem, um Tumoren zu bekämpfen und eine starke Immunantwort gegen Krebszellen zu erreichen, was zu einer verbesserten Überlebensrate führt. In der IMPACT-III-Studie zeigte Sipuleucel-T im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4.1 Monaten (25.8 vs. 21.7 Monate) (6).

Ein weiterer Impfstoff, Prostvac-VF, befindet sich derzeit nach vielversprechenden Phase-II Ergebnissen im letzten Jahr in der Phase-III Entwicklung. Diese zeigten bei metastasiertem CRPC verlängerte Überlebenszeiten von mehr als 8 Monaten im Vergleich zu den Kontrollengruppen (7).

Checkpoint-Inhibitoren

Das Immunsystem bietet Onkologen viele mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Der Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab, der den CTLA-4-Rezeptor blockiert, nimmt hier in der Krebsimmuntherapie eine Spitzenposition ein. Die induzierte Abschwächung der T-Zell-Immunantwort führt zur Zellaktivierung, Proliferation und Tumorinfiltration und kann zum Tod von Tumorzellen führen.

Im September letzten Jahres wurde berichtet, dass Ipilimumab in einer Phase-III Studie bei vorbehandelten CRPC das Überleben im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verbessern konnte (8). Das Medikament ist derzeit noch bei Patienten mit weniger fortgeschrittenem Prostatakrebs in Untersuchung. Ferner wird es in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie erprobt. Frühe klinische Studien haben gezeigt, dass die Aktivität von CTLA-4-Hemmern verstärkt werden kann, wenn diese mit Impfstoffen verabreicht werden. Um Kombinationstherapien optimal nutzen zu können, ist es von entscheidender Bedeutung, die optimalen Kombinationen und Abfolgen der systemischen Therapie zu bestimmen.

Eine neue Ära für hämatologische maligne Erkrankungen?

Die Chemotherapie stellt traditionell das Rückgrat der Behandlung hämatologischer maligner Erkrankungen dar, es besteht jedoch Bedarf an neuen Ansätzen zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs.

B-Zell-Rezeptor-Kinase-Inhibitoren zeigen eindrucksvolle Erfolge bei vorbehandelten Patienten mit B-Zell-Lymphom (BCL), so **Dr. med. Ingo Ringshausen**, München, Deutschland. Allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb eines Jahres einen Rückfall. Vermutlich ist der Therapienutzen in der Erstlinientherapie grösser, wobei eine Monotherapie sehr unwahrscheinlich zu einer Heilung eines low-grade-Lymphoms führt. Die nächsten Schritte zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs liegen in der Identifizierung der wirksamsten Medikamenten-Kombinationen und der molekularen Prozesse, die zu Wirkstoffresistenzen führen.

Dynamisches BH3 Profiling kann als personalisierter Funktionstest die Patientenantwort auf konventionelle Chemotherapie oder BCL-2-Hemmung vorhersagen, so **Dr. med. Anthony Letai**, Boston, USA. BH3 Profiling misst den Grad der Apoptoseaktivierung der Zelle und kann so vorhersagen, ob die Krebszellen eines Patienten auf einen bestimmten Wirkstoff ansprechen werden.

Ex-vivo-Tests zur Sensitivitätsprüfung bestimmter Subgruppen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen könnten ein Mittel sein, den grossen molekularen Kenntnisschatz zu genetischen Veränderungen bei Lymphomen in die Klinik zu übertragen, kommentierte **Dr. med. Thorsten Zenz**, Heidelberg, Deutschland. Bereits vorhandene Empfindlichkeitsdaten von Zelllinien (Cancer Cell Line Encyclopaedia) können konsultiert werden, um molekular bestimmtes Handeln zu untersuchen.

CDK-Inhibitoren zur Behandlung chronischer lymphatischer Leukämie zeigen grosses therapeutisches Potential, so **Dr. med. Paolo Ghia**, Mailand, Italien. Selektive CDK Hemmung kann zu Apoptose führen unabhängig von TP53, der Hauptursache für refraktäre Erkrankungen. Eine Reihe neuer CDK Wirkstoffe, die besonders im Fall rezidivierender Erkrankungen Hoffnung aufkommen lassen, sind bereits in klinischer Erprobung.

