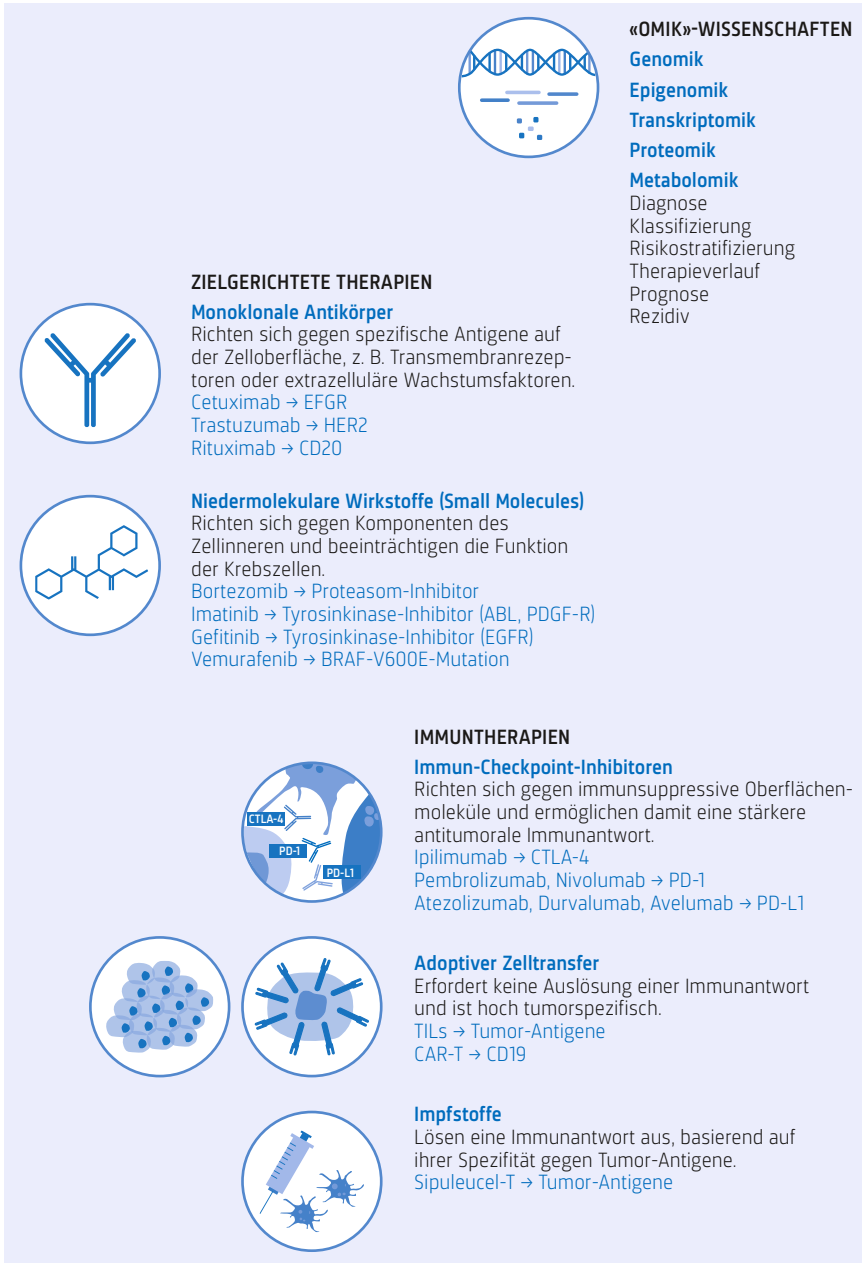


Kapitel 10

Personalisierte Medizin in der Onkologie

In der gegenwärtigen klinischen Onkologie lassen sich Personalisierte Medizin bzw. Präzisionsmedizin nur vor dem Hintergrund des rasanten Fortschritts in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung verstehen. Ein Meilenstein in der Geschichte der Krebsforschung war die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms, die im Jahr 2003 abgeschlossen wurde. Der nachfolgend mit der Entwicklung von Technologien der nächsten Generation verbundene Kostenrückgang bei der Gensequenzierung ebnete den Weg für populationsbasierte Sequenzierungsprojekte wie The Cancer Genome Atlas (TCGA) und das International Cancer Genome Consortium (ICGC). Und schliesslich gestattete die Entwicklung von Hochdurchsatztechniken eine detailliertere Analyse der molekularen Mechanismen, die der Krebsbiologie zugrunde liegen, dies im Rahmen der allgemein als Omics-Wissenschaften bezeichneten Fachgebiete (siehe Kap. 8). Dazu gehören die Untersuchung der Genomvarianten (Genomik), der epigenetischen Veränderungen (Epigenomik), der Genexpression (Transkriptomik), der Proteinexpression (Proteomik) sowie der niedermolekularen Wirkstoffe (Metabolomik). Diese Fortschritte ermöglichten es, therapeutisch nutzbare, für bestimmte Zellfunktionen wichtige Gene sowie Genmutationen zu identifizieren und relevante klinische Wirkmechanismen zu entwickeln.

Heute liefert ein solches molekulares Profiling wertvolle ergänzende Informationen zu herkömmlichen histologischen Untersuchungen und zur Anamnese und ermöglicht damit eine neue Klassifizierung, die zu spezifischeren Entscheidungen im Hinblick auf Diagnostik, Risikostratifizierung, Prognose und Therapieverlauf führt. Abb. 9 bietet eine Übersicht über die derzeit in Entwicklung befindlichen und angewandten personalisierten Ansätze in der