

Biologisch stratifizierte medikamentöse Tumorthérapien

Prof. Dr. Martin Schuler, Innere Klinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen und Abteilung Thorakale Onkologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Essen

Ergebnisse einer Vielzahl methodisch hochwertiger, klinischer Studien liegen heutzutage als Entscheidungshilfe für die häufigsten Behandlungssituationen in der Onkologie vor. Die Antizipation des Behandlungserfolgs für den einzelnen Patienten ist dennoch sehr ungenau. In den vergangenen zehn Jahren wurden jedoch mehrere Biomarker etabliert, mit denen eine zielgerichtete medikamentöse Tumorthérapie und eine verbesserte Prädiktion möglich ist.

Bei Therapien mit palliativer Intention ist die individuelle Abwägung von Nutzen, Risiken und Toxizitäten der Behandlung von großer Bedeutung. Bei kurativen Behandlungskonzepten sollten Übertherapien mit dem Risiko für belastende akute, chronische und verzögert auftretende Toxizitäten vermieden werden. Zudem werden ökonomische Aspekte immer wichtiger, sodass hochpreisige Medikamente jene Patienten erhalten sollten, die mit höherer Wahrscheinlichkeit davon profitieren können. Deshalb wurde in den vergangenen zehn Jahren der Entwicklung und Einführung möglichst objektiver und reproduzierbarer Parameter für die Therapieentscheidungen eine große Bedeutung beigemessen. Von besonderem

Interesse waren dabei sogenannte Biomarker, die auf einen biologischen Zustand hinweisen, der den Verlauf einer Erkrankung oder Therapie beeinflussen kann.

Prognostische und prädiktive Parameter

Biomarker können im Tumorgewebe als prognostische Parameter für den Krankheitsverlauf unabhängig von einer Therapie oder als prädiktive Parameter für die Wirkung einer definierten Behandlung bestimmt werden. Praxisrelevante Beispiele für Biomarker des Tumorgewebes mit prognostischem Charakter, die in der letzten Dekade etabliert wurden, sind die HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-Amplifikation beim Mammakarzinom sowie die BRAF (v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1)-Mutation beim kolorektalen Karzinom, die jeweils mit einer ungünstigen Krankheitsbiologie assoziiert sind [z.B. 1] (Tabelle 1). Gleichzeitig ist die HER2-Amplifikation ein positiv prädiktiver Biomarker für die klinische Wirksamkeit einer Anti-HER2-Thérapie mit Trastuzumab und Lapatinib bei Mammakarzinompatientinnen bzw. mit Trastuzumab bei Patienten mit Magenkarzinom. Dies verdeutlicht, dass eine scharfe Trennung prognostischer und prädiktiver Biomarker nicht immer möglich ist. Ein weiterer positiv prädiktiver Biomarker ist der Nachweis aktivierender, somatischer Mutationen des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bei Adenokarzinomen der Lunge. Diese Mutationen sind mit einer hohen Wirkungswahrscheinlichkeit der Therapie mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) Gefitinib und Erlotinib assoziiert [z.B. 2]. Wie retrospektive Untersuchungen ergaben, haben Patienten mit EGFR-mutiertem Lungenkarzinom zudem auch unter einer Chemotherapie eine günstigere Prognose als Patienten mit Tumoren ohne EGFR-Mutation. Somit hat auch dieser Biomarker sowohl prädiktiven als auch prognostischen Charakter. Entscheidend für die klinische Praxis ist jedoch der hohe prädiktive Wert einer EGFR-Mutation für eine objektive Remission sowie ein unter EGFR-TKI im Vergleich zur Standardchemotherapie verbessertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Ähnliches gilt für den Nachweis der Expression des ER (Estrogen Receptor) bei

Tumorentität/Parameter	Charakter des Parameters
malignes Melanom/ BRAF-Mutation	positiv prädiktiv für Vemurafenib-Thérapie
kolorektales Karzinom/ BRAF-Mutation	prognostisch
metastasiertes kolorektales Karzinom/ KRAS-Mutation	negativ prädiktiv für Anti-EGFR-Antikörpertherapie
Mammakarzinom/ •HER2-Amplifikation	prognostisch und positiv prädiktiv für Anti-HER2-Thérapie
•ER-Expression	prognostisch und positiv prädiktiv für antihormonelle Therapie
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom/ EGFR-Mutation	prognostisch und positiv prädiktiv für EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor-Thérapie
BRAF=v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; ER=Estrogen Receptor; HER2=Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KRAS=Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog	

Tabelle 1 ▶ Beispiele etablierter, praxisrelevanter Biomarker

Mammakarzinompatientinnen, den am längsten in der klinischen Onkologie etablierten positiv prädiktiven Biomarker. Patientinnen und Patienten mit ER-positivem Mammakarzinom profitieren sowohl in der adjuvanten Situation als auch bei metastasierter Erkrankung von einer antihormonellen Therapie, wie z.B. mit Tamoxifen, Aromatasehemmern oder GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga. Darüber hinaus haben Patientinnen mit ER-positiven Tumoren eine relativ günstigere Prognose, insbesondere wenn keine HER2-Amplifikation vorliegt.

