

Titel:

Frühe Response-Evaluation zur Vorhersage von Therapieresistenz bei Magenkarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs.

Das Magenkarzinom und die Adenomkarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AGÜ) stellen mit einer Inzidenz von 10-15/100.000 pro Jahr die fünft-häufigsten malignen Tumore in der Bundesrepublik Deutschland. Da eine Heilung häufig nicht möglich ist, steht es bei Männern an vierter, bei Frauen an fünfter Stelle der Krebstodesfälle. Die Behandlungsstrategien sind abhängig vom Stadium des Tumors: In frühen Stadien ohne Lymphknotenbefall wird eine Operation durchgeführt mit der eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 70-80% erreicht wird.

Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren, die jedoch noch potenziell resektabel sind (Stadium I-IV, N+), konnte in zwei prospektiven Phase III-Studien nachgewiesen werden, dass eine prä- bzw. perioperative Chemotherapie zu einer höheren Rate an Komplett (R0)-Resektionen und einer besseren 5-Jahresüberlebensrate führt (Cunningham et al. 2006) (Ychou et al. 2011). Trotz dieses positiven Ergebnisses sprechen ca. 30-50% der Patienten nicht auf die Therapie an und weisen eine sog. progressive oder stabile Erkrankung auf. Im Rahmen dieser Chemotherapie erhalten die Patienten präoperativ drei Zyklen 5-Fluoruracil, Cisplatin ggf. in Verbindung mit Epirubicin. Die Mehrzahl der Patienten kann die präoperative Chemotherapie zwar abschließen, es kommt jedoch in einer Vielzahl der Fälle zu gravierenden Nebenwirkungen: In 23,8% der Fälle zeigten sich in der Studie von Cunningham et al. Grad 3/4 Granulozytopenien, und in 4,3% der Fälle Grad 3/4 Stomatitiden. Die Toxizität der Chemotherapie zeigt sich auch nochmals in dem geringen Prozentsatz von <50% von Patienten, die den postoperativen Teil der Studie abschließen konnten (Cunningham et al. 2006).

Aufgrund dieser Daten wäre eine Reduktion der Chemotherapie-Nebenwirkungen durch frühzeitige Resistenzerkennung gefolgt von einer frühzeitigen operativen Intervention bzw., falls möglich, einer geeigneten Umstellung der Chemotherapie bei vorhersagbarer Resistenz essentiell. Eine optimierte und kalkulierte Zusammenstellung der Chemotherapie wäre auch für Patienten mit Metastasen äußerst wünschenswert, da sie keiner Operation mehr zugeführt werden können und ausschließlich auf den Erfolg der Chemotherapie angewiesen sind.

Das gegenwärtige Modell der Tumorentstehung, der Tumorprogression und der Therapieresistenz beruht auf Mutationen in der DNA, die zu Fehlfunktionen der entsprechenden Proteine führen. Es sind bereits einige für AGÜ und des Magens prädisponierende Mutationen, wie z.B. in den Genen für CDH1, APC, PTEN oder p53, bekannt (Höfler et al. 2007). Sie sind jedoch für eine Charakterisierung der Tumore und eine Festlegung der Therapie nicht ausreichend.

Der Hintergrund für ein Versagen oder Ansprechen einer Tumorthherapie ist immer noch unklar. Tumorzellen können auf Chemotherapie mit verschiedenen molekularen Reaktionen antworten. Unter anderen wird eine sog. „oncogene-induced senescence“ als eine Möglichkeit für eine Reaktion diskutiert, die zu einem für den Patienten positiven Tumoransprechen führt. Diese kann durch eine „oncogene-evoked DNA damage response“ hervorgerufen werden, was die Wirkung von DNA-schädigenden Chemotherapeutika erklären könnte (Schmitt et al. 2002). Verschiedene Gensignaturen des Tumors scheinen eine Rolle in der Suszeptibilität auf eine Chemotherapie zu spielen. Hierzu gehören p53, p16, p21 und kRas (te Poele et al. 2002; Haugstetter AM et al. 2010).

Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit einem Rektumkarzinom vor und nach Therapie zeigen, dass sich eine Reaktion des Tumors auf die Chemotherapie in einer unterschiedlichen Prognose niederschlagen kann (Rau et al. JCO 2002 ebenso Sturm I et al. BMC 2006). Daten zum AGÜ/Magenkarzinom existieren bisher nicht. Bisherige prätherapeutische Daten lassen zwar hoffen, dass hier möglicherweise in Zukunft Vorhersagen gemacht werden können. Hier ist die Anzahl der auszuwertenden Gene bisher jedoch sehr hoch (Schauer et. al. 2010; Motoori M et al. 2010).

Eine Charakterisierung der Tumorantwort kurz nach Einleitung der Therapie stellt die einzigartige Möglichkeit dar, die direkte Tumorantwort auf die initiale Chemotherapie zu untersuchen und eine Korrelation mit dem Ansprechen und ggf. auch mit der Prognose herzustellen.

Kontaktadresse des Studienarztes:

Prof. Dr. med. Martin Zeitz
PD Dr. med. Severin Daum
Dr. med. Christoph Treese
Medizinische Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12 200 Berlin
Tel.: +49 30 8445 2347
Fax: +49 30 8445 4481
Email: severin.daum@charite.de

Kontaktadresse des Studienlaborleiters:

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hummel
Institut für Pathologie
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12 200 Berlin
Tel.: +49 30 8445 4793/2295
Fax: +49 30 8445 4473
Email: michael.hummel@charite.de

Literatur:

Cunningham D. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.

Ychou M et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21.

Haugstetter AM et al. Cellular senescence predicts treatment outcome in metastasised colorectal cancer; *British Journal of Cancer* (2010) 103, 505 – 509.

Höfler H. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Recent Results Cancer Res.* 2007;176:33-6.

te Poele R. et al. DNA Damage Is Able to Induce Senescence in Tumor Cells in Vitro and in Vivo. *Cancer Research* 62, 1876–1883, March 15, 2002]

Rau B. et al. Dynamic Expression Profile of p21WAF1/CIP1 and Ki-67 Predicts Survival in Rectal Carcinoma Treated With Preoperative Radiochemotherapy. *JCO* 2003: pp 3391-3401

Roberson RS et al. Senescence in p53-Null Lung Cancer Cells and in Human Escape from Therapy-Induced Accelerated Cellular. *Cancer Res* 2005;65:2795-2803.

Sturm I et al. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy; *BMC Cancer* 2006: 6-14.

Schmitt CA et al. A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy. *Cell* 109: 335–346 (2002)