Onkologie. Die auf individuelle genetische und molekulare Marker gestützte Präzisionsmedizin ist in der Onkologie bereits Realität und findet auf immer breiterer Ebene Eingang in die derzeitige klinische Praxis. Diese Entwicklung wird begünstigt durch die zunehmend schnellere Erfassung und Analyse von biologischen, epidemiologischen und klinischen Daten sowie von Informationen zur Lebensweise und von Erfahrungswerten, über die der Patient selbst Auskunft gibt.



«OMIK»-WISSENSCHAFTEN

- Genomik**
- Epigenomik**
- Transkriptomik**
- Proteomik**
- Metabolomik**

Diagnose
 Klassifizierung
 Risikostratifizierung
 Therapieverlauf
 Prognose
 Rezidiv

ZIELGERICHTETE THERAPIEN

Monoklonale Antikörper

Richten sich gegen spezifische Antigene auf der Zelloberfläche, z. B. Transmembranrezeptoren oder extrazelluläre Wachstumsfaktoren.

- Cetuximab → EFGR
- Trastuzumab → HER2
- Rituximab → CD20

Niedermolekulare Wirkstoffe (Small Molecules)

Richten sich gegen Komponenten des Zellinneren und beeinträchtigen die Funktion der Krebszellen.

- Bortezomib → Proteasom-Inhibitor
- Imatinib → Tyrosinkinase-Inhibitor (ABL, PDGF-R)
- Gefitinib → Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR)
- Vemurafenib → BRAF-V600E-Mutation

IMMUNOTHERAPIEN

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Richten sich gegen immunsuppressive Oberflächenmoleküle und ermöglichen damit eine stärkere antitumorale Immunantwort.

- Ipilimumab → CTLA-4
- Pembrolizumab, Nivolumab → PD-1
- Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab → PD-L1

Adoptiver Zelltransfer

Erfordert keine Auslösung einer Immunantwort und ist hoch tumorspezifisch.

- TILs → Tumor-Antigene
- CAR-T → CD19

Impfstoffe

Lösen eine Immunantwort aus, basierend auf ihrer Spezifität gegen Tumor-Antigene.

- Sipuleucel-T → Tumor-Antigene

Abbildung 9: Übersicht über die personalisierten Ansätze in der Onkologie.