Ein Beispiel für die Etablierung eines negativ prädiktiven Biomarkers in den vergangenen Jahren sind aktivierende, somatische Mutationen des Protoonkogens KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) bei etwa 40% der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom [z.B. 1]. Diese Patienten profitieren nicht von einer Anti-EGFR-Antikörpertherapie mit Cetuximab oder Panitumumab. Ein objektives Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem der beiden Antikörper wird jedoch nur bei etwa 20% der Patienten mit KRAS-Wildtyp beobachtet. Es gibt Hinweise, dass KRAS-Wildtyp-Tumoren zusätzliche onkogene Mutationen, wie z.B. der Gene NRAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog), PIK3CA (Phosphoinositide-3-Kinase, Catalytic, Alpha Polypeptide) und BRAF mit Prävalenzen von jeweils <10% aufweisen, die ebenfalls eine Resistenz gegenüber Anti-EGFR-Antikörpern vermitteln [3].

Zur optimalen Bestimmung von Biomarkern im Tumorgewebe wäre aufgrund der klonalen Evolution während des Verlaufs der Tumorerkrankung sowie unter dem Einfluss verschiedener Therapien vor jeder Therapieentscheidung eine erneute Tumorbiopsie zu fordern. Durch die damit verbundenen Patientenrisiken ist dies jedoch häufig nicht zu realisieren. Zudem stellt sich die Frage, ob die Biopsie eines Tumorherds bei multipel metastasierter Erkrankung für das biologische Profil ausreichend repräsentativ ist. In aktuellen Forschungsprojekten werden deshalb klinisch praktikable Surrogate, wie beispielsweise im Blut zirkulierende Tumorzellen, für Ihre Eignung als Biomarker untersucht.

Polymorphismen und bildgebende Verfahren

Weitere Biomarker sind Polymorphismen von Genen, die Enzyme für die Medikamentenmetabolisierung kodieren, oder erbliche DNS-Reparaturdefekte, die sowohl mit der Toxizität als auch der Wirkung bestimmter Medikamente korrelieren können. Bekannte Beispiele sind Polymorphismen der Gene DPYD (Dihydropyrimidine Dehydrogenase) und UGT1A1 (Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 1A1), die mit einer erhöhten Toxizität von Fluoropyrimidinen bzw. Irinotecan assoziiert sein können [4]. Polymorphismen des Gens CYP2D6 (Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6) korrelieren mit der

Wirkung einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen bei Mammakarzinompatientinnen. Patienten mit Lynch-Syndrom und Mikrosatelliten-instabilem kolorektalem Karzinom haben eine deutlich günstigere Prognose als Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom. Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen suggerieren, dass bei Patienten mit Lynch-Syndrom eine adjuvante Therapie mit 5-Fluorouracil einen nachteiligen Effekt haben kann.

Dynamische Biomarker, wie z.B. Tumormarker im Serum, die Kontrastmittelaufnahme und Perfusion von Tumorerden in Magnet-Resonanz-Tomographie- bzw. Sonographieuntersuchungen oder eine veränderte Aufnahme von Fluordesoxyglucose in der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie können frühzeitig auf die Wirkung oder das Versagen einer Behandlung hinweisen. Für solche mittels bildgebender Verfahren bestimmte Biomarker wurden in den vergangenen Jahren beispielhaft bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren oder Lebertumor Konzepten entwickelt und in klinischen Studien untersucht.

Fazit

In der vergangenen Dekade gab es einen großen Fortschritt bezüglich der praktischen Anwendung von Erkenntnissen aus der tumorbiologischen Grundlagenforschung zum Nutzen der Patienten. Mehrere der genannten Biomarker wurden in dieser Zeit in die breite klinische Anwendung überführt und haben gezeigt, dass der Biomarker-gestützte Einsatz medikamentöser Tumorthapien zielgerichteter erfolgen kann. Die Identifikation genetisch definierter Patientengruppen mit NSCLC und deren erfolgreiche Behandlung mit z.B. Crizotinib bei Nachweis einer ALK (Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase)-Translokation sowie der Erfolg einer Vemurafenib-Therapie bei Patienten mit malignem Melanom mit BRAF V600E-Mutation lassen hoffen, dass diese positive Entwicklung nachhaltig ist [z.B. 5]. Es ist jedoch auch zu bemerken, dass die Komplexität und Anforderungen an den behandelnden Onkologen durch die zunehmende biologische Differenzierung von Tumorentitäten deutlich steigen, sodass für die optimale Patientenbetreuung ein hochprofessionelles, interdisziplinäres Team benötigt wird. Bei aller Euphorie für das Konzept der biologisch stratifizierten Tumorthapie steht dabei weiterhin die ganzheitliche Betreuung des Patienten im Mittelpunkt. ■

Literatur

- [1] Kelley RK et al. (2011) J Natl Compr Canc Netw 9: 1293–1302
- [2] Tony S et al. (2009) N Engl J Med 361: 947–957
- [3] De Roock W et al. (2010) Lancet Oncol 11: 753–762
- [4] Bosch TM et al. (2006) Clin Pharmacokinet 45: 253–285
- [5] Chapman PB et al. (2011) N Engl J Med 364: 2507–2516