Zum Abschluss erinnerte **Dr. med. Glaube Davies**, Sutton, UK, daran, dass selbst wenn ein Wirkstoff bekannt ist, nicht garantiert werden kann, dass der Patient auf die Therapie auch anspricht. Dies unterstreicht den Bedarf an besseren Biomarkern, um die Behandlung effektiver zu gestalten. Mit der inzwischen grösseren Anzahl an zur Verfügung stehenden Medikamenten ist es wichtig, gerade dieses Ziel anzugehen.

Zielgerichtete Therapie – ein neues Spektrum an Toxizitäten

Es bestand die Hoffnung, mit zielgerichteten Therapien Tumoren mit minimaler Toxizität behandeln zu können. Jedoch verursachen monoklonale Antikörper, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) und mTOR Inhibitoren unerwünschte Ereignisse, die in der Regel sehr verschieden von denen der herkömmlichen Chemotherapie sind und die in den meisten Fällen ebenso häufig auftreten.

Generell führt die Therapie einer Tumor-Signalkaskade zur Therapie derselben Signalkaskade in gesundem Gewebe. Im Falle von Immuntherapien wird normales Gewebe als „unbeteiligtes Gewebe" durch die Überaktivierung des Immunsystems mit einbezogen. Kardiotoxizität verursacht durch gezielte Wirkstofftherapie ist häufig auf Myozyten Dysfunktion ohne Zelltod zurückzuführen, erklärte **Dr. med. Lillian Siu**, Toronto, Kanada. Diese Effekte sind nicht kumulativ und in der Regel reversibel. Häufig auftretende kardiale Nebenwirkungen sind: Herzinsuffizienz, immunvermittelte und autoimmune Myokarditis und Verlängerung des QTc-Intervalls.

Erhöhte Sensibilisierung der Onkologen gegenüber möglicher infolge von Krebsbehandlungen auftretender Komplikationen können deren Erkennung und Behandlung verbessern. Die Haut ist infolge vieler zielgerichteter Therapien von toxischen Nebenwirkungen betroffen und die Nebenwirkungen reichen von milden und überschaubaren Auswirkungen bis hin zu schwerwiegenden Ereignissen, wie BRAF-Inhibitor-assoziierten Hauttumoren, erläuterte **Dr. med. Caroline Robert**, Villejuif, Frankreich. Informationen für und Weiterbildung von Ärzten und Patienten sollten dazu beitragen, die Schwere dieser Nebenwirkungen zu verringern und ihre Auswirkungen zu begrenzen.

An Brustkrebs erkrankte Frauen, die mit Aromatase-Inhibitoren behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko skelettaler Nebenwirkungen, einschliesslich Knochenverlust und Gelenkschmerzen, sagte **Dr. med. Ignacio Tusquets**, Barcelona, Spanien. Biomarker, wie z.B. Mutationen von Genen, die für Faktoren des Östrogen- und des Vitamin-D-Stoffwechsels kodieren, können bei der Risikoabschätzung und der Therapieentscheidung hilfreich sein. Magen-Darm-Toxizitäten, die in klinischen Studien eine der Hauptursachen für Morbidität und in einigen Fällen für Mortalität sind, treten bei neuen Klassen von Krebstherapeutika immer häufiger auf, warnte **Dr. med. Jervoise Andrejew**, London, UK. Er vermutet, dass eine fachübergreifende Beurteilung, vernünftige Anwendung unterstützender Medikamente und gezielte Ernährungstherapie den Krankheitsverlauf verändern kann, Gleichzeitig stellt dies eine effektive Nutzung der Ressourcen im Gesundheitswesen dar.

Mit Weiterbildung, engmaschiger Überwachung und Frühintervention können schwere Toxizitäten in den Griff bekommen werden.

Dr. Heidrun Ding

Quelle: Congress Daily Newspaper, ESMO 2014, Madrid

Literatur:

1. Ciardiello F, et al. Ann Oncol 2014;25:1673–8
2. Jemal A, et al. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90
3. http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/mortality/cancerdeaths. accessed September 2014
4. Heidenreich A, et al. Eur Urol 2013;64:260–5
5. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210215.htm
6. Kantoff PW, et al. N Engl J Med 2010;363:411–22
7. Kantoff PW, et al. J Clin Oncol 2010;28:1099–105
8. Gerritsen WR, et al. Eur J Cancer 2013;49(Suppl 2):Abstract 285