10.1. Zielgerichtete Therapien

Die genetischen und molekularen Erkenntnisse über das Krebsgeschehen führen derzeit zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie: von einem allgemeinen hin zu einem auf das individuelle Krankheitsgeschehen zugeschnittenen Ansatz, der sich nach den jeweils spezifischen Mutationen oder Genexpressionsmustern richtet. Einer der ersten Ansätze auf dem Weg zur Personalisierten Medizin in der Onkologie war die Verwendung der Östrogen- und der Progesteron-Rezeptorexpression als prognostische und prädiktive Marker bei Brustkrebspatientinnen. Der sogenannte triple-negative Brustkrebs bildet eine Untergruppe, die durch die fehlende Expression des Östrogen- und des Progesteronrezeptors sowie des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) gekennzeichnet ist. Durch das Fehlen dieser Zielstrukturen sprechen solche Tumoren nicht auf Hormontherapien oder gegen HER2 gerichtete Therapien an und sind daher mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. BRCA-Mutationen, die insbesondere mit einem erhöhten Brust-, Ovarial- oder Prostatakrebsrisiko assoziiert sind, dienen als prädiktive Marker mit Auswirkung auf Überwachung und Behandlung. Ein weiteres Beispiel ist das Adenokarzinom der Lunge. Mit der klassischen Histopathologie liessen sich Lungenkarzinome lediglich in kleinzellige oder nicht-kleinzellige, squamöse oder Adenokarzinome einteilen. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie konnten spezifische, onkogenetisch relevante molekulare Veränderungen erkannt werden – unter anderem ALK-, ROS1- und RET-Translokationen, EGFR-, BRAF-, HER2- sowie andere Mutationen. Damit waren die Voraussetzungen für eine genauere molekulare Klassifizierung und Behandlungswahl geschaffen. Entsprechend wurden mittels Genom-Scanning bei 66 % der untersuchten malignen Melanome BRAF-Mutationen festgestellt, was zur Entwicklung zielgerichteter Therapien für diese Patienten führte.

Allerdings limitieren Resistenzentwicklungen infolge sekundärer somatischer Mutationen die Gesamtdauer des klinischen Wirkens, weshalb ein dringender Entwicklungsbedarf für innovative Behandlungsstrategien besteht. Wie diese und viele andere Forschungsergebnisse sich fortlaufend auf die Praxis der Onkologie niederschlagen, wird nachfolgend am Beispiel der Fortschritte bei den Immuntherapien in der Onkologie verdeutlicht.

10.2. Immuntherapien in der Onkologie

Ein alternativer Behandlungsansatz, der sich in den letzten Jahren immer stärker durchsetzt und im weiteren Sinne zu den personalisierten Therapien gehört, ist die Immuntherapie. Insbesondere hat die Bestimmung von «Immune Checkpoint»-Molekülen auf Immun- und/oder Krebszellen zur Entwicklung entsprechender Inhibitoren geführt, die die Immunantwort der einzelnen Patientin gegen einen wachsenden Tumor (re-)aktivieren sollen. Für diese Immune-Checkpoint-Inhibitoren, die in die Signalwege des CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4) oder des PD-1 (Programmed Death Protein 1) bzw. des PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) eingreifen, wurde in den letzten Jahren ein signifikanter Nutzen bei unterschiedlichen Krebsarten belegt. Allerdings weisen diese Therapien ein besonderes Toxizitätsprofil im Hinblick auf inflammatorische oder Autoimmunereignisse auf. Immunbezogene unerwünschte Ereignisse (immune-related Adverse Events, irAEs) aller Schweregrade wurden bei 60–85 % der mit CTLA-4-Inhibitor, 74–85 % der mit PD-1-Inhibitor, 57–60 % der mit PD-L1-Inhibitor und bei bis zu 95 % der mit einer Kombination dieser Wirkstoffe behandelten Patienten beobachtet. Obwohl diese irAEs in den meisten Fällen nur temporär auftreten und/oder mit Kortikosteroiden oder zusätzlichen Immunsuppressiva behandelt werden können, kann es in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Situationen und sogar Todesfällen kommen. Über spätmanifeste und langfristige oder gar bleibende irAEs weiss man derzeit noch wenig; hierzu sind langfristige Untersuchungen erforderlich. Derzeit werden neue Biomarker zur Personalisierung von Immuntherapien erforscht. Beispielsweise wurde die PD-L1-Expression als ein prädiktiver Marker für das Therapieansprechen und das Überleben bei Lungenkrebs identifiziert, wobei allerdings der prädiktive Wert bei einzelnen Krebsarten schwankt. Darüber zeigte sich, dass die Tumormutationslast bei verschiedenen Tumorarten mit dem klinischen Nutzen und dem Überleben korrelieren. Die Entwicklung unterstützender Versorgungsmaßnahmen zur Früherkennung und -behandlung oder gar zur Vorhersage und Prävention dieser unerwünschten Ereignisse wird derzeit in der Schweiz in klinischen Studien untersucht.

Ein zweiter personalisierter Ansatz der Krebsimmuntherapie ist der adoptive Zelltransfer (Adoptive Cell Transfer, ACT). Hier können zwei unterschiedliche Strategien eingesetzt werden. Bei der ersten Strategie, die derzeit in Lausanne als erstem Zentrum in der Schweiz geprüft wird, werden tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) aus einem Teilresektat des Tumors auf Basis ihrer Reaktivität gegen den Tumor ausgewählt, *ex vivo* angezüchtet und dem Patienten anschliessend reinfundiert. Mit solchen TIL-Therapien konnte bei bis zu 50 % der Patienten

ten mit metastasiertem Melanom eine objektive Regression erzielt werden. Die zweite Strategie basiert auf der gentechnischen Veränderung von T-Lymphozyten durch chimäre Antigenrezeptoren (CARs). Dabei werden normale T-Zellen durch den Einbau von CARs, die spezifische Tumorantigene erkennen, zu Zellen mit erhöhter antitumorale Aktivität «umprogrammiert». CARs lassen sich erzeugen, indem tumorantigenerkennende Antikörperfragmente an intrazelluläre Signalketten gekoppelt und anschliessend in die T-Zellen eingeschleust werden. Zwei autologe CAR-T-Zell-Therapeutika (Kymriah™ und Yescarta™) wurden vor kurzem von der FDA zur Behandlung von CD19-positiven B-Zell-Malignomen bei pädiatrischen bzw. erwachsenen Patienten zugelassen. Die Gesamtansprechraten betragen 83 % bei Kymriah™ und 72 % bei Yescarta™. Obwohl CARs bei der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen nachweislich von Nutzen waren, sind sie bei soliden Tumoren bislang nur eingeschränkt einsetzbar, hauptsächlich wegen fehlender tumorspezifischer Antigene sowie aufgrund der mit ihnen verbundenen Sicherheitsbedenken und der geringen Gewebepenetration.

Schliesslich gestatteten die Fortschritte auf dem Gebiet der Genomik und Transkriptomik eine genauere Charakterisierung der Krebszellen und ihres Mikromilieus. Die Identifizierung spezifischer Tumorantigene begünstigte die Entwicklung von Impfstoffen auf Basis der Präsentation dieser Antigene durch dendritische Zellen der Patienten. Nach einer *in vitro* erfolgenden Antigenbeladung und Ausreifung werden diese Zellen dem Patienten mit oder ohne stimulierte T-Zellen reinfundiert, um eine antitumorale Immunantwort auszulösen. Nach diesem Prinzip wurde Provenge™ (Sipuleucel-T) entwickelt, der erste therapeutische Krebsimpfstoff, der im Jahr 2010 von der FDA zugelassen wurde. Die beiden wichtigsten limitierenden Faktoren bei Krebsimpfstoffen sind allerdings eine generell geringe Antigenität der Zielantigene sowie eine hohe Tumorerheterogenität. Sequenzierungsansätze der nächsten Generation trugen zur Identifizierung neu entstehender spezifischer Tumor-«Neoantigene» bei, die als potenzielle therapeutische Zielstrukturen der Krebsimmuntherapie zunehmend von Interesse sind. In Zukunft wird durch die detaillierte Charakterisierung des patientenspezifischen Tumor-Neoantigen-Spektrums, in Verbindung mit einer algorithmusbasierten Vorhersage der Immunogenität solcher Neoantigene, ein genauer zugeschnittenes Krebsimpfstoffdesign möglich sein. Solche Ansätze sind auch Gegenstand derzeit laufender Schweizer Studien.

10.3. Neue Anwendungsbereiche der Personalisierten Medizin in der Onkologie

Mit den wissenschaftlichen Fortschritten bei der Charakterisierung der systemischen Faktoren, die den Verlauf der Krebsprogression und das Therapieansprechen beeinflussen, zeichnen sich immer mehr Determinanten ab, die bei der Personalisierten Medizin im Allgemeinen und bei der sogenannten Präzisionsonkologie im Besonderen zu berücksichtigen sind. In jüngerer Zeit haben beispielsweise mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen dem intestinalen Mikrobiom und der Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien belegt. Eine Mikrobiomanalyse vor einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren könnte somit Hinweise darauf geben, ob die Immunlage einer Patientin für eine günstige antitumorale Immunantwort förderlich ist. In enger Anlehnung an dieses Konzept wurde ausserdem nachgewiesen, dass Ernährungsgewohnheiten oder damit zusammenhängende Komorbidität wie Adipositas einen entscheidenden Einfluss auf die Regulierung des Ansprechens auf Krebsbehandlungen haben können. Später wurde belegt, dass Komorbidität und damit zusammenhängende Begleitmedikationen – z. B. Steroide oder Antibiotika – sich bei vielen Patientinnen auf die Wirksamkeit von Immuntherapien auswirken können. Darüber hinaus lieferten neue Studien grundlegende Erkenntnisse über die zeitliche und räumliche Entwicklung eines wachsenden Tumors und trugen damit zum Verständnis sowohl der inter- als auch der intraindividuellen Heterogenität und der Entwicklung von Therapieresistenzen bei. Um «stets der richtigen Person zum richtigen Zeitpunkt die richtige Behandlung» zukommen zu lassen, bedarf es daher unbedingt einer durchdachten Planung und einer sorgfältigen Evaluierung von Kombinationstherapien, ihrer Dosierung und ihres zeitlichen Ablaufs.

Angesichts all dieser Ansätze, die in die klinische Routineversorgung bereits einfließen, lässt sich erahnen, dass die Komplexität der Behandlungsentscheidungen weiter zunehmen wird. Es bedarf daher eines interdisziplinären und interprofessionellen Ansatzes, der Grundlagen- und klinische Forschung mit der Praxis verbindet. Mit Blick darauf wurden an Schweizer Krebszentren mehrere molekulare «Tumorboards» eingerichtet; ferner sollen Initiativen wie das Swiss Personalized Health Network die Entwicklung von Forschungsprojekten in dieser Richtung fördern. Durch die Komplexität und den hohen Individualisierungsgrad im Zusammenhang mit der personalisierten und der Präzisionsonkologie werden Patientenschulung und -kommunikation noch wichtiger. Beispielsweise kann das Verfahren zur Einholung der informierten Einwilligung mehr Aufmerksamkeit erfordern und darf sich nicht auf allgemeine Informationen stützen. Viele Kommunikationsprobleme weisen jedoch Ähnlichkeit mit

allgemeinen Kommunikationsproblemen in der Onkologie und Präzisionsmedizin auf (siehe auch Kap. 16). Gesundheitsfachpersonen müssen beim Überbringen schlechter Nachrichten Zuversicht vermitteln und sicherstellen, dass eine angemessene gemeinsame Entscheidung für oder gegen die entsprechenden Behandlungen getroffen werden kann.

Um das volle Potenzial der Personalisierten Medizin in der Onkologie auszuschöpfen, können als Leitprinzipien die «4 Ps» herangezogen sowie durch ein fünftes, onkologie-spezifisches **P** ergänzt werden:

- **Prädiktiv:** Feststellung des Erkrankungsrisikos, der Prognose oder des Ansprechens auf eine bestimmte Behandlung;
- **Personalisiert:** Abstimmung der Therapien auf die jeweiligen Risiken bzw. gesundheitlichen Voraussetzungen des einzelnen Patienten oder spezifischer Patientenpopulationen;
- **Präventiv:** Orientierung auf Gesundheit/Wohlbefinden; Prävention/Abmilderung der Krankheitsauswirkungen;
- **Partizipatorisch:** Einbeziehen von Patienten, Leistungserbringern sowie Kosten- und Entscheidungsträgern;
- **Psychokognitiv:** Berücksichtigung der den Patienten und seine Angehörigen betreffenden psychologischen, kognitiven, emotionalen und sozialen Aspekte.



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.samw.ch

Gestaltung

Howald Fosco Biberstein, Basel

Übersetzung

Apostroph, Bern

Umschlagbild

adobestock – joyt; istock – teekid

Deutsche und französische Version (pdf) auf samw.ch/grundlagen-personalisierte-medizin



Copyright: ©2019 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Dies ist eine Open-Access-Publikation, lizenziert unter «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Der Inhalt dieser Publikation darf uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle angemessen angegeben werden.

Zitiervorschlag:

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019)
Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (online): 2297-1807

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3265194>



SDGs: Die internationalen Nachhaltigkeitsziele der UNO

Mit dieser Publikation leistet die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften einen Beitrag zu SDG 3:
«Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → agenda 2030 →